

Préambule: Le résumé suivant est rédigé à partir de notes prises au vol. Des erreurs ou fautes de frappe sont possibles. Les diapositives de l'orateur sont normalement disponibles sur le site Internet <http://dea.hug-ge.ch/enseignement/formcontinue.html> le nom d'utilisateur est "formationcontinue" et le mot de passe est "pediatrie", en minuscules et sans accents.

Colloque de Pédiatrie Lausanne-Genève du 2 novembre 2012

Première heure:

Thérapies des maladies neuromusculaires

Dr P.-Y. JEANNET (CHUV Lausanne)

Les maladies neuromusculaires ont une fréquence de 1/2000, représentant 7000 maladies rares, 30 millions de malades. Une thérapie est disponible pour environ 5% d'entre elles. Actuellement, des firmes pharmaceutiques s'intéressent à ce domaine. Ces maladies peuvent toucher le muscle, le moto neurone ou la synapse.

Exemple : un enfant tient assis vers 8 mois. Présente un déplacement assis (snuffling) à 14 mois, acquisition de la marche à 20 mois. Mais il n'arrive pas à s'asseoir ni à se redresser. Il y a une suspicion de dystrophie musculaire. Les CK sont élevées, la biopsie musculaire confirme une maladie de Duchenne.

C'est une maladie liée à l'X touchant un garçon sur 4 à 6000.

L'histoire naturelle était un diagnostic vers l'âge de 3 à 5 ans, une perte de la marche vers 8 à 11 ans, des problèmes de scoliose, un décès vers l'âge de 20 ans. Actuellement, un traitement de stéroïdes, dont l'effet n'est pas connu, permet de retarder l'évolution et d'éviter ou diminuer le risque de scoliose. Des recommandations de prise en charge ont été publiées dans le Lancet.

Il s'agit d'une atteinte de la dystrophine. Il existe différents phénotypes (Duchenne, Becker, formes intermédiaires)

Les mères porteuses sont symptomatiques dans 10 à 20% des cas (faiblesse scapulaire).

Dans ces maladies, thérapie ne veut pas dire guérison.

La stratégie est plutôt de retarder l'évolution de la maladie. Lors d'essai clinique, il est difficile de faire comprendre à une famille qu'elle pourrait recevoir le placebo. Qui dit maladie rare dit petite cohorte de patients. Par ailleurs l'évolution est lente, l'effet du traitement n'est visible qu'à long terme.

La thérapie génique peut être utile au début de la maladie. Les attentes des patients sont immenses et souvent déçues.

Petit rappel : le gène d'ADN est composée d'introns et exons traduits en RNA, qui subit un épissage et est transformé en mRNA.

En thérapie génique, les gènes d'ADN sont souvent trop grands pour le vecteur. Les approches techniques portent sur le RNA.

Il y a des essais d'action sur la lecture (par exemple comment sauter une mutation non sens). La gentamycine par exemple a cet effet. L'ataluren a été développé pour cela. Ce médicament est intéressant pour d'autres maladies (13% des cas de mal. de Duchenne, 10% des cas de mucoviscidose).

Une autre idée est le saut d'exon. Un décalage de lecture donnera une protéine inefficace. La dystrophine est composée de 79 exons. Cette technique de saut d'exon permet de récupérer une protéine tronquée, mais encore fonctionnelle.

Exemple : THE BIG DOG SAW THE RED CAT. Mutation: perte de BIG D

Cela donne THE OGS AWT HER EDC AT, ce qui est illisible. La technique de saut d'exon permet d'ignorer le OG, on aura THE SAW THE RED CAT, ce qui est tronqué mais plus lisible, et permet de récupérer une certaine fonction.

Les essais thérapeutiques (RRO 051) montrent une amélioration de la fonction. Des études en phase II et III sont en cours (utile pour 13 % des cas de maladie de Duchenne). La technique peut être appliquée sur d'autres mutations, cela pourrait être utile pour 85% des patients.

Amyotrophie spinal : l'exemple d'un bébé de 3 mois, bien éveillé mais complètement hypotone est présenté. Il existe 3 types, le type I précoce, avec décès vers l'âge de 2 ans : le type II plus tardif, impossibilité pour se tenir debout et le type III de meilleur pronostic d'apparition à l'âge adulte.

Le gène SNM1 est à côté du gène SNM2 naturellement peu efficace. Lors de mutation du SNM1 il y a des tentatives (stade d'essai) de faire fonctionner le SNM 2 en intervenant sur l'épissage du gène.

Maladie de Steinert : une thérapie par oligonucléotide et également efficace. Dans la maladie de Steinert, il y a du RNA en trop, entraînant une rupture de lecture des facteurs de transcription. Ce traitement permet de libérer l'expression des gènes. La maladie de Steinert a aussi des implications cardiaques et oculaires.

Dans tous ces domaines il y a une forte mobilisation des associations de patients mais aussi des volontés politiques avec création d'un programme de coordination européen. Il y a création d'un consortium ou toute association, firme pharmaceutique ou autre, apportant chacun un budget de 10 millions, se réunissent pour coordonner les travaux. Le but ambitieux est la découverte de 200 nouveaux médicaments ou mesures diagnostiques d'ici 2020

Donc

Des études de phase I. II et III sont en cours pour ces maladies rares.

Il y a eu changement de paradigme : le traitement est basé sur le type de mutation et non la maladie (phénotype)

Cela entraîne une exigence de précision diagnostic accrue (type de mutation)

Il y a nécessité d'avoir des registres précis, permettant de recruter des patients pour participer à des études internationales.

Les patients sont très demandeurs pour obtenir les dernières informations concernant leur maladie.

Compte rendu du Dr V. Liberek

vliberek@bluewin.ch

Transmis par le laboratoire MGD

colloque@labomgd.ch