



## Et ailleurs...?

### Dystrophie musculaire de Duchenne: la biologie moléculaire en action!

#### La question

La maladie de Duchenne implique une altération du gène (situé sur le chromosome X) qui synthétise la dystrophine, protéine indispensable au fonctionnement et au maintien des cellules musculaires. La forme la plus fréquente est une délétion de l'exon 50. La «lecture» du gène s'arrête. Il existe un oligonucléotide (AVI-4658) qui «saute» par-dessus l'exon manquant («exon skipping», «to skip» = *sauter par-dessus*) et rétablit la lecture correcte et, possiblement, la synthèse de la dystrophine. Cet oligonucléotide est-il fonctionnel chez l'homme?

#### La méthode

AVI-4658 a été administré en doses croissantes intraveineux à 19 patients sur 12 semaines. Tous ces malades ont subi une biopsie musculaire avant et après le traitement. L'issue primaire était la sécurité et la tolérance d'AVI-4658. L'issue secondaire était la capacité de l'oligonucléotide à restaurer la synthèse de la dystrophine.

#### Les résultats

AVI-4658 a été très bien toléré. Sept patients ont répondu par une augmentation de la fluorescence de la dystrophine dans les cellules musculaires de 9 à 16%. Trois patients qui ont reçu les doses les plus élevées ont vu le nombre de fibres musculaires dystrophine augmenter de 21 à 55%. D'autres protéines musculaires dépendant du gène de la dystrophine, l' $\alpha$ -sarcoglycan et la NO-synthase neuronale, ont également augmenté fortement chez certains patients. L'infiltrat inflammatoire musculaire a diminué chez 8 patients.

#### Les problèmes

L'étude n'a pas été conçue pour examiner la fonction musculaire (marche de 6 minutes) qui n'a pas varié. Mais le délai est probablement trop court. Le traitement est assez difficile nécessitant parfois des cannulations veineuses prolongées. L'effet sur le cœur, souvent atteint et parfois cause de décès par arythmies, n'est pas connu.

#### Commentaire

Un rayon d'espoir enfin dans cette maladie terrible qui atteint de jeunes adultes. Il est aussi possible que cette technique de «pont» moléculaire s'applique à d'autres maladies neuromusculaires. Elle apparaît aussi moins risquée que la transfection du gène entier par des vecteurs viraux.

Lancet. 2011;378:595. / AdT

**Nesiritide: échec.** Le nesiritide est un peptide natriurétique vasodilatateur approuvé par la FDA en 2001 pour l'insuffisance cardiaque sur la base d'une seule étude. 10 ans et un milliard de \$ dépensés plus tard, une nouvelle étude a montré l'inefficacité de ce traitement. Chez 7141 patients en insuffisance cardiaque aiguë, l'administration de nesiritide n'as pas permis après 30 jours de traitement de diminuer le taux de réhospitalisation ni celui des décès comparé au groupe placebo. On peut se demander quel a été le rôle du marketing dans l'approbation rapide en 2001 de cette substance...  
N Engl J Med. 2011;365:32. / AdT

### Fumée et infarctus du myocarde: résultats étonnants.

Le canton des Grisons a implémenté une interdiction de fumer dans les lieux publics depuis 2008. Le nombre d'infarctus du myocarde a significativement baissé déjà la première année après l'interdiction et se confirme la deuxième année. Par contre, le canton de Lucerne qui ne connaît pas la même interdiction a vu le nombre des patients admis pour infarctus augmenter significativement durant la même période. C'est surtout chez les non-fumeurs que la baisse s'est produite. Fumée passive?  
Swiss Med Weekly. 2011;141:32. / AdT

### Diète et lithiases rénales: légumes et fruits...

3 immenses cohortes (Health Professional follow-up Study >45 000 hommes, Nurses' Health Study I et II >94 000 et 101 837 femmes resp.) se sont vu conseiller une diète riche en fruits, légumes relativement pauvre en produits laitiers et en protéines animales («DASH»). Des questionnaires sur le suivi de la diète ont été envoyés. Diète bien suivie: <45%, <42% et <40% de risque relatif de lithiase dans les trois cohortes respectivement. Et en plus, c'est bon pour les artères...  
J Am Soc Nephrol. 2009;20:2253. / AdT

**Diabète de type 1 et insuffisance cardiaque.** Le système de santé centralisé de la Suède permet souvent des études épidémiologiques intéressantes. Par ex.: chez près de 21 000 patients d'environ 40 ans avec un diabète de type 1 suivi pendant 9 ans, l'admission à l'hôpital avec une insuffisance cardiaque est étroitement liée au taux d'Hb glyquée: 1,42 pour 1000 patients/année si l'Hb glyquée est <6,5% versus 5,2 pour 1000 patients/année si l'Hb glyquée est >10,5%. Pas d'association de l'insuffisance cardiaque avec le LDL cholestérol. Un HDL cholestérol élevé protège...  
Lancet. 2011;378:140. / AdT

Auteur dans ce numéro Antoine de Torrenté (AdT)