



**ATTENTION: sous embargo jusqu'au 19 novembre 2018, 11h heure locale**

## Une molécule combat la paralysie musculaire

Des chercheurs de l'UNIGE ont identifié une molécule permettant de stopper la progression d'une maladie génétique grave provoquant une paralysie musculaire de l'ensemble du corps et la mort.

**La myopathie myotubulaire est une maladie génétique grave causant dès la naissance une paralysie des muscles, provoquant la mort avant l'âge de deux ans. Aucun traitement n'existe à l'heure actuelle, mais des chercheurs de l'Université de Genève (UNIGE), en collaboration avec l'Université de Strasbourg, ont identifié une molécule permettant non seulement de ralentir fortement l'évolution de la maladie, mais également de multiplier par sept l'espérance de vie dans le modèle animal. Cette molécule, nommée tamoxifène, étant déjà utilisée dans les traitements contre le cancer du sein, les chercheurs espèrent la mise en place d'un essai clinique rapidement, permettant l'utilisation de ce médicament par les patients. Des résultats à lire dans la revue *Nature Communications*.**

La myopathie myotubulaire est une maladie génétique grave provoquant une paralysie de tous les muscles squelettiques dès la naissance. 90% des bébés atteints ne dépassent pas l'âge de deux ans. «Cette maladie affecte le chromosome X et concerne un petit garçon sur 50'000», précise Leonardo Scapozza, professeur ordinaire à la Section des sciences pharmaceutiques de la Faculté des sciences de l'UNIGE. En effet, seuls les garçons sont concernés par la myopathie myotubulaire, le deuxième chromosome X des filles permettant en général de compenser l'éventuelle mutation du premier.

Aujourd'hui, aucun traitement n'existe contre cette déficience génétique, mais des recherches intéressantes en thérapie génique sont en cours. «Il faudra toutefois des années avant de conclure sur l'efficacité de ces essais cliniques, raison pour laquelle nous nous sommes tournés vers une molécule déjà autorisée pour d'autres traitements chez l'homme, dans l'espoir de trouver plus rapidement un moyen de contrer cette maladie qui engage le pronostic vital», explique Olivier Dorchies, chercheur à la Section des sciences pharmaceutiques de la Faculté des sciences de l'UNIGE.

### Le tamoxifène, une molécule multi-usage

Les chercheurs se sont penchés sur le tamoxifène, un médicament utilisée depuis longtemps contre le cancer du sein, car cette molécule présente plusieurs propriétés intéressantes pour la protection des fibres musculaires : il est antioxydant, anti-fibrotique et protège les mitochondries. «Dans une précédente étude, nous avons utilisé le tamoxifène pour lutter contre la myopathie de Duchenne, qui est également une maladie génétique musculaire touchant un garçon sur 3500 et dont l'espérance de vie est de 30 ans, relève Elinam Gayi, doctorante à la Section des sciences pharmaceutiques de la Faculté des sciences de l'UNIGE. Et les résultats ont été excellents, un essai clinique est d'ailleurs en cours.» C'est pourquoi les scientifiques se sont penchés sur cette même molécule pour contrer la myopathie myotubulaire qui, bien que provoquant également une paralysie musculaire, n'a pas pour autant les mêmes mécanismes d'action que sa cousine Duchenne.



L'équipe de la Section des sciences pharmaceutiques de l'UNIGE (de gauche à droite): Elinam Gayi, Olivier Dorchies, Leonardo Scapozza, Marta Sierra, Laurence Neff et Hesham Ismail.

### Illustrations haute définition

## contact

### **Leonardo Scapozza**

professeur ordinaire à la section  
des sciences pharmaceutiques  
Faculté des sciences  
+41 22 379 33 63  
Leonardo.Scapozza@unige.ch

### **Olivier Dorchies**

collaborateur scientifique à la  
section des sciences  
pharmaceutiques  
Faculté des sciences  
+41 22 379 34 25  
Olivier.Dorchies@unige.ch

### **Elinam Gayi**

assistante à la section des  
sciences pharmaceutiques  
Faculté des sciences  
+41 22 379 34 24  
Elinam.Gayi@unige.ch

**DOI:** 10.1038/s41467-018-07058-4

**UNIVERSITÉ DE GENÈVE**  
**Service de communication**  
24 rue du Général-Dufour  
CH-1211 Genève 4

Tél. +41 22 379 77 17  
media@unige.ch  
www.unige.ch

«La myopathie myotubulaire est provoquée par une absence de myotubularine, un enzyme qui transforme des messagers lipidiques. Sans elle, la protéine nommée dynamine 2 s'accumule et provoque l'atrophie musculaire», expose la doctorante de l'UNIGE. Pour soigner la maladie, une des pistes explorée par plusieurs groupes – dont les collaborateurs de Strasbourg – consiste à cibler la dynamine 2, qui est justement modulée par la molécule tamoxifène.

### **Un traitement par voie orale qui multiplie l'espérance de vie par sept**

Les scientifiques ont ainsi administré quotidiennement à des souris malades, présentant les mêmes symptômes qu'un bébé, du tamoxifène par voie orale en le mélangeant à la nourriture. Trois doses ont été testés : 0,03 milligramme par kilogramme, 0,3 milligramme par kilogramme et 3 milligrammes par kilogramme. En tenant compte des différences de métabolismes entre la souris et l'homme, la dose la plus élevée correspond à celle utilisée lors du traitement du cancer du sein chez la femme. Les résultats sont sans appel.

Une souris malade non traitée vit en moyenne 45 jours. Avec la dose la plus faible, l'espérance de vie moyenne est de 80 jours, avec la dose intermédiaire, elle est de 120 jours. «Mais avec la dose la plus élevée, l'espérance de vie passe à 290 jours en moyenne, soit sept fois plus qu'une souris non traitée, et certaines ont dépassé les 400 jours!», s'enthousiasme Leonardo Scapozza. De plus, la progression de la paralysie a été fortement ralentie, voire entièrement stoppée, la force musculaire a été triplée et 60% du déficit musculaire entre une souris saine et une souris malade a pu être récupéré.

Les scientifiques ont débuté le traitement lorsque les souris ont développé les premiers symptômes, soit une paralysie des pattes arrières, vers l'âge de trois semaines. Mais il n'est pas exclu qu'administré plus tôt, le tamoxifène puisse avoir un effet préventif et contrer plus efficacement encore la faiblesse musculaire. «En parallèle de notre étude, une équipe de l'Hôpital des enfants de Toronto a testé le médicament sur des souris encore plus jeunes, et effectivement, la maladie ne s'est pas développée, explique Olivier Dorchies. Le problème est que chez l'homme, la myopathie myotubulaire impacte déjà le fœtus, il est donc difficile de savoir si une absence totale de paralysie pourrait être envisagée avec cette molécule si le traitement est mis en place après la naissance.»

### **Bientôt un essai clinique ?**

«Le tamoxifène étant déjà autorisé pour une utilisation chez l'homme et un essai clinique le concernant étant en cours pour la myopathie de Duchenne, nous avons bon espoir qu'un essai clinique puisse voir le jour d'ici à deux ans», se réjouit Elinam Gayi. C'est à présent aux cliniciens de s'emparer de cette recherche et de la mettre en pratique.

Les chercheurs de l'UNIGE vont poursuivre l'exploration des multiples usages du tamoxifène contre les maladies musculaires génétiques, en tentant de le combiner avec d'autres molécules autorisées ou en phase finale de développement clinique, l'objectif étant de trouver des traitements qui puissent être mis rapidement sur le marché.