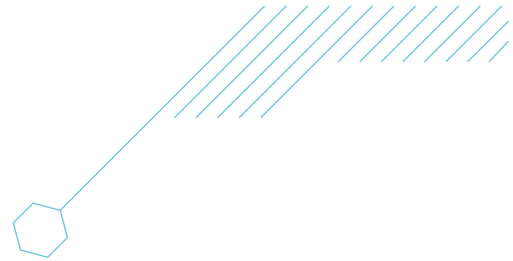


# Prise en charge des dystrophinopathies



Y. SIFI<sup>(1,2)</sup>

(1) Service de Neurologie,

(2) Laboratoire de génétique et de biologie moléculaire,  
Faculté de Médecine, Université Constantine 3

## Résumé

Les dystrophinopathies représentées essentiellement par la dystrophie musculaire de Duchenne de Boulogne (DMD) et de Becker (BMD) sont des affections musculaires héréditaires liées au chromosome X. Elles sont dues à des mutations dans le même gène DMD, localisé sur le bras court du chromosome X, en Xp21 et code pour la synthèse d'une protéine appelée dystrophine. Les stratégies de gestion recommandées actuellement dans la prise en charge des dystrophinopathies, incluant le traitement par corticostéroïdes et la prise en charge cardiaque et respiratoire ont modifié l'histoire naturelle de ces affections. D'autre part, de nouvelles approches thérapeutiques ciblant les anomalies moléculaires suscitent l'espoir d'un traitement prometteur pour la DMD, en particulier l'approche du saut d'exon par les oligonucléotides antisens et la thérapie qui induit la translecture du codon stop prématuré par le ribosome. L'objectif de cette revue générale est de rapporter l'état de la prise en charge des dystrophinopathies.

### >>> Mots-clés :

DMD/BMD, corticoïdes, translecture du codon stop, oligonucléotides antisens.

### Introduction :

Les dystrophinopathies représentées essentiellement par la dystrophie musculaire de Duchenne de Boulogne (DMD) et de Becker (BMD) sont des affections héréditaires liées à une anomalie quantitative et/ou qualitative de

## Abstract

Dystrophinopathies are an X-linked disorder, essentially represented by Duchenne (DMD) and Becker (BMD) muscular dystrophies. Both DMD and BMD are caused by mutations in the same gene called DMD gene, it is located on the short arm of the X chromosome in Xp21 and encoded the dystrophin. The natural history of DMD/BMD has been changed by the current recommended management strategies including corticosteroid treatment, cardiac and respiratory intervention. On the other hand, potential therapeutic approaches that target the causative genetic mutations raise hopes of promising treatment for DMD. The exon skipping approach with antisense oligonucleotides. Nonsense stop codon read-through therapy induces ribosomal read-through of premature stop codons. The objective of this review is to report the latest advances in management of dystrophinopathies.

### >>> Key-words :

DMD/BMD, corticosteroid, stop codon readback, antisense oligonucleotides.

la dystrophine <sup>(1)</sup>. Elles se transmettent selon le mode gonosomique récessif et sont consécutives à des mutations affectant le gène de la dystrophine situé sur le bras court du chromosome X, en Xp21 <sup>(1)</sup>. Elles se caractérisent sur le plan clinique par un déficit progressif de la force musculaire responsable d'une perte précoce de la marche, associé à une hypertrophie des mollets, une macroglossie, une insuffisance respiratoire et une cardiomyopathie pouvant entraîner le décès entre l'âge de 20 et 30 ans <sup>(2)</sup>. L'immunohistochimie, le western blot et l'étude génétique constituent le gold standard pour le diagnostic de ces affections et permettent de différencier la DMD de la BMD dans la plupart des cas. Les corticoïdes par voie générale en particulier la Prédnisolone et le Deflazacort semblent améliorer mais d'une manière transitoire les fonctions motrice et cardiaque <sup>(3)</sup>. Au cours de ces dernières années de nouvelles stratégies thérapeutiques ont été développées, dont les premiers essais cliniques réalisés chez l'être humain en utilisant les techniques du saut d'exon ou de la translecture des codons stop semblent très encourageants <sup>(4)</sup>. L'objectif de cette revue générale est de rapporter l'état de la prise en charge des dystrophinopathies.

### Physiopathologie :

La dystrophine est une protéine de 427 Kd, composée de 3.685 acides aminés, elle est organisée en un réseau régulier relié à l'actine et située à la face intracellulaire du sarcolemme. Elle y est amarrée par un complexe glycoprotéique trans-membranaire appelé DAG pour (*dystrophine associated glycoprotéine*) lui-même connecté à la matrice extracellulaire <sup>(5)</sup>. La dystrophine joue un rôle important dans le maintien de l'architecture cellulaire et permet la transduction du signal entre le cytosquelette et la matrice extracellulaire <sup>(5)</sup>. Un défaut quantitatif ou qualitatif de la dystrophine a pour conséquence une rupture ou une fragilisation du complexe glycoprotéique transmembranaire, ce qui provoque une fragilisation de la membrane musculaire. La dystrophine est codée par le gène DMD localisé en Xp21. Il s'étend sur un domaine de 2,4 méga bases de l'ADN, ce qui représente 1 % de la totalité du chromosome X. Il s'agit d'un des plus grands gènes humains connus, constitué de 79 exons <sup>(6)</sup> et altéré par 03 types de mutations : les délétions d'un ou de plusieurs exons, observées dans 65 % des cas, les duplications observées dans 5 % des cas et les mutations ponctuelles (petites délétions ou insertions d'un ou plusieurs nucléotides, mutations non-sens, mutations introniques) observées dans les 30 % restants <sup>(7)</sup>.

Environ 10-15 % des patients atteints de DMD ont une mutation non-sens <sup>(7)</sup>.

### Prise en charge des dystrophinopathies :

Pendant longtemps, la prise en charge des dystrophinopathies consistait en des soins préventifs et/ou des traitements symptomatiques ; coordonnée au sein de consultations pluridisciplinaires. Les glucocorticoïdes sont prescrits pour ralentir l'évolution de la maladie en retardant l'âge de la perte de la marche ; et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, tel le perindopril, ont démontré leur efficacité sur la prévention de l'insuffisance cardiaque <sup>(8)</sup>. À l'heure actuelle, de nouvelles molécules très prometteuses ont dépassé le stade d'essais et sont actuellement autorisées dans le traitement de la DMD.

### Thérapeutiques médicamenteuses :

**Corticoïdes :** Les corticostéroïdes ont montré leur efficacité pour améliorer la force musculaire et maintenir une marche indépendante prolongée, ils retardent par ailleurs l'apparition de la cardiomyopathie et préservent la fonction pulmonaire <sup>(9)</sup>. La Prednisone et le Deflazacort par voie générale sont les plus utilisés mais leur mécanisme d'action dans la DMD reste inconnu, car ils ne ciblent pas le déficit en dystrophine et n'ont aucune action sur le gène DMD. La prednisone est habituellement prescrite à la dose de 0,75 mg/Kg/Jour et le Deflazacort à 0,9 mg/Kg/Jour. Ils semblent prolonger la durée de la marche de 1 à 3 ans par rapport aux patients non traités.

**Inhibiteurs de l'enzyme de conversion :** Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont utilisés en première intention, en cas de diminution de la fraction d'éjection. En cas d'insuffisance cardiaque symptomatique, le traitement standard, associant de façon variable : b ta-bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion et diurétiques, est recommandé <sup>(10)</sup>. Certains auteurs recommandent les inhibiteurs de l'enzyme de conversion comme traitement préventif <sup>(8)</sup>.

### Thérapeutiques non médicamenteuses :

• **Prise en charge orthopédique :** Elle vise à prévenir les déformations articulaires secondaires à la perte progressive de la force musculaire. Elle est nécessaire pour maintenir un bon fonctionnement du tissu musculaire et la qualité du jeu articulaire, tout en prévenant

la survenue d'attitudes vicieuses ou de déformations. Les ténotomies sont parfois proposées en cas de rétractions majeures associées à un appareillage de marche. L'arthrodèse rachidienne est réalisée avant que la dégradation de la fonction cardiaque ne permette plus un geste opératoire aussi important. Elle permet une meilleure installation assise et une limitation de la dégradation de la fonction respiratoire. La kinésithérapie passive lutte contre les rétractions tendineuses.

• **Prise en charge respiratoire :** L'insuffisance ventilatoire observée au cours de la DMD/BMD, est essentiellement liée au déficit des muscles thoraco-abdominaux, qui entraîne une baisse progressive de la capacité vitale. Au début de la maladie, la surveillance de la croissance pulmonaire par les épreuves fonctionnelles respiratoires est annuelle puis bi-annuelle lorsque la fonction respiratoire se dégrade. La prise en charge comporte la rééducation respiratoire par relaxateur de pression et des exercices respiratoires. La kinésithérapie de drainage vise à lutter contre l'encombrement et la constitution d'atélectasies. Une hypoventilation alvéolaire nocturne sera recherchée à partir de l'âge de 15 ans devant des réveils nocturnes répétés, des céphalées, des sueurs matinales et une hypersomnie diurne. Elle est confirmée par des enregistrements nocturnes de la saturation en oxyhémoglobine, de la pO<sub>2</sub> et pCO<sub>2</sub> transcutanées. Une assistance ventilatoire nocturne au masque dans un premier temps, puis une trachéotomie, sera proposée.

• **Alimentation et troubles de la déglutition :** Un suivi ORL, stomatologique et digestif sera assuré selon les besoins de l'enfant. Il faut rechercher systématiquement la notion de constipation et d'atteinte de la musculature lisse. Une alimentation par gastrostomie sera proposée si nécessaire.

## Nouvelles thérapeutiques :

**Translecture des codons stop :** L'ataluren (PTC124), disponible actuellement sous la dénomination commerciale Translarna® est une molécule qui induit la translecture du codon stop prématuré par le ribosome (lecture forcée). Ce produit est utilisé dans le traitement des formes avec des mutations de type non-sens<sup>(11)</sup>. En permettant le passage du codon stop, le PTC124 pourrait restaurer la production d'une protéine de longueur normale et a priori fonctionnelle. Des essais préliminaires réalisés chez la souris puis chez l'homme ont montré une restauration de l'expression de la dystrophine dans le muscle après traitement. Cette approche ne concerne

que les patients ambulatoires âgés de 5 ans ou plus porteurs d'une mutation de type non-sens<sup>(11)</sup>. Il est administré par voie orale en 3 prises quotidiennes. La dose recommandée est de 10 mg/kg le matin, 10 mg/kg à midi, et 20 mg/kg le soir (pour une dose quotidienne totale de 40 mg/kg).

**Saut d'exon ou « exons skipping » par des oligonucléotides antisens :** Les oligonucléotides « antisens » (AON pour antisens oligo nucleotides) peuvent être utilisés pour « masquer » un exon qui borde une délétion et dont la présence décale la séquence de lecture suite à une délétion hors phase<sup>(12)</sup>. Lors de l'excision-épissage, cet exon ainsi masqué par un AON avec une séquence spécifique ne sera pas transcrit, il sera éliminé de l'ARN messenger mature<sup>(12)</sup>. Les premiers essais thérapeutiques de saut d'exon ont été faits avec des AON permettant de sauter l'exon 51 puisqu'il s'agit d'une région du gène dans laquelle les délétions sont fréquentes. L'AON utilisé est l'Eteplirsén, il entraîne le saut de l'exon 51 et restaure d'une manière fiable le cadre de lecture de l'ARNm, permettant la production d'une protéine pas tout à fait normale mais plus fonctionnelle, entraînant un phénotype BMD. L'Eteplirsén est utilisé en injections intraveineuse (IV) hebdomadaires à raison de 20 mg/kg à 50 mg/kg. Il a été rapporté que l'Eteplirsén à différentes doses stabilise la force musculaire des patients, appréciée par le test de marche des six minutes (6MWT pour six minutes walk test) ainsi que la fonction respiratoire<sup>(13)</sup>. Sur le plan immunohistologique, il entraîne une augmentation des fibres musculaires dystrophine-positives entre 43 et 52 % après 48 semaines de traitement<sup>(13)</sup>.

**Thérapies basées sur la régulation de l'utrophine :** L'utrophine est un homologue de la dystrophine qui est fortement exprimée au cours du développement normal<sup>(14)</sup>. Elle est anormalement surexprimée dans les muscles des patients atteints de dystrophinopathies et des souris mdx. De plus, les souris doublement déficientes en dystrophine et utrophine ont une dystrophie musculaire beaucoup plus sévère que les souris mdx. Cette observation a conduit à l'hypothèse que l'induction d'une surexpression d'utrophine pourrait partiellement combler le manque de dystrophine et aurait un rôle protecteur dans le muscle dystrophique<sup>(14)</sup>.

**Thérapies dites « cellulaires » :** le transfert de myoblastes : Le transfert de myoblastes semblait une piste prometteuse sur le plan théorique, chez l'animal et même chez l'homme, avec des injections dans les groupes muscu-

laire de myoblastes et un remplacement progressif des myocytes déficients<sup>(15)</sup>. Mais la faible extension du processus de remplacement in situ et la mauvaise tolérance locale avec des réactions inflammatoires ont conduit à l'abandon de cette piste thérapeutique.

### Thérapies dites « géniques » :

Cette démarche se base sur le transfert d'un gène normal pour compenser un gène défectueux ou d'essayer de corriger celui-ci in situ. Un transgène de taille réduite mais aboutissant à une protéine fonctionnelle, appelée mini ou microdystrophine délivré par un adénovirus est déjà disponible<sup>(16)</sup>, mais cette stratégie est abandonnée au profit de l'exon skipping et la lecture forcée.

## Conseil génétique et diagnostic prénatal :

**Conseil génétique :** Le conseil génétique est fondamental et doit être précoce. Les mères des enfants atteints sont transmettrices dans 2/3 des cas alors que le taux de néo mutation est évalué à 1/3. Etant donné l'âge du diagnostic de la maladie, le risque d'avoir un deuxième enfant atteint est élevé. Le dépistage d'autres conductrices potentielles dans la famille est fondamental et la mutation présente chez les cas index sera recherchée chez les femmes à risque.

**Diagnostic prénatal :** Il est indiqué lorsque la femme enceinte a un risque non négligeable d'avoir un enfant malade après un calcul de Bayes. Le prélèvement foetal peut être fait sur villosités choriales vers la onzième semaine d'aménorrhée (SA) ou par amniocentèse vers la seizième SA. Le diagnostic de sexe est alors pratiqué et l'analyse de l'ADN est indiquée s'il s'agit d'un fœtus masculin. Le diagnostic est direct par PCR multiplex si une délétion ou duplication est connue chez le propositus ou par séquençage direct du gène de la dystrophine en cas de mutation ponctuelle. Si la mutation du gène DMD n'est pas connue chez le cas index, l'analyse est indirecte par étude des polymorphismes intra géniques et doit rechercher l'haplotype hérité par le fœtus. Le délai nécessaire au diagnostic est d'environ 2 semaines.

## Conclusion :

Les dystrophinopathies (DMD/BMD) sont les plus fréquentes des dystrophies musculaires progressives de l'enfant. Les progrès de la génétique et de la biologie moléculaire ont permis de mieux les diagnostiquer. Leur prise en charge se limitait à un traitement symptomatique et palliatif dans le cadre d'interventions

multidisciplinaires. Des avancées récentes sont survenues dans leur traitement, en particulier dans la maladie de Duchenne, dont les résultats des premiers essais thérapeutiques semblent très encourageants.

## Conflit d'intérêt

Aucun.

## Date de soumission :

17 Novembre 2017

## Références :

- Hoffman EP, Brown RH, Kukul LM. Dystrophin : the protein product of the Duchenne muscular locus call. 1987; 51: 919-982.
- André D. Lascari, Jerome S. Haller. Duchenne muscular dystrophy, 2nd ed, Emery AEH (Ed.). Oxford University Press, New York (1993). [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)83195-6](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)83195-6)
- Gloss D, Moxley RT 3rd, Ashwal S, Oskoui M. Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2016 Feb 2;86(5):465-72.
- Van Deutekom JC, Janson AA, Ginjaar IB, Frankhuizen WS, Aartsma-Rus A, Bremmer-Bout M, et al. Local dystrophin restoration with antisense oligonucleotide PRO051. N Engl J Med. 2007; 357(26): 2677-86.
- Roinig M, Monaco AP, Kunkel LM. the complete sequence dystrophin predicts a rod shaped cytoskeletal protein. Cell.1988; 53: 219-228.
- Ahn AH, Kunkel LM. The structural and functional diversity of dystrophin. Nat Genet. 1993; 3: 283-91.
- Freund AA, Scola RH, Arndt RC, Lorenzoni PJ, Kay CK, Werneck LC. Duchenne and Becker muscular dystrophy: a molecular and immunohistochemical approach. Arq Neuro-Psiquiatr. 2007; 65(1): 73-76
- Duboc. D, Meune. C, Pierre. B, Wahbi. K, Eymard. B, Toutain. A, Berard. C, Vaksman. G, Weber. S, Bécane. Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up. 2007; 154, 3: 596-602.
- Merlini L, Gennari M, Malaspina E, Cecconi I, Armaroli A, Gnudi S, et al. Early corticosteroid treatment in 4 Duchenne muscular dystrophy patients: 14-year follow-up. Muscle Nerve 2012;45(6):796-802.
- El Aloul.B, Altamirano-Diaz. L, Zapata-Aldana. E, Rodrigues. R, Malvankar-Mahtar. M S, Nguyen. C-T, Cambell. C. Pharmacological therapy and management of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: a systematic review. Neuromuscular disorders. 27 (2017) 4-14.
- Welch EM, Barton ER, Zhuo J, Tomizawa Y, Friesen WJ, Trifillis P, et al. PTC124 targets genetic disorders caused by nonsense mutations. Nature. 2007; 447 (7140): 87-96.
- Goyenvalle A, Vulin A, Fougerousse F, Leturcq F, Kaplan JC, Garcia L, Danos O. Le saut d'exon thérapeutique : un espoir pour les dystrophinopathies. Medecine Sciences.2004; 20: 1163-5.
- Mendell JR, Goemans N, Lowes LP, Alfano LN, Berry K, Shao J, Kaye EM, Mercuri E. Eteplirsén Study Group and Telethon Foundation DMD Italian Network. Longitudinal effect of eteplirsén versus historical control on ambulation in Duchenne muscular dystrophy. Ann Neurol. 2016 Feb;79(2):257-71
- Love DR, Hill DF, Dickson G, Spurr NK, Byth BC, Marsden RF, Walsh FS, Edwards YH, Davies KE: An autosomal transcript in skeletal muscle with homology to dystrophin. Nature 1989, 339:55-58.
- Moorwood C, Khurana TS. Duchenne muscular dystrophy drug discovery-he application of utrophin promoter activation screening. Expert Opin Drug Discov. 2013 May; 8(5): 569-8.
- England SB, Nicholson LV, Johnson MA, Forrest SM, Love DR, Zubrzycka-Gaarn EE, et al. Very mild muscular dystrophy associated with the deletion of 46% of dystrophin. Nature 1990;343:180-2.