JUIN 2022

SAVOIR & COMPRENDRE
AVANCÉES DE LA RECHERCHE

AVANCÉES dans les myopathies des ceintures

> *dystrophies musculaires des ceintures*
> *LGMD* (limb-girdle muscular dystrophy)
> *calpaïnopathie*
> *dysferlinopathie*
> *sarcoglycanopathie*

Les myopathies ou dystrophies musculaires des ceintures (LGMD pour *Limb Girdle Muscular Dystrophy*) constituent un groupe hétérogène de maladies musculaires rares d'origine génétique. Elles se manifestent par un déficit et une atrophie des muscles du bassin (ceinture pelvienne) et des épaules (ceinture scapulaire). Les manifestations de la maladie sont très variables, allant d'une simple fatigabilité musculaire jusqu'à des formes entraînant la perte de la marche, avec ou sans complications cardiaques et/ou respiratoires.

Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2022 présente les actualités de l'année écoulée concernant la recherche dans les myopathies des ceintures : colloques internationaux, études ou essais cliniques en cours, publications scientifiques et médicales…

Il est téléchargeable sur le site internet de l'AFM-Téléthon où se trouvent aussi d'autres informations concernant les domaines scientifiques, médicaux, psychologiques, sociaux ou techniques dans les myopathies des ceintures :

WEB www.afm-telethon.fr

AFMTÉLÉTHON
INNOVER POUR GUÉRIR

Sommaire

Rédaction
▪ Myoinfo,
Département d'information sur les maladies neuromusculaires de l'AFM-Téléthon, Évry

Validation
▪ Dr J. Andoni Urtizberea
Institut de Myologie, Paris
▪ Stéphanie Lorain, chef de projet à la Direction Scientifique de l'AFM-Téléthon
▪ Mélanie Bordes, responsable scientifique au sein du Groupe d'Intérêt LGMD de l'AFM-Téléthon

Remerciements
▪ Nous remercions toutes les personnes concernées par cette maladie qui ont pris le temps de relire et d'amender tout ou partie de ce document.

Que sont les dystrophies musculaires des ceintures ? 5
Caractéristiques 5
Des manifestations variables 5
Nombre de personnes atteintes 5
Mode de transmission 5
Classification et nomenclature 5
LGMD récessives : 27 formes reconnues 6
LGMD dominantes : 5 formes reconnues 8
Les causes de la maladie 9
Membrane cellulaire (sarcolemme) et matrice extracellulaire 9
Maturation des fibres musculaires 10
Sarcomère 11
Actualités dans les LGMD 11
Congrès et assemblées 11
La conférence internationale sur les LGMD 2021 11
Le sommet mondial sur les LGMD 2022 11
La conférence médico-scientifique de la *MDA* 2022 12
TREAT-NMD se penche sur l'histoire naturelle des LGMD 12
Formations des professionnels de santé 13
TREAT-NMD forme aux LGMD 13
ENMC : ateliers sur les dysferlinopathies et dystroglycanopathies 13
Associations 13
Une nouvelle association LGMD voit le jour 13
Bilan et leçons de la pandémie Covid-19 13
Épidémiologie et vaccin 13
Les patients neuromusculaires moins touchés 13
Un muscle atrophié n'empêche pas l'efficacité du vaccin 14
Mobilisation face au Covid-19 14
Filnemus et AFM-Téléthon aux côtés des patients 14
La recherche se poursuit sur le coronavirus 14
Essais cliniques 15
Qu'est-ce qu'un essai clinique ? 15
Les essais cliniques internationaux en cours dans les LGMD en un coup d'œil 16
Essais cliniques portant sur plusieurs LGMD 17
Pharmacothérapie : la prednisone (stéroïdes) 17
Kinésithérapie : exercice physique et qualité de vie 17
Dispositif médical : un corset pour le décollement des omoplates 18
LGMD R1 (*CAPN3* – calpaïnopathie) 18
Essais cliniques du VTA-100 en prévision 18
LGMD R2 (*DYSF* – dysferlinopathie) 18
Thérapie génique : le SRP-6004 (rAAVrh74.MHCK7.DYSF.DV) 18
LGMD R3 (*SGCA* – alpha-sarcoglycanopathie) 19
Thérapie génique : le SRP-9004 (scAAVrh74. tMCK.hSGCA) 19
LGMD R4 (*SGCB* – bêta-sarcoglycanopathie) 20
Thérapie génique : le SRP-9003 (rAAVrh74.MHCK7.SGCB) 20
LGMD R9 (*FKRP* – dystroglycanopathie) 21
Thérapie génique : l'ATA-100 – Essai en préparation en France 21
Thérapie génique : le LION-101 – Essai en préparation 21

Pharmacothérapie : le ribitol (BBP-418) 22
Pharmacothérapie : le déflazacort (Emflaza®) – Essai interrompu 23
Pharmacothérapie : l'EDG-5506 23
Études observationnelles 24
Qu'est-ce qu'une étude observationnelle ? 24
Les registres de patients LGMD 24
Deux registres LGMD nationaux français 25
Huit registres LGMD internationaux 25
Le *Global FKRP Registry – LGMD2i Research Fund, CureLGMD2I* 25
Le *Congenital Muscle Disease International Registry* (CMDIR) 26
Le *Dysferlin Registry – Jain Foundation* 26
Le *Global Registry for COL6-related dystrophies* 27
Études cliniques dans plusieurs LGMD 27
Enquête : qualité des soins 27
Épidémiologie : douleurs chroniques 28
Critères cliniques et biomarqueurs pour évaluer les LGMD 29
Fonction motrice et pulmonaire 29
Progression clinique et impact fonctionnel 30
Développement de biomarqueurs ciblant le sarcolemme 31
La troponine rapide dans les LGMD récessives : un biomarqueur utile 31
Évolution des capacités motrices 31
Diagnostic et évolution de la maladie 32
Caractéristiques cliniques des dystroglycanopathies 32
LGMD R2 (*DYSF* – dysferlinopathie) 33
Des critères d'évaluation pour valider les mesures cliniques 33
Des patients Russes atteints de LGMD à l'étude 33
Quels variants du gène *DYSF* dans une cohorte de patients chinois ? 34
LGMD R4 (*SGCB* – bêta-sarcoglycanopathie) 34
Une étude préalable à un futur essai de thérapie génique 34
Quelle corrélation entre manifestations cliniques et âge ? 35
LGMD R6 (*SGCD* – delta-sarcoglycanopathie) 35
La plus grande cohorte de patients atteints de LGMD R6 à la loupe 35
LGMD R9 (*FKRP* – dystroglycanopathie) 36
Mieux connaître la maladie chez les patients norvégiens 36
Critères d'évaluation de la LGMD R9 pour de futurs essais 36
De nouveaux biomarqueurs 37
Imagerie médicale : atteinte des muscles du tronc 37
Qu'en est-il de la douleur ? 38
LGMD R12 (*ANO5* – anoctaminopathie) 38
Caractériser la nature de l'atteinte par imagerie 38
Comprendre la progression de l'atteinte musculaire 39
LGMD R23 (*LAMA2*) 40
Données cliniques et génétiques dans la population chinoise 40
Études précliniques : les pistes thérapeutiques 40
Qu'est-ce qu'une étude préclinique ? 40
LGMD R1 (*CAPN3* – calpaïnopathie) 40
Thérapie génique : le AAVrh74.tMCK.hCAPN3 : preuve de faisabilité 40
Pharmacothérapie : inhibition de la GSK-3β par le tideglusib *in vitro* 41
LGMD R2 (*DYSF* – dysferlinopathie) 41
Thérapie génique : le hASM-AAV et la sphingomyélinase acide 41
Pharmacothérapie : l'ataluren pour la translecture de codon stop 42
Pharmacothérapie : l'ézétimibe prévient la dégradation musculaire 42
Pharmacothérapie : le 4-BPA restaure la réparation membranaire 42

LGMD R3 (*SGCA* – alpha-dystroglycanopathie) 43
Pharmacothérapie : Givinostat et Bortezomib : un couplé gagnant 43
Pharmacothérapie : « repositionnement » du composé C17 43
LGMD R7 (*TCAP* – téléthoninopathie) 44
Thérapie génique : le rAAV.TCAP fonctionne chez la souris 44
Recherche fondamentale 44
Qu'est-ce que la recherche fondamentale ? 44
LGMD R2 (*DYSF* – dysferlinopathie) 44
Le rôle de l'exon 40a du gène *DYSF* dans l'apparition de la maladie 44
L'annexine et la dysferline dans la réparation du sarcolemme 45
Implication de la dysferline dans la contraction musculaire 45
LGMD R4 (*SGCB* – bêta-sarcoglycanopathie) 45
Une nouvelle lignée de cellules souches pluripotentes induites 45
LGMD R9 (*FKRP* – dystroglycanopathie) 46
CRISPR-Cas9, un outil pour remplacer l'exon 4 du gène *FKRP* 46
FKRP jouerait un rôle dans l'homéostasie cellulaire 46
LGMD R12 (*ANO5* – anoctaminopathie) 46
Un nouveau modèle de souris pour la LGMD R12 46
Synthèses concernant les myopathies des ceintures 47
État des lieux et perspectives thérapeutiques 47
Calpaïnopathies (LGMD R1) 47
Sarcoglycanopathies (LGMD R3, R4, R5, R6) 47
LGMD R9 liée à *FKRP* 48

*
* *

131 articles scientifiques
publiés entre juin 2021 et mai 2022
(Source : PubMed)

5 essais cliniques dont 3 de thérapie génique

16 études observationnelles
en cours dans le monde
(Source : ClinicalTrials.gov)

Que sont les dystrophies musculaires des ceintures ?

Caractéristiques

▪ Les myopathies des ceintures ou dystrophies musculaires des ceintures (LGMD pour *Limb Girdle Muscular Dystrophy*) sont un groupe hétérogène de maladies héréditaires rares caractérisées par un affaiblissement progressif principalement des muscles proximaux, c'est-à-dire les muscles des épaules (ceinture scapulaire) et des hanches (ceinture pelvienne) dû à une perte de fibres musculaires. Les manifestations cliniques sont variables mais généralement limitées aux muscles squelettiques.
Aujourd'hui, **32 formes de LGMD ont été identifiées**. Elles sont le résultat de défauts dans des protéines agissant à des endroits différents de la fibre musculaire.

*Le terme « **Limb-Girdle Muscular Dystrophy** » a été introduit en 1954 par Walton et Nattrass, deux médecins du King's College à Londres, pour désigner des patients atteints de faiblesse et atrophie musculaire des muscles des ceintures avant 30 ans, sans atteinte du visage et une progression peu rapide.*

*Une **maladie** est dite **rare** quand elle touche moins d'une personne sur 2 000 (0,05%). Les maladies rares font l'objet d'une politique de santé publique commune dans les domaines de la recherche, de l'information et de la prise en charge.*

Des manifestations variables

▪ Les symptômes des LGMD ne sont pas présents à la naissance et **touchent des individus de tout âge**, de la petite enfance à l'adulte d'âge avancé.
La gravité des LGMD est souvent corrélée à l'âge d'apparition de la maladie. Il existe des formes adultes présentant des signes cliniques légers et une progression lente, des formes à début pédiatrique bien plus graves avec une invalidité sévère précoce avec ou sans insuffisance respiratoire et/ou cardiaque, ainsi que de nombreuses formes intermédiaires.
La combinaison d'analyses cliniques, physiopathologiques et génétiques est souvent nécessaire pour atteindre un diagnostic de certitude.

Nombre de personnes atteintes

▪ Bien que la prévalence soit difficile à évaluer et qu'elle varie grandement selon les régions et les formes de LGMD, on estime qu'elle se situe pour toutes les formes de LGMD entre 1/44 000 et 1/123 000*. Les LGMD R1 et LGMD R2 sont les plus communes, en tout cas en France.

Mode de transmission

▪ La majorité des LGMD se transmet habituellement selon un mode **autosomique récessif** et beaucoup plus rarement selon le mode **autosomique dominant**. A l'heure actuelle, 32 gènes de LGMD ont été identifiés comme cause d'autant de formes différentes de LGMD.

Classification et nomenclature

▪ En 2017, un atelier de travail réunissant experts internationaux et représentants de patients a été organisé par l'*European Neuromuscular Centre (ENMC)* à Naarden aux Pays-Bas en vue de réviser la nomenclature et le classement des LGMD. Les résultats de ce travail ont été publiés en 2018 et les nouvelles dénominations et les classements proposés sont ceux aujourd'hui majoritairement utilisés par la communauté scientifique et médicale.

Atteinte musculaire proximale

Les muscles proximaux sont les muscles qui sont proches de l'axe du corps : muscles des épaules et des bras pour les membres supérieurs, muscles des hanches et des cuisses pour les membres inférieurs.

➤➤ Le système musculaire squelettique, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

* Données Orphanet sur la Dystrophie musculaire des ceintures : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=263.

Dans cette publication, **les dystrophies musculaires des ceintures sont définies comme** :

« […] des maladies génétiques héréditaires qui touchent primitivement le muscle squelettique et qui se manifestent par une faiblesse musculaire progressive, à prédominance proximale en rapport avec une perte de fibres musculaires.

Pour être considérée comme une authentique dystrophie musculaire des ceintures, une LGMD doit avoir été rapportée dans au moins deux familles non apparentées dont les membres malades ont acquis une marche autonome. Les patients doivent présenter un taux de CPK élevé, des images de dégénérescence musculaire au cours de l'évolution de la maladie et des altérations dystrophiques à l'histologie musculaire, le tout pouvant aboutir à terme à une dégénérescence complète des muscles les plus touchés. »

*Une **dystrophie musculaire** est caractérisée par une fonte et un affaiblissement progressif de certains groupes de muscles. L'examen au microscope d'un échantillon de ces muscles dystrophiques montre une dégénérescence des cellules musculaires s'accompagnant de la présence de cellules jeunes en régénération tendant à contrebalancer la perte cellulaire due à la dégénérescence.*

Une nouvelle dénomination pour les myopathies des ceintures

▪ Le nom des dystrophies musculaires des ceintures prend désormais le format suivant : *« LGMD, D (dominant) ou R (récessif) pour le mode de transmission, ordre de découverte (chiffre), nom de la protéine en cause ».*

▪ Ainsi l'ex-LGMD2A devient la LGMD R1 liée à la calpaïne 3.

Angelini, C. Acta Myol. 2020 ; Liang, W. C. et al. Orphanet J Rare Dis. 2020 ; Liewluck, T. et al. Muscle Nerve. 2018 ; Mah, J. K. et al. Can J Neurol Sci. 2016 ; Straub, V. et al. Neuromuscul Disord. 2018 ; Taghizadeh, E. et al. J Cell Physiol. 2019 ; Walton, J. N. et al. Brain. 1954.

LGMD récessives : 27 formes reconnues

▪ Les formes récessives sont de loin les plus fréquentes : elles représentent près de 90% des patients atteints de LGMD.

Cinq groupes sont communément utilisés lorsque l'on parle de LGMD récessives :

- **Anoctaminopathies :** LGMD R12
- **Calpaïnopathies :** LGMD R1
- **Dysferlinopathies :** LGMD R2
- **Sarcoglycanopathies :** LGMD R3, R4, R5, et R6
- **Dystroglycanopathies :** LGMD R9, R11, R13, R14, R15, R16, R19, R20 et R24
- **Plectinopathies :** LGMD R17

Les calpaïnopathies sont les plus fréquentes des formes autosomiques récessives, suivies par les dysferlinopathies, les anoctaminopathies puis les sarcoglycanopathies. Cette distribution peut toutefois sensiblement varier d'une zone géographique à l'autre.

Nom principal	Synonyme	Code ORPHA[†]	Gène	Protéine
LGMD R1	LGMD 2A ; LGMD R1 liée à la calpaïne-3 ; Calpaïnopathies[‡]	*267*	*CAPN3*	Calpaïne 3
LGMD R2	LGMD 2B ; LGMD R2 liée à la dysferline	*268*	*DYSF*	Dysferline
LGMD R3	LGMD 2D ; LGMD R3 liée à l'α-sarcoglycane	*62*	*SGCA*	α-sarcoglycane
LGMD R4	LGMD 2E ; LGMD R4 liée au β-sarcoglycane	*119*	*SGCB*	β-sarcoglycane
LGMD R5	LGMD 2C ; LGMD R5 liée au γ-sarcoglycane	*353*	*SGCG*	γ-sarcoglycane
LGMD R6	LGMD 2F ; LGMD R6 liée au δ-sarcoglycane	*219*	*SGCD*	δ-sarcoglycane
LGMD R7	LGMD 2G ; LGMD R7 liée à la téléthonine ; Téléthoninopathie	*34514*	*TCAP*	Téléthonine
LGMD R8	LGMD 2H ; LGMD R8 liée à TRIM-32	*1878*	*TRIM32*	TRIM32
LGMD R9	LGMD 2I ; LGMD R9 liée à FKRP	*34515*	*FKRP*	FKRP
LGMD R10	LGMD 2J ; LGMD R10 liée à la titine	*140922*	*TTN*	Titine
LGMD R11	LGMD 2K ; LGMD R11 liée à POMT1	*86812*	*POMT1*	POMT1
LGMD R12	LGMD 2L ; LGMD R12 liée à l'anoctamine-5	*206549*	*ANO5*	Anoctamine 5
LGMD R13	LGMD 2M ; LGMD R13 liée à la fukutine	*206554*	*FKTN*	Fukutine
LGMD R14	LGMD 2N ; LGMD R14 liée à POMT2	*206559*	*POMT2*	POMT2
LGMD R15	LGMD 2O ; LGMD R15 liée à POMGnT1	*206564*	*POMGnT1*	POMGnT1
LGMD R16	LGMD 2P ; LGMD R16 liée à l'α-dystroglycane	*280333*	*DAG1*	α et β dystroglycanes
LGMD R17	LGMD 2Q ; LGMD R17 liée à la plectine	*254361*	*PLEC*	Plectine
LGMD R18	LGMD 2S ; LGMD R18 liée à TRAPPC11	*369840*	*TRAPPC11*	TRAPPC11
LGMD R19	LGMD 2T ; LGMD R19 liée à GMPPB	*363623*	*GMPPB*	GMPPB
LGMD R20	LGMD 2U ; LGMD R20 liée à ISPD	*352479*	*ISPD*	ISPD
LGMD R21	LGMD 2Z ; LGMD R21 liée à POGLUT1	*480682*	*POGLUT1*	Protéine O-transférase 1
LGMD R22	Myopathie de Bethlem récessive ; LGMD R22 liée au collagène-6	*610*	*COL6A1, COL6A2, COL6A3*	Collagène 6
LGMD R23	Dystrophie musculaire liée à la laminine α2 ; LGMD R23 liée à la laminine-α2	*565837*	*LAMA2*	Laminine α2 (mérosine)
LGMD R24	Dystrophie musculaire liée à POMGNT2 ; LGMD R24 liée à POMGNT2	*565899*	*POMGNT2*	POMGNT2
LGMD R25	LGMD 2X ; LGMD R25 liée à POPDC1	*476084*	*BVES*	POPDC1
LGMD R26	LGMD R26 liée à POPDC3	-	*POPDC3*	POPDC3
LGMD R27	LGMD R27 liée à JAG2	-	*JAG2*	Jagged2

[†] Numéro de la maladie dans la base de données Orphanet. Cet identifiant numérique est unique, stable dans le temps et jamais réemployé une fois attribué.

[‡] Le terme « calpaïnopathie » (en référence au gène causal *CAPN3*) est communément utilisé dans le langage courant pour désigner spécifiquement la forme récessive LGMD R1, bien que la forme dominante LGMD D4 soit également causée par une mutation dans le gène *CAPN3*.

LGMD dominantes : 5 formes reconnues

▪ Les formes autosomiques dominantes (LGMD D) sont beaucoup plus rares que les formes autosomiques récessives (LGMD R), avec parfois seulement quelques familles concernées rapportées dans un sous-type.

Nom principal	Synonyme	Code ORPHA	Gène	Protéine
LGMD D1	LGMD1D ; LGMD liée à DNAJB6 D1	*34516*	*DNAJB6*	DNAJB6
LGMD D2	LGMD1F ; LGMD liée à transportine 3 D2	*55595*	*TNPO3*	Transportine 3
LGMD D3	LGMD1G ; LGMD liée à HNRNPDL D3	*55596*	*HNRNPDL*	hnRNPDL
LGMD D4	LGMD 1I ; LGMD liée à la calpaïne-3 D4	*565909*	*CAPN3*	Calpaïne 3
LGMD D5	Myopathie de Bethlem dominante ; LGMD liée au collagène-6 D5	*610*	*COL6A1, COL6A2, COL6A3*	Collagen alpha-1, 2, 3 (VI) chain

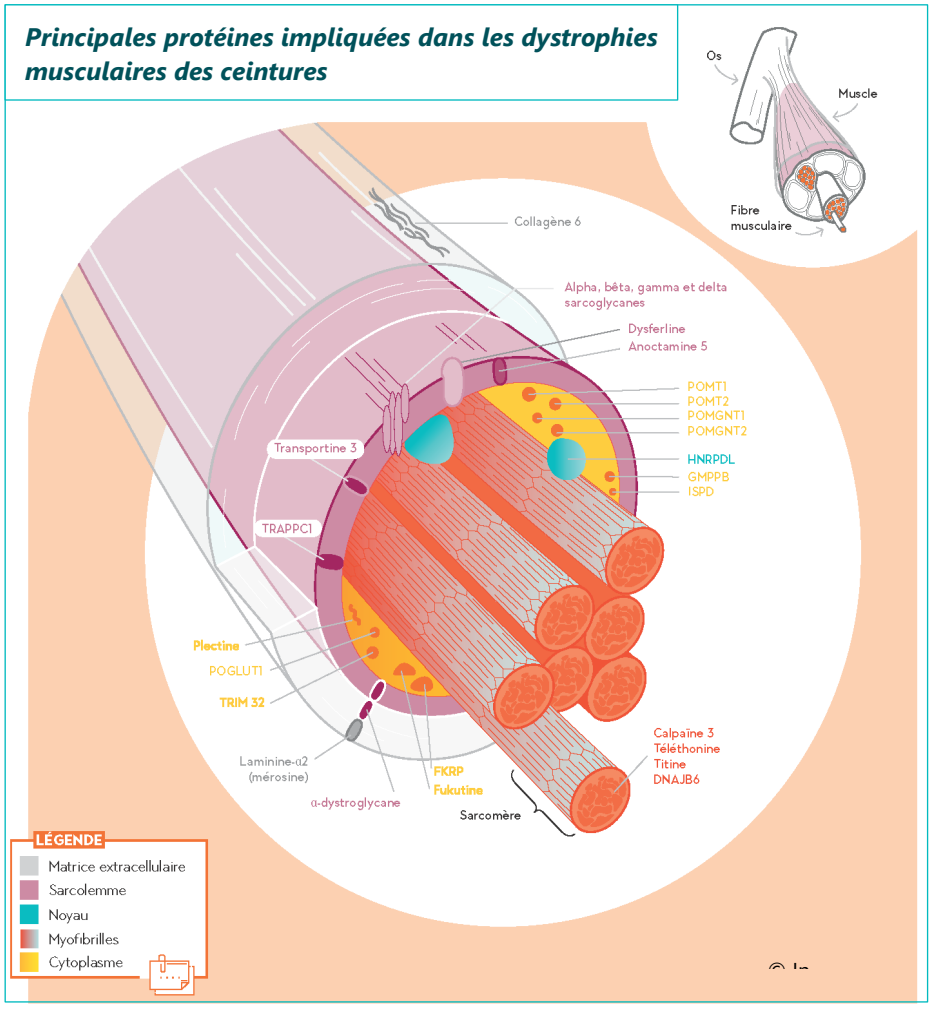
Les causes de la maladie

▪ Les 32 gènes impliqués dans les LGMD actuellement reconnues codent des protéines jouant des rôles distincts au niveau de différents constituants de la cellule (ou fibre) musculaire :

- Membrane cellulaire (sarcolemme) ;
- Fluide intracellulaire (cytosol) ;
- Filaments contractiles de la fibre musculaire (myofibrilles) et leurs unités fonctionnelles, les sarcomères ;
- Enveloppe nucléaire ;
- Réticulum sarcoplasmique ;
- Cytosquelette ;
- Matrice extracellulaire.

Les glycoprotéines du sarcolemme ainsi que les protéines assurant la réparation de ce dernier ou le transport de matériel dans la cellule sont les plus fréquemment touchées dans les LGMD.

Principales protéines impliquées dans les dystrophies musculaires des ceintures



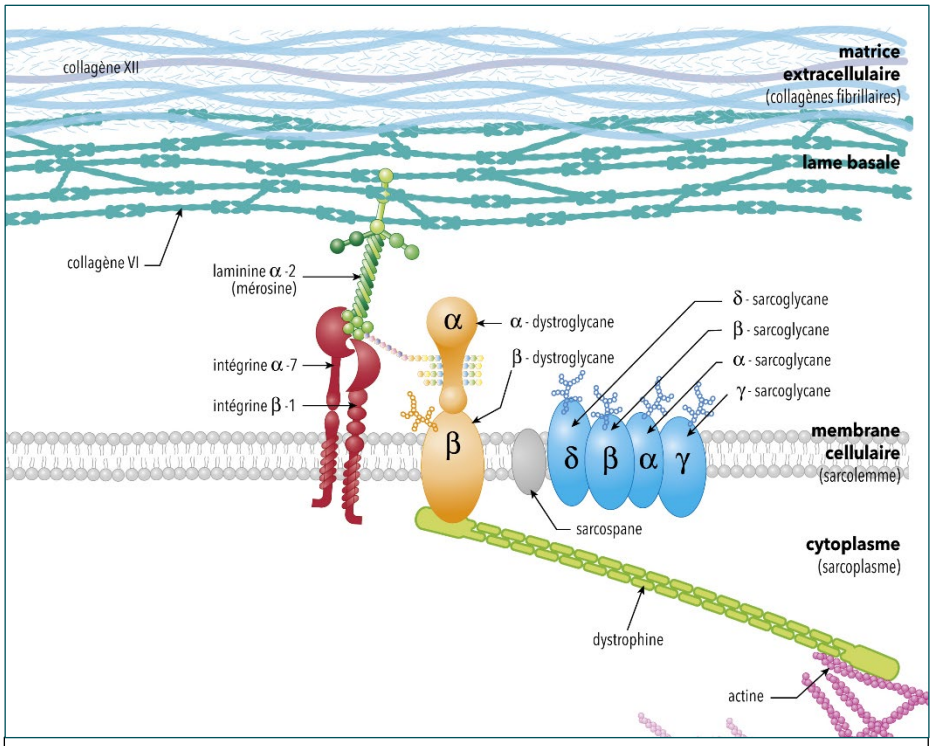
*Les **myofibrilles** constituent l'appareil contractile des cellules musculaires. Elles s'étendent sur toute la longueur de la fibre musculaire. Elles sont divisées en petites unités contractiles, les **sarcomères**.*

*La **matrice extracellulaire** est un réseau complexe de protéines dans lequel baignent les cellules. Elle assure la cohésion des cellules au sein d'un tissu et joue un rôle essentiel dans la constitution, le maintien, l'adhérence, le mouvement et la régulation des cellules. La matrice extracellulaire du muscle est spécialisée pour répondre aux contraintes mécaniques inhérentes à l'activité contractile des fibres musculaires.*

Membrane cellulaire (sarcolemme) et matrice extracellulaire

▪ Les protéines **sarcoglycanes α, β, γ et δ (sarcoglycanopathies)** forment un complexe protéique situé dans la membrane des cellules musculaires qui participe à la stabilité et à la résistance mécanique des fibres musculaires lors des contractions du muscle.

▪ La **dysferline (LGMD R2)** et l'**anoctamine 5 (LGMD R12)** sont impliquées dans la réparation de la membrane de la fibre musculaire.



Du cytosquelette à la matrice extracellulaire
Un lien indispensable entre l'intérieur de la cellule musculaire et la matrice extracellulaire protège la membrane des cellules musculaires des lésions dues aux alternances de contraction-relâchement.

▪ L'absence de certains sucres à la surface de l'**alpha-dystroglycane (dystroglycanopathies)** rompt son lien aux protéines de la matrice extracellulaire, fragilisant la membrane de la fibre musculaire.

▪ Les **protéines POPDC (LGMD R25 et LGMD R26)** contiennent un domaine « **Popeye** », nommé ainsi du fait de leur expression préférentielle dans les muscles strié squelettique et cardiaque. **POPDC1** et **POPDC3** sont localisées dans la membrane cellulaire et les tubules T mais sont aussi retrouvées dans la membrane nucléaire des cellules musculaires striées. Elles joueraient un rôle dans le trafic membranaire de certaines protéines.

*Le **trafic membranaire** est l'ensemble des mécanismes qui permet à une cellule de faire circuler du matériel d'un compartiment cellulaire à un autre au moyen de petits sacs délimités par une membrane (vésicules).*

▪ La **laminine α2 (LGMD R23)** appartient à un réseau de protéines situées à l'interface entre la membrane de la fibre musculaire et le tissu de soutien du muscle (tissu conjonctif). Ce réseau, appelé lame basale, entoure chaque fibre musculaire.

*La **lame basale** (ou membrane basale) est une forme particulière de matrice extracellulaire spécifique à quelques tissus. Elle est constituée de protéines qui s'enchevêtrent les unes aux autres pour former un réseau qui entoure une ou plusieurs cellules.*

▪ Le **collagène VI (LGMD R22 et LGMD D5)** est un des constituants du tissu conjonctif qui entoure les fibres musculaires (la matrice extracellulaire), qui les soutient et qui assure l'association des fibres entre elles.

Maturation des fibres musculaires

▪ La **cavéoline 3 (LGMD1C[§])** jouerait un rôle clé dans la fusion des myoblastes en myotubes lors du processus de maturation des fibres musculaires.

[§] La LGMD1C a été exclue des LGMD en 2018 et reclassée en tant que *Rippling muscle disease* (« maladie des muscles ondulants ») : Straub, V. et al. Neuromuscul Disord. 2018.

Sarcomère

▪ Plusieurs protéines du sarcomère sont impliquées dans les myopathies des ceintures.

▪ La **calpaïne 3 (LGMD R1),** la **téléthonine (LGMD R7)** et la **titine (LGMD R10)** sont des protéines intracellulaires spécifiques du muscle et sont impliquées dans le développement et la structure du sarcomère.

Le saviez-vous ?

Le sarcomère : la structure contractile élémentaire du muscle

▪ Un sarcomère est délimité par deux disques Z. À l'intérieur d'un sarcomère, les filaments épais de myosine et les filaments fins d'actine sont répartis de manière alternée.

▪ Quand le muscle se contracte, ces filaments coulissent les uns dans les autres, la distance entre deux disques Z diminue. Le raccourcissement de tous les sarcomères fait que les cellules musculaires se contractent, entraînant la contraction de tout le muscle.

Actualités dans les LGMD

Congrès et assemblées

La conférence internationale sur les LGMD 2021

▪ La ***International LGMD Conference***, organisée par la *Speak Foundation*, s'est déroulée virtuellement du 17 au 20 septembre 2021. Cette conférence médico-scientifique, sponsorisée entre autres par la *Muscular Dystrophy Association (MDA)* et l'AFM-Téléthon, était exclusivement consacrée aux myopathies des ceintures, gratuite et ouverte à tous. Des médecins, chercheurs et autres experts des LGMD, ainsi que des compagnies pharmaceutiques, ont notamment fait le point sur les dernières recherches, essais cliniques, et traitements émergents dans les LGMD.

Le programme et les enregistrements vidéo des quatre jours de conférence sont disponibles sur le site de la *Speak Foundation*. Une édition spéciale du *LGMD News,* journal édité par la fondation, est également sorti pour l'occasion.

La prochaine édition de l'*International LGMD Conference* se déroulera en 2023.

WEB https://thespeakfoundation.com

WEB https://nationallimbgirdlemusculardystrophyconference.com/

Le sommet mondial sur les LGMD 2022

▪ Le 20 mai 2022, l'association américaine *Speak Foundation* a également organisé un sommet mondial sur les LGMD, le ***2022 LGMD Global Advocacy Summit***, où les patients atteints de LGMD, toutes formes confondues, ont eu l'opportunité d'interagir directement avec les chercheurs et les entreprises pharmaceutiques (AskBio, ML Bio Solutions, Sarepta, Vita, Atamyo, Edgewise, etc.) développant des essais cliniques et traitements dans ces maladies. Ces entreprises ont notamment présenté leurs pipelines et les essais cliniques prévus. L'AFM-Téléthon y était représentée par Mandine Casado et Mélanie Bordes, respectivement responsable et chargée scientifique du groupe d'intérêt LGMD Myopathies des Ceintures de l'AFM-Téléthon, qui ont présenté l'AFM-Téléthon et le groupe d'intérêt LGMD, ainsi que leurs missions et activités. L'ensemble des présentations a été enregistré et est accessible sur le site web de la *Speak Foundation*.

La **Speak Foundation** *a été créée en 2008 par Kathryn Bryant à la suite de son diagnostic de LGMD R9 porté deux ans plus tôt. La mission de cette fondation est d'améliorer la qualité de vie des personnes qui ont une dystrophie musculaire et d'être la voix de tous ceux qui vivent avec des maladies rares.*

WEB www.thespeakfoundation.com

WEB https://thespeakfoundation.com/global-advocacy-summit

La conférence médico-scientifique de la *MDA* 2022

▪ La ***2022 MDA Clinical & Scientific Conference***, organisée par la *Muscular Dystrophy Association (MDA)* a eu lieu du 13 au 16 mars 2022, à la fois en ligne et en présentiel aux États-Unis à Nashville, Tennessee. Comme l'année précédente, elle a accueilli plus de 1 200 participants et une centaine d'orateurs répartis dans plus de 20 sessions dont les thèmes étaient la recherche pré-clinique et translationnelle, ou la recherche clinique. Les exposants comprenaient plus de 30 entreprises pharmaceutiques (AskBio, BridgeBio, Novartis, Pfizer, Sarepta…) et une dizaine d'organisations de patients (*LGMD Awareness Foundation*, *Speak Foundation*, *Jain Foundation*…). BridgeBio (*ML Bio Solutions*) et *Sarepta Therapeutics* y ont notamment présenté les dernières données concernant des essais en cours dans les LGMD.

WEB https://www.mdaconference.org
WEB https://www.mdaconference.org/2022-abstract-search
WEB https://musculardystrophynews.com/mda-2022/

TREAT-NMD se penche sur l'histoire naturelle des LGMD

TREAT-NMD *est un réseau international dédié aux maladies neuromusculaires, regroupant des spécialistes scientifiques et cliniciens et des associations de patients, et créé en 2012 avec le soutien initial de la Commission Européenne. Un de ses objectifs est d'accélérer le passage en clinique des recherches les plus prometteuses.*
WEB https://treat-nmd.org/

▪ Le 18 juin 2019, le réseau TREAT-NMD a organisé une réunion rassemblant cliniciens, kinésithérapeutes, chercheurs, groupes de patients et représentants de l'industrie pharmaceutique, issus de huit pays différents. Cette rencontre dont les actes ont été publiés en août 2021 avait pour objectif de réaliser un état des lieux des études d'histoire naturelle, en cours ou terminées, faire un partage d'expérience et de présenter la nouvelle *TREAT-NMD LGMD taskforce*.

▪ Dix études d'histoire naturelle y ont été présentées. L'ensemble des participants se sont accordés sur le besoin d'harmoniser le design des études et la collecte des données afin de permettre une meilleure comparaison entre elles.

▪ Les participants se sont accordés sur le fait que des procédures standardisées de diagnostic devraient être développées, pour acquérir et interpréter les données de l'examen clinique, pour la lecture des biopsies musculaires par immunohistochimie et en western blot, de l'imagerie du muscle et de tests génétiques. Étant donné la difficulté d'interprétation des résultats génétiques pour de nombreux cliniciens, il a été suggéré de développer des panels d'experts cliniciens et généticiens au niveau régional et national pour apporter aux praticiens moins expérimentés une guidance sur des cas difficiles.

▪ Enfin, la ***TREAT-NMD LGMD taskforce*** a été présentée. Elle a été créée pour apporter un soutien à la préparation des essais cliniques dans les LGMD, éviter la fragmentation des efforts de recherche et assurer une collaboration optimale des acteurs afin d'accélérer le développement de thérapies.

Guglieri, M. et al. Neuromuscul Disord. 2021.

Formations des professionnels de santé

TREAT-NMD forme aux LGMD

▪ Treat-NMD a organisé les 11 et 12 mai 2022 sa troisième *Masterclass* annuelle sur les LGMD, la ***TREAT-NMD Limb-Girdle Muscular Dystrophy Australasia Expert Masterclass***. Cet évènement gratuit et en ligne avait pour but de former les médecins aux spécificités du diagnostic, de la gestion et des soins dans les LGMD. L'objectif de ces rencontres était de créer un lieu de discussion où les professionnels de santé pouvaient être informés des dernières avancées dans les LGMD, partager des idées et leurs difficultés et succès concernant les soins prodigués aux patients.

WEB https://treat-nmd.org/what-we-do/treat-nmd-education/previous-masterclasses

ENMC : ateliers sur les dysferlinopathies et dystroglycanopathies

▪ En 2022, les **262e et 257e ateliers de l'*European Neuromuscular Centre*** (ENMC) ont été consacrés respectivement aux « Soins standards dans les dysferlinopathies » et « Le 3e atelier sur les dystroglycanes et les dystroglycanopathies ». Le 262e atelier s'est déroulé en février 2022, et le 257e, qui devait se dérouler initialement en septembre 2020, s'est déroulé en juin 2022. Le professeur Volker Straub, expert en LGMD, était un des organisateurs des deux ateliers.

WEB https://www.enmc.org/wp-content/uploads/2022/02/NEW-ENMC-Workshop-planning-year-2022-WEBSITE-VERSIE-8-feb-22-1.pdf

WEB https://www.enmc.org/workshops/upcoming-workshops/

*L'***European Neuromuscular Centre (ENMC)** *est une organisation internationale visant à soutenir la recherche dans le domaine des maladies neuromusculaires. Il organise régulièrement des rencontres internationales rassemblant scientifiques et cliniciens sur une thématique donnée.*

WEB www.enmc.org/

Associations

Une nouvelle association LGMD voit le jour

▪ L'association australienne ***Daniel Ferguson LGMD 2A Foundation*** a été lancée le 28 février 2022, à l'occasion de la Journée Internationale des Maladies Rares. L'association porte le nom de Daniel Ferguson, un patient australien atteint de LGMD R1.

WEB https://treat-nmd.org/news-events/newsletter-signup/newsletter-march-2022

WEB https://www.dffoundation.com.au

Bilan et leçons de la pandémie Covid-19

Épidémiologie et vaccin

Les patients neuromusculaires moins touchés

▪ Les personnes atteintes de maladies neuromusculaires en France ont, en proportion, été moins touchées par la Covid-19 que le reste de la population durant le premier confinement : 17/10 000 contre 26/10 000 dans la population générale. Selon l'étude rapportant ces chiffres, cette différence pourrait être due à une plus grande attention aux mesures d'auto-isolement et d'hygiène, ainsi qu'aux actions menées par la filière de santé nationale Filnemus et les associations de patients neuromusculaires.

▪ La majorité (58%) des 84 personnes de l'étude atteintes de maladie neuromusculaire a développé une Covid-19 d'intensité suffisamment modérée pour pouvoir être soignée à domicile. L'hospitalisation était cependant plus fréquente que dans la population générale, mais le taux de mortalité plus faible (11% versus 14%). Les résultats obtenus jusqu'à présent au sein de différentes études ne permettent pas d'affirmer une association entre le développement d'une forme sévère de Covid-19 et la prise de corticoïdes.

FAI2R/SFR/SNFMI/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors. Ann Rheum Dis. 2021 ; Pisella, L. I. et al. Orphanet J Rare Dis. 2021.

Un muscle atrophié n'empêche pas l'efficacité du vaccin

▪ Une étude a mesuré le taux d'anticorps, qui témoigne de la réponse immunitaire au vaccin, quatorze jours après l'administration de la deuxième dose de vaccin chez 14 personnes âgées de 20 à 60 ans, atteintes de dystrophie musculaire de Duchenne ou de Becker (9/14), d'amyotrophie spinale proximale liée au gène SMN1 (SMA) (1/14) ou de myopathie des ceintures (2/14). Les résultats ont montré que, malgré une faible masse musculaire et un traitement au long cours par corticoïdes, les taux d'anticorps mesurés sont similaires chez les personnes vaccinées atteintes de maladies neuromusculaires et dans le groupe contrôle vacciné non atteint.
Demonbreun, A. R. et al. Neuromuscul Disord. 2022.

Mobilisation face au Covid-19

Filnemus et AFM-Téléthon aux côtés des patients

*La **filière de santé maladies rares neuromusculaires (Filnemus)** anime, coordonne et favorise les échanges entre les acteurs participant au diagnostic, à la prise en charge et à la recherche dans les maladies neuromusculaires. Elle a été créée en février 2014, dans le cadre du deuxième Plan National Maladies Rares 2011-2014.*
WEB www.filnemus.fr
➤➤ Organisation des soins et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon

▪ Les **filières de santé maladies rares (FSMR)** ont publié en décembre 2021 leur rapport d'activité 2020 dans lequel elles notent l'impact de la Covid-19 sur le monde des maladies rares. Les différentes enquêtes menées par les FSMR ont permis de constater, dans l'ensemble, un arrêt des soins par peur du virus ou saturation des hôpitaux, mais un développement de la téléconsultation, seul domaine où l'activité n'a pas montré de baisse.
Ministère des Solidarités et de la Santé. (2021).

▪ À ce titre, la filière **Filnemus** dédiée aux maladies neuromusculaires a beaucoup accompagné les patients comme en témoignent 12 enquêtes et recommandations concernant les maladies neuromusculaires et la Covid-19 (auto-rééducation à domicile, Covid-19 en pédiatrie, etc.), un webinaire et une vidéo, les faisant figurer parmi les filières ayant créé le plus grand nombre de contenus pendant cette période.
WEB https://www.filnemus.fr/

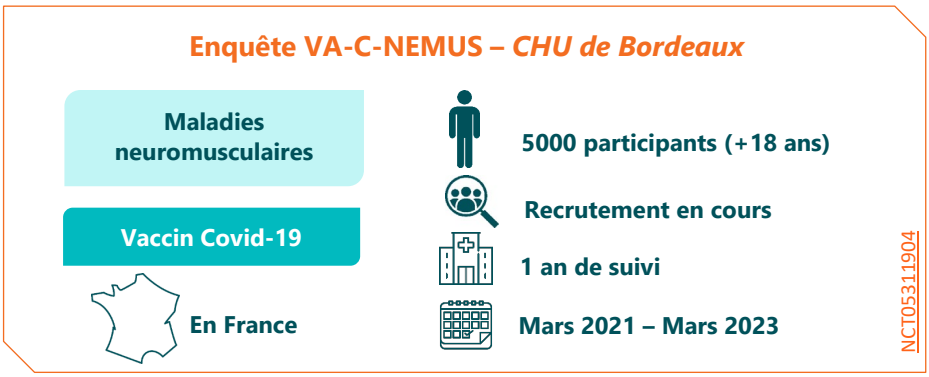
▪ L'**AFM-Téléthon** a été très active pour soutenir les patients atteints de maladies neuromusculaires dans cette crise sanitaire notamment par la mise en ligne de 17 fiches pratiques de recommandations sur la Covid-19, la publication de 16 articles d'informations et la réponse à plus de 50 questions des patients. Elle a également su faire faire évoluer son modèle d'accompagnement pour s'adapter aux contraintes du Covid-19 et maintenir un soutien psychologique à distance : visio à domicile, écoute et réponse aux questions, cellule accompagnement psychologique, formations à distance… près de 12 000 familles ont bénéficié de ce dispositif.
WEB https://www.afm-telethon.fr/coronavirus
WEB https://www.afm-telethon.fr/vaccination-covid19

La recherche se poursuit sur le coronavirus

▪ L'étude nationale **Va-C-Nemus** (*efficacité et sécurité de la vaccination contre le COVID-19 chez les patients neuromusculaires*) lancée mi-mars 2021 par le CHU de Bordeaux et coordonnée par Filnemus est toujours en cours. Son objectif principal est de mieux connaitre les effets des vaccins contre la Covid-19 chez les malades neuromusculaires. Toute personne atteinte de maladie neuromusculaire, âgée de 18 ans ou plus, et vaccinée ou non peut

répondre en ligne à cette enquête. Les investigateurs ciblent 5 000 participants.

WEB https://www.chu-bordeaux.fr/Patient-proches/Maladies-rares/Recherche-clinique/Va-C-NEMUS



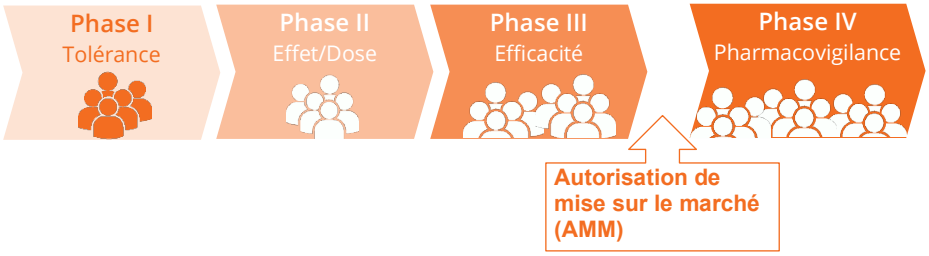
▪ Co-pilotée par le CHU de Bordeaux et l'AFM-Téléthon, l'étude **CANNEMUSS** vise à évaluer l'efficacité de la vaccination contre la Covid-19 chez des personnes atteintes d'une maladie neuromusculaire avec atrophie musculaire majeure. L'étude est toujours en cours.

WEB https://www.chu-bordeaux.fr/Professionnels-recherche/Recherche-clinique-et-Innovation/Participer-à-une-recherche-clinique/Essais-Cliniques-en-cours-au-CHU-de-Bordeaux/

Essais cliniques

Qu'est-ce qu'un essai clinique ?

▪ Les **essais cliniques** consistent à évaluer un traitement potentiel (candidat-médicament, dispositif médical...) afin de s'assurer qu'il est bien toléré et efficace dans une maladie.



*L'Inserm définit **la recherche clinique** comme : « […] les études scientifiques réalisées sur la personne humaine, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Il s'agit de recherches prospectives, qui impliquent le suivi de patients ou de volontaires sains. » prometteuses. La recherche clinique comprend les **essais cliniques** (interventionnelle) et les **études observationnelles** (non-interventionnelle).*

WEB https://www.inserm.fr/our-research/clinical/la-recherche-clinique

Les 4 phases d'un essai clinique

Le candidat-médicament est évalué au cours d'essais successifs, correspondant à différentes phases : I, II, III et IV.

- **Phase I : Tolérance**

Le candidat-médicament est testé pour la première fois sur un petit groupe de personnes (souvent des volontaires sains) pour évaluer sa tolérance et sa distribution dans l'organisme (pharmacocinétique).

- **Phase II : Dose optimale/Effet**

Menée sur un groupe homogène de volontaires atteints de la maladie, la phase II étudie l'innocuité et l'efficacité du produit et va déterminer la dose optimale à utiliser.

- **Phase III : Efficacité thérapeutique**

La phase III se déroule sur un plus grand nombre de participants atteints de la maladie afin de préciser son efficacité thérapeutique par rapport à un traitement existant ou un placebo. Au terme de cet essai, le médicament peut obtenir une autorisation de mise sur le marché.

- **Phase IV : Pharmacovigilance**

Conduite après la mise sur le marché, la phase IV a pour but d'affiner les connaissances sur le produit et d'identifier tout effet secondaire grave et/ou inattendu dû à son administration.

Les essais cliniques internationaux en cours dans les LGMD en un coup d'œil

TITRE DE L'ESSAI	FORME DE LGMD	APPROCHE THÉRAPEUTIQUE	DÉVELOPPEMENT CLINIQUE		
			PHASE I	PHASE II	PHASE III
Essai WSiMD *(Northwestern University, États-Unis)*	**LGMD R1 (*CAPN3*), R2 (*DYSF*), R4 (*SGCB*), R5 (*SGCG*), R6 (*SGCD*), R9 (*FKRP*), R12 (*ANO5*)**	**Pharmacothérapie**	**Prednisone** Recrutement terminé		
Essai SRP-9003 *(Sarepta Therapeutics, États-Unis)*	**LGMD R4 (*SGCB*)**	**Thérapie génique**	**SRP-9003** Recrutement terminé		
Essai GNT0006 (ATA-100) *(Généthon – Atamyo Therapeutics, France)*	**LGMD R9 (*FKRP*)**	**Thérapie génique**	**ATA-100** Recrutement non commencé		
Essai LION-101 *(AskBio, États-Unis)*	**LGMD R9 (*FKRP*)**	**Thérapie génique**	**LION-101** Recrutement non commencé		
Essai BBP-418 (ribitol) *(BridgeBio Pharma, États-Unis)*	**LGMD R9 (*FKRP*)**	**Pharmacothérapie**	**BBP-418** Recrutement terminé		

Essais cliniques portant sur plusieurs LGMD

Pharmacothérapie : la prednisone (stéroïdes)

▪ L'essai clinique nord-américain *Weekly Steroids in Muscular Dystrophy (WSiMD)*, financé par ***PTC Therapeutics***, a évalué les effets d'un traitement par corticoïdes **(prednisone)**, à faible dose pour limiter le risque d'effets secondaires, durant six mois chez **19 adultes atteints de LGMD R1, R2, R4, R5, R6, R9 ou R12** (et un patient atteint de dystrophie musculaire de Becker). Les participants, âgés de 18 à 60 ans, marchants ou non, ont pris une fois par semaine, pendant six mois, une dose de 0,75 à 1 mg de prednisone par kg de poids corporel.

▪ Les **corticoïdes à cette dose sont bien tolérés**, sans effets secondaires importants (pas d'hypertension significative, d'hyperglycémie, de prise de poids ou d'effet délétère sur la densité osseuse).

Un traitement qui semble protéger le muscle

▪ La créatine phosphokinase diminue après six mois de traitement et les participants voient leur force de préhension augmenter de 6,5%. Ceux qui ont conservé la marche sont capables de marcher plus vite et plus longtemps. La presque totalité des patients (19/20) a choisi de poursuivre le traitement à l'issue de l'essai.

Zelikovich, A. S. et al. J Neuromuscul Dis. 2022.

Essai de phase II (pharmacothérapie) – PTC Therapeutics

LGMD R1, R2, R4, R5, R6, R9, R12 ; DMB

Prednisone

Aux États-Unis

20 participants (18 – 65 ans)

Données en cours d'analyse

6 mois de suivi

Juil. 2019 – Déc. 2022

NCT04054375

Kinésithérapie : exercice physique et qualité de vie

▪ Une étude britannique portée par la *Manchester Metropolitan University* a analysé les effets psychologiques de 12 semaines d'entraînement contre résistance (intensité modérée) chez 17 patients marchants **dont six atteints de LGMD R1, R2, R9 et R12**, six de dystrophie facio-scapulo-humérale (FSHD) et cinq de dystrophie musculaire de Becker (DMB).

▪ Deux fois par semaine, les participants ont réalisé des exercices tels que squats, flexions de la hanche, flexion plantaire, etc. Au bout de 12 semaines d'entraînement, **les effets bénéfiques sur la santé** apparaissent chez les patients, avec une réduction de 19% des symptômes dépressifs et de 10% des scores d'anxiété. L'estime de soi globale et physique progresse respectivement de 10% et 20% et la qualité de vie est significativement améliorée sur plusieurs aspects (fonction sociale, vitalité, état de santé général, douleurs corporelles...).

Rester motivé et mesurer son activité… pourquoi pas un bracelet connecté ?

▪ Pour les plus férus de technologie, une autre étude récente, menée auprès de 110 personnes atteintes de maladies neuromusculaires, avait démontré

que les bracelets Fitbit® sont bien tolérés et qu'ils sont efficaces pour que les patients soient plus attentifs à leur activité au quotidien et assidus.
O'Dowd, D. N. et al. Disabil Rehabil. 2021 ; Roberts-Lewis, S. F. et al. Disabil Rehabil. 2021.

Dispositif médical : un corset pour le décollement des omoplates

▪ Deux chercheurs de l'École polytechnique fédérale de Zurich (*ETH Zurich*) ont mis au point une orthèse qui plaque l'omoplate contre le thorax. Ce dispositif a été testé sur huit patients atteints de maladies neuromusculaires, dont **un patient atteint de LGMD R1.**

Plus de confort au quotidien

▪ Les patients ont vu s'améliorer l'amplitude de leurs mouvements d'élévation du bras vers l'avant et sur le côté. L'orthèse réduit également la sensation d'effort perçu en soulevant une bouteille pleine.

▪ Cette orthèse se présente comme un mini corset (ou un débardeur très court) ajustable qui laisse les bras et les épaules libres. Elle comporte une plaque rigide en regard de l'omoplate, sur laquelle elle exerce une pression dont l'intensité est modulable selon le décollement à corriger. Si son efficacité et sa praticité se confirmaient, elle pourrait représenter une solution non invasive et totalement réversible contrairement à la fixation chirurgicale de l'omoplate.
Georgarakis, A. M. et al. J Neuroeng Rehabil. 2021.

LGMD R1 (*CAPN3* – calpaïnopathie)

Essais cliniques du VTA-100 en prévision

▪ *Vita Therapeutics*, une entreprise pharmaceutique qui développe des produits de thérapie cellulaire pour les patients atteints de dystrophies musculaires, a annoncé en 2021 avoir levé 32 millions de dollars pour faire avancer ses travaux de recherche. L'entreprise compte ainsi promouvoir des études précliniques supplémentaires sur le VTA-100, le principal candidat-médicament de *Vita Therapeutics* à destination de la LGMD R1. Le VTA-100 combine les technologies d'édition du génome et celle des cellules souches. Le traitement est développé pour corriger les mutations génétiques au sein de cellules collectées chez le patient, qui lui sont ensuite re-administrées pour se différencier en fibres musculaires fonctionnelles. L'entreprise compte demander l'approbation de la *Food and Drug Administration* (FDA) pour lancer très vite des essais cliniques du VTA-100.
Vita Therapeutics. Press Release. 2021.

LGMD R2 (*DYSF* – dysferlinopathie)

Thérapie génique : le SRP-6004 (rAAVrh74.MHCK7.DYSF.DV)

▪ Le SPR 6004 (rAAVrh74.MHCK7.DYSF.DV) est un produit de thérapie génique délivré par voie intramusculaire. Il permet d'apporter aux patients traités le gène de la dysferline, muté dans la LGMD R2, et ainsi produire une protéine fonctionnelle. Un essai clinique promu par *Sarepta Therapeutics* a eu lieu et visait à évaluer la sécurité d'utilisation et la tolérance du SRP-6004. Les résultats de cette étude n'ont pas encore été publiés.

▪ Jerry Mendell, l'investigateur principal de l'essai clinique, a tout de même commenté dans une publication de septembre dernier que l'injection intramusculaire chez les deux patients inclus dans l'essai n'avait pas soulevé d'inquiétudes particulières quant à l'innocuité du produit.
Pozsgai, E. et al. Neurodegener Dis Manag. 2021.

Essai de phase I (thérapie génique) – *Sarepta Therapeutics*

LGMD R2

SRP-6004

Aux États-Unis

2 participants (plus de 18 ans

Données en cours d'analyse

2 ans de suivi

Mars 2016 – Juil. 2019

NCT02710500

LGMD R3 (*SGCA* – alpha-sarcoglycanopathie)

Thérapie génique : le SRP-9004 (scAAVrh74. tMCK.hSGCA)

▪ En 2019, l'équipe américaine du centre de thérapie génique du *Nationwide Children's Hospital* de Columbus (Ohio) avait publié les résultats de la première administration chez l'homme d'un produit de thérapie génique, le **SRP-9004 (scAAVrh74. tMCK.hSGCA)** développé par *Sarepta Therapeutics*. L'administration avait été réalisée grâce à une technique d'injection ciblée sur un membre (ILI pour *isolated limb infusion*).

▪ Les données avaient montré que cette **approche était bien tolérée**. Des biopsies musculaires de contrôle montraient une ré-expression du gène et de la protéine, et pour certains des participants, une discrète amélioration clinique.

Mendell, J. R. et al. Hum Gene Ther. 2019

Essai de phase I/II (thérapie génique) – *Sarepta Therapeutics*

LGMD R3

SRP-9004

Aux États-Unis

6 participants (+7 ans)

Essai publié

2 ans de suivi

Féb. 2015 – Mars 2019

NCT01976091

Sarepta Therapeutics anticipe la suite du développement du SRP-9004

▪ Dans une lettre à la communauté LGMD diffusée le 25 février 2022, *Sarepta Therapeutics* annonce avoir déjà entamé les étapes suivantes du développement du SRP-9003, un produit de thérapie génique à destination de la LGMD R4 (*SGCB*), et du SRP-9004 : des études toxicologiques dans les LGMD R3 et R5 et des études d'histoire naturelle dans les LGMD R3, R4 et R5 (NCT04475926) sont ainsi en cours dans le but de recueillir des informations pour concevoir les futurs essais cliniques.

Sarepta Therapeutics. Sarepta Community Letter. 2022.

WEB https://lgmd.afm-telethon.fr/nouvelles-de-sarepta-lettre-a-la-communaute-lgmd-du-25-02-2022

LGMD R4 (*SGCB* – bêta-sarcoglycanopathie)

Thérapie génique : le SRP-9003 (rAAVrh74.MHCK7.SGCB)

▪ À l'occasion de la conférence annuelle de la *Muscular Dystrophy Association* (MDA) 2022, qui s'est déroulée à Nashville aux États-Unis du 13 au 16 mars 2022, *Sarepta Therapeutics* a présenté des résultats intermédiaires de l'essai de **thérapie génique** du **SRP-9003** (rAAVrh74.MHCK7.SGCB), trois ans et demi après son démarrage.

Cet essai en ouvert qui doit durer cinq ans a pour but d'évaluer si le SRP-9003, un produit de thérapie génique apportant le gène *SGCB* codant la protéine β-sarcoglycane est bien toléré chez six patients atteints de LGMD R4. Les patients ont été répartis dans deux cohortes, la deuxième recevant une dose de traitement quatre fois plus importante que la première. Les données préliminaires de la première et deuxième année de traitement ont montré que le SRP-9003 était bien toléré.

Les effets bénéfiques se confirment

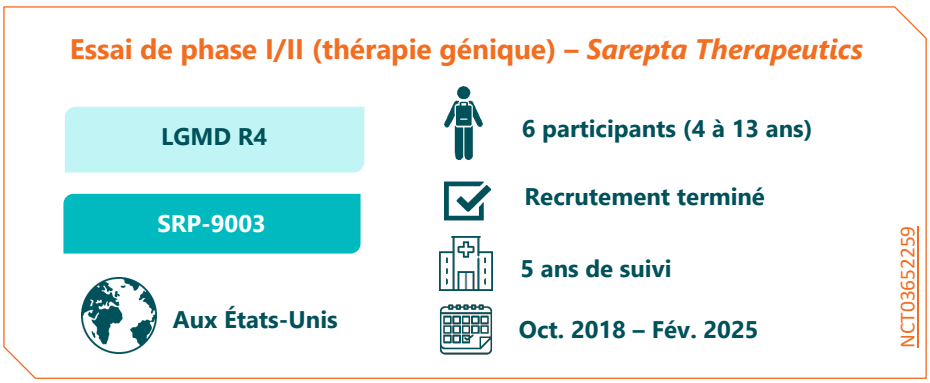
▪ La synthèse de la protéine β-sarcoglycane et sa présence dans la membrane cellulaire sont augmentées durablement dans les deux cohortes. Le complexe sarcoglycane (assemblage de protéines transmembranaires) est restauré jusqu'à deux ans après injection (troisième année non mesurée).

▪ Les patients présentent une amélioration notable de la fonction musculaire (marche, capacité à se relever…), amélioration qui perdure trois ans dans la première cohorte. Tandis que les patients non traités suivis voient leurs capacités motrices diminuer au cours du temps, les patients traités montrent une augmentation notable de ces capacités la première année, suivie d'une stabilisation les deux années suivantes.

En 2021, les investigateurs ont prolongé de deux ans la durée de l'essai clinique, dont l'issue est maintenant prévue pour 2025.

Rodino-Klapac, L. R. et al. MDA Conference, 2022.

Essai de phase I/II (thérapie génique) – *Sarepta Therapeutics*



LGMD R9 (*FKRP* – dystroglycanopathie)

Thérapie génique : l'ATA-100 – Essai en préparation en France

▪ Le **GNT0006 (ATA-100)** est un produit de thérapie génique, administré par voie intraveineuse, qui permettrait de rééquilibrer le déficit en FKRP chez les patients atteints de LGMD R9.

Un premier essai clinique en préparation

▪ Promu par *Atamyo Therapeutics*, une spin-off du laboratoire Généthon, un essai clinique devrait débuter cette année pour tester l'innocuité et l'efficacité du produit. L'essai est en cours de préparation dans trois pays (le Danemark, la France et le Royaume-Uni) et le recrutement des 39 patients qui devraient constituer les cohortes n'a pas encore commencé.

Un produit issu de la recherche de Généthon

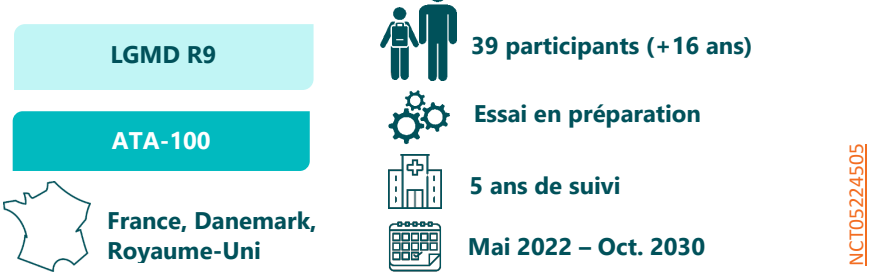
▪ Le développement de l'ATA-100 est basé sur les travaux de recherche de l'équipe d'Isabelle Richard, chercheuse au Généthon. Elle avait publié en 2017 des résultats montrant la correction des manifestations de la maladie tant au niveau fonctionnel que tissulaire chez des souris modèles de la maladie après injection du vecteur rAAV2/9 exprimant la protéine FKRP fonctionnelle.

▪ La société de biotechnologie *Atamyo Therapeutics* a été créée en 2020 par Généthon, laboratoire de l'AFM-Téléthon, pour mener les programmes de thérapie génique issues de sa recherche dans les dystrophies musculaires des ceintures. Le docteur Isabelle Richard en assure la direction scientifique.

WEB https://atamyo.com/press-releases/2022/atamyo-therapeutics-franchit-dimportantes-etapes-reglementaires-et-financieres-pour-ata-100-sa-therapie-genique-destinee-a-traiter-la-dystrophie-musculaire-des-ceintures-de-type-2i-r9

Gicquel, E. et al. Hum Mol Genet. 2017.

Essai de phase I/II (thérapie génique) – *Atamyo Therapeutics*



Thérapie génique : le LION-101 – Essai en préparation

▪ Le **LION-101** est un produit de thérapie génique conçu pour être administré par voie intraveineuse dans la LGMD R9 liée à *FKRP*.

La société *Asklepios BioPharmaceutical (AskBio)* qui développe ce candidat-médicament va lancer au premier semestre 2022 un essai multicentrique de phase I/II chez des adultes et des adolescents présentant une LGMD R9. Le recrutement de cet essai clinique n'a pas encore commencé.

Le LION-101 a montré une bonne tolérance et une efficacité proportionnelle à la dose dans des modèles de souris de la maladie.

Asklepios BioPharmaceutical. Press Release. 2021.

Essai de phase I/II (thérapie génique)
Asklepios Biopharmaceuticals

LGMD R9

LION-101

Aux États-Unis

10 participants (18-65 ans)

Essai en préparation

1 an de suivi

Mai 2022 – Déc. 2028

NCT05230459

Pharmacothérapie : le ribitol (BBP-418)

▪ Administré par voie orale, le **ribitol** apporte un supplément de substrat qui permet de saturer l'enzyme musculaire FKRP conduisant à une **augmentation de la glycosylation de la protéine alpha-dystroglycane**. Le ribitol permettrait ainsi de compenser l'hypo-glycosylation de l'alpha-dystroglycane chez les patients atteints de LGMD R9 due à la mutation du gène *FKRP*.

▪ L'essai de phase II (MLB-01-003) de pharmacothérapie concernant le ribitol promu par *ML Bio Solutions* (affiliée à *BridgeBio Pharma)* qui a commencé en février 2021 est toujours en cours.

À l'occasion de la conférence annuelle de la *Muscular Dystrophy Association* (MDA) 2022, *BridgeBio Pharma* a présenté des résultats de deux essais du ribitol : un essai de phase I chez 85 volontaires sains et un essai de phase II en ouvert chez 14 personnes atteintes de LGMD R9, ambulantes ou ayant perdu la marche, âgées de 11 à 55 ans.

*La **glycosylation** est une modification des protéines qui consiste à lui rajouter des groupements de sucres (des glycanes). L'addition de ces molécules de sucres se fait dans le réticulum endoplasmique et dans l'appareil de Golgi, deux compartiments de la cellule où se complète et se termine la formation des glycoprotéines.*

L'essai de phase I concluant

▪ Les résultats montrent que le BBP-418 a été très bien toléré, sans effets indésirables, y compris à des doses supérieures aux doses thérapeutiques envisagées.

De très bons résultats en phase II

▪ Trois mois après le début du traitement, une augmentation de la glycosylation de l'α-dystroglycane de plus de 40%, une diminution de 70% du taux d'enzymes CPK dans le sang ainsi qu'une accélération de la vitesse de marche sur 10 mètres sont observées. En comparaison, un ralentissement de la marche avait été observé sur la même durée, lors de l'étude d'histoire naturelle précédant la prise de ribitol.

À la suite de ces premiers résultats positifs du BBP-418, *BridgeBio Pharma* planifie l'essai de phase III pour le second semestre 2022.

WEB https://bridgebio.com/news/bridgebio-pharma-announces-positive-phase-2-data-for-limb-girdle-muscular-dystrophy-type-2i-lgmd2i

Harper, A. et al. MDA Conference. 2022 ; *Rodriguez, H. et al. MDA Conference. 2022*.

Essai de phase II (pharmacothérapie) – *ML Bio Solutions*

LGMD R9

Ribitol

Aux États-Unis

14 participants (12-55 ans)

Recrutement terminé

5 ans de suivi

Fév. 2021 – Nov. 2026

NCT04800874

Pharmacothérapie : le déflazacort (Emflaza®) – Essai interrompu

▪ L'essai multicentrique de phase III, promu par *PTC Therapeutics*, visant à évaluer la tolérance et l'efficacité du déflazacort (Emflaza®), un anti-inflammatoire stéroïdien, dans la LGMD R9 s'est arrêté prématurément au cours de l'année 2020. L'évaluation de l'efficacité du traitement avait en effet été rendue impossible en raison du faible nombre de participants et de l'irrégularité du suivi médical causée par la Covid-19. Seuls 11 patients ont participé à l'essai pour 30 attendus. Dans un communiqué adressé à l'association américaine *CureLGMD2i*, *PTC Therapeutics* avait annoncé leur décision de mettre fin à l'étude précisant que les patients qui le souhaitaient pouvaient, sous réserve de l'accord du médecin traitant, rester sous traitement jusqu'à six mois après l'arrêt de l'essai.

WEB https://curelgmd2i.com/news

Essai de phase III (pharmacothérapie) – *PTC Therapeutics*

LGMD R9

Déflazacort (Emflaza®)

En France et à l'étranger

11 participants (+18 ans)

Essai interrompu

6 mois de suivi

Oct. 2019 – Mar. 2020

NCT03783923

Pharmacothérapie : l'EDG-5506

▪ L'EDG-5506 est une petite molécule développée par *Edgewise Therapeutics* pour protéger les muscles en réduisant l'atrophie et la fibrose musculaires. Prise en traitement oral, la molécule bloque l'action de l'ATPase des myosines rapides ce qui limite le recrutement des fibres rapides particulièrement affectées dans les dystrophies et ainsi empêche leur dégradation.

Bien que développé principalement pour les patients atteints de dystrophie musculaire de Becker (DMB), l'EDG-5506 pourrait également être utilisé chez les patients atteints de LGMD R9. Le produit est en cours d'essai de phase II chez des patients atteints de la dystrophie musculaire de Becker.

WEB https://edgewisetx.com/science/211

Études observationnelles

Qu'est-ce qu'une étude observationnelle ?

▪ On appelle ici études observationnelles les **études dites « non-interventionnelles »** (également appelées « études cliniques »), les éventuels actes pratiqués ou produits utilisés dans le cadre de l'étude ne diffèrent pas de la prise en charge habituelle des participants.

On distingue quatre types d'études cliniques :

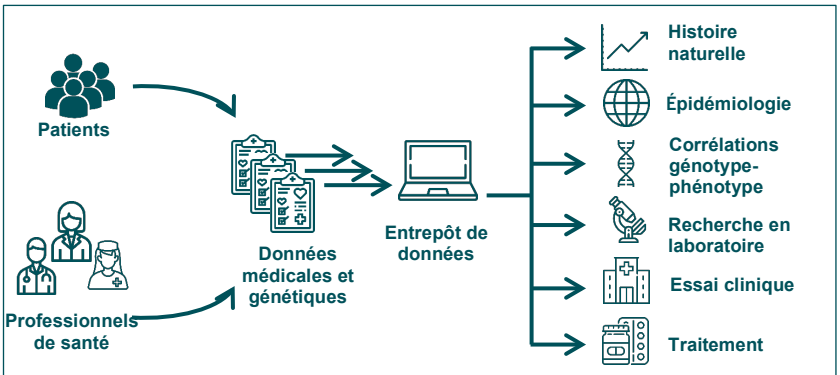
- **Transversale :** on s'intéresse aux sujets au moment de l'étude pour en décrire les caractéristiques (fréquence, morbidité, facteurs de risque…).
- **Prospective :** on suit l'évolution au cours du temps des personnes incluses dans l'étude. Ce sont par exemple les études d'histoire naturelle des maladies.
- **Rétrospective :** on étudie des données passées, collectées dans les dossiers de certains patients.
- **Permanente :** la collecte de données est « infinie », comme les registres de patients.

Ces études contribuent à mieux connaitre et décrire une maladie, à identifier de meilleurs outils de diagnostic et de suivi… Elles sont essentielles pour comprendre l'épidémiologie des maladies, améliorer la prise en charge des patients et préparer de futurs essais cliniques.

Les registres de patients LGMD

▪ Les entrepôts de données médicales, ou registres patients, collectent des informations sur les patients et/ou permettent, entre autres, de trouver rapidement des participants potentiels pour un essai clinique. Les registres peuvent être nationaux ; mais, compte-tenu de la rareté de certaines maladies, ils sont fréquemment internationaux afin d'agréger un plus grand nombre de patients.

*Les études de **corrélations génotype/phénotype** recherchent l'existence de liens entre les caractéristiques génétiques, le génotype, et les caractéristiques s'exprimant de façon apparente, le phénotype (taille, couleur et forme des yeux, couleur des cheveux, manifestation d'une maladie…). On peut ainsi identifier une relation plus ou moins étroite entre la présence d'une anomalie génétique et les manifestations d'une maladie génétique.*



Les entrepôts de données médicales

Les bases de données ou entrepôts de données médicales capitalisent les données médicales et génétiques de personnes atteintes d'une même maladie, souvent sans limite de temps.

L'analyse des données colligées permet de préciser l'histoire naturelle de la maladie, d'établir des corrélations génotype/phénotype et de faciliter le recrutement de participants dans les essais cliniques.

Deux registres LGMD nationaux français

▪ Soutenus par l'AFM-Téléthon, deux registres français sur les LGMD sont en cours de développement :
- Un registre sur les **calpaïnopathies**, coordonné par le Pr E. Malfatti (Centre de Référence de Pathologie Neuromusculaire, Hôpital Henri Mondor, Paris) et I. Richard (Généthon, Évry).
- Un registre sur les **sarcoglycanopathies**, coordonné par le Pr P. Laforêt (Centre de Référence de Pathologie Neuromusculaire Nord-Est-Ile-de-France, Hôpital Raymond Poincaré, Garches).

Huit registres LGMD internationaux

▪ Le groupe d'intérêt LGMD de l'AFM-Téléthon a recensé huit registres de patients consacrés aux myopathies des ceintures.
WEB https://lgmd.afm-telethon.fr/registres-internationaux-lgmd/

Maladie(s)	*Gène(s)*	*Registre (pays coordinateur)*
LGMD D1	DNAJB6	*The LGMD-1D DNAJB6 Foundation and International Registry (USA)*
LGMD R1	CAPN3	*LGMD2A/R1 Global Patient Registry (USA)*
LGMD R2	DYSF	*The Dysferlin Registry (USA)*
LGMD R3	SGCA	LGMD2D Foundation Registry (USA)
LGMD R5	SGCC	*Kurt+Peter Foundation Registry (USA)*
LGMD R9	FKRP	*Global FKRP Registry (USA)*
LGMD R12	ANO5	*LGMD2L Foundation Registry (USA)*
LGMD D1, LGMD D5, LGMD R7, LGMD R8, LGMD R9, LGMD R10, LGMD R11, LGMD R13, LGMD R14, LGMD R15, LGMD R16, LGMD R17, LGMD R18, LGMD R19, LGMD R20, LGMD R22, LGMD R23, LGMD R24	COL6A1, COL6A2, COL6A3, CRPPA (ISPD), DAG1, DNAJB6, FKRP, FKTN, GMPPB, LAMA2, PLEC (PLEC1), POMGNT1, POMGNT2, POMT1, POMT2, TCAP, TRAPPC11, TRIM32, TTN	*The Congenital Muscle Disease International Registry (CMDIR) (USA)*

Le *Global FKRP Registry* – *LGMD2i Research Fund*, *CureLGMD2I*

▪ Initié en 2011 et promu par la *Newcastle University* (Royaume-Uni), le « *Global FKRP Registry* » est un entrepôt de données médicales qui collecte en ligne les données de personnes atteintes d'une maladie due à des anomalies (mutations) du gène *FKRP*, à savoir la **LGMD R9** liée à *FKRP* mais aussi la dystrophie musculaire congénitale 1C (DMC 1C), le syndrome MEB (Muscle-œil-cerveau, SMEB) et le syndrome de Walker-Warburg (SWW).

Une base de données pour mieux connaître les maladies liées à la FKRP
▪ L'objectif est de mieux cerner l'histoire naturelle et la fréquence de ces maladies, de faciliter l'identification de personnes qui en sont atteintes et susceptibles d'intégrer tel ou tel essai ou étude clinique.
▪ Le recueil de certaines données est initié par le patient sur un portail sécurisé : **WEB** www.fkrp-registry.org.
▪ Les données recueillies concernent l'âge de début de la maladie, les premiers symptômes, l'histoire familiale, la fonction motrice et la force musculaire, les fonctions cardiaque et respiratoire, les traitements, la qualité de vie et les douleurs.
▪ Stockées indéfiniment ou supprimées sur demande, elles sont à mettre à jour tous les ans.

WEB https://www.fkrp-registry.org

Global FKRP Registry – LGMD2i Research Fund, CureLGMD2I

DMC 1C ; LGMD R9 ; SMEB ; SWW

Diagnostic ; Fonction motrice ; Antécédents familiaux

Aux États-Unis

800 participants (tous âges)

Recrutement en cours

1 an de recueil de données
(puis mise à jour annuelle)

Nov. 2013 – …

NCT04001595

Le *Congenital Muscle Disease International Registry* (CMDIR)

▪ La base de données internationales CMDIR, promue par l'association américaine *Cure CMD*, vise à faciliter l'identification des personnes atteintes de **LGMD D1, D5, R7-11, R13-20, R22-24** pour des essais cliniques, améliorer le diagnostic et la prise en charge et collecter des données globales sur les LGMD.

WEB https://www.cmdir.org

Congenital Muscle Disease International Registry (CMDIR) Cure CMD

LGMD D1, D5, R7-11, R13-20, R22-24

Qualité de vie ; Pronostic

International

300 participants (tous âges)

Recrutement en cours

Pas de suivi

2009 – …

Le *Dysferlin Registry* – *Jain Foundation*

▪ La base de données internationale pour les dysferlinopathies de la *Jain Foundation* collecte des données de patients atteints de **LGMD R2**. Le registre vise à mieux comprendre et à mieux connaître la fréquence des anomalies génétiques du gène *DYSF* et à identifier les patients pour la recherche clinique.

WEB https://www.jain-foundation.org/dysferlin-registry/inquire

Dysferlin Registry – Jain Foundation

LGMD R2

Phénotype ; Génotype

International

800+ participants (tous âges)

Recrutement en cours

Pas de suivi

2013 – …

La base de données UMD-DYSF

La Jain Foundation finance également la base de données **UMD-DYSF**, que soutient aussi l'AFM-Téléthon. Elle a pour but de fournir des informations actualisées sur les mutations du gène *DYSF*. L'UMD-DYSF est actuellement une base de données de variants génétiques qui devrait, à terme, devenir un registre de patients.

WEB http://www.umd.be/DYSF/

Banque de données *UMD-DYSF*

International

Créée en 2002

Recrutement en cours

Le *Global Registry for COL6-related dystrophies*

▪ Le « *Global Registry* » pour les dystrophies musculaires liées au collagène VI promu par la *Newcastle University* (Royaume-Uni) est un recueil prospectif en ligne de données médicales en provenance des patients et des cliniciens sur 5 ans. Il vise à identifier et caractériser la population atteinte de dystrophie musculaire congénitale (DMC) d'Ullrich, de myopathie de Bethlem dominante (**LGMD D5**), récessive (**LGMD R22**) ou de formes intermédiaires, et à décrire l'histoire naturelle de ces maladies.

WEB www.collagen6.org

Global Registry for COL6-related dystrophies
Newcastle University

DMC ; LGMD D5 ; LGMD R22

Diagnostic ; Phénotype ; Génotype ; Fonction motrice ; Qualité de vie ; Antécédents familiaux

International

1000 participants (tous âges)

Recrutement en cours

1 an de recueil de données

Oct. 2018 – …

NCT04020159

Études cliniques dans plusieurs LGMD

Enquête : qualité des soins

▪ Une enquête a été lancée par *Treat-NMD* afin de mieux cerner les pratiques cliniques actuelles concernant le diagnostic et la prise en charge des personnes atteintes de LGMD. Les patients peuvent répondre à l'enquête, tout comme les soignants et aidants afin de rapporter leurs expériences. L'objectif de l'étude est d'aider à définir et mettre en place des standards de soins dans les LGMD. L'enquête est ouverte et disponible en 12 langues.

WEB https://redcap.nchri.org/surveys/?s=RWEDRLHNWJ

*L'Alliance **TREAT-NMD** est un réseau international dédié aux maladies neuromusculaires, regroupant des spécialistes scientifiques et cliniciens et des associations de patients. À l'origine soutenue par la Commission Européenne en tant que réseau Européen d'Excellence, l'Alliance TREAT-NMD continue à favoriser les conditions de l'arrivée en clinique des recherches les plus prometteuses. Elle vise aussi à la reconnaissance internationale des meilleures pratiques actuelles de soins des personnes atteintes de maladie neuromusculaire.*

WEB www.treat-nmd.eu/

Étude clinique transversale (enquête) – *Treat-NMD*

- Toutes LGMD
- Diagnostic ; Qualité des soins
- En France et à l'étranger
- Patients, soignants et aidants
- Recrutement en cours
- Questionnaire
- 2021 – …

WEB LGMD Standards of Care - Patient Survey

Épidémiologie : douleurs chroniques

▪ En janvier 2020, le Centre national danois de réadaptation pour les maladies neuromusculaires (*Aarhus University*) a rassemblé 121 patients adultes atteints de LGMD, âgés de 19 à 86 ans, pour caractériser la présence de douleurs et leur impact. Les résultats de cette étude transversale, la première de cette ampleur, ont été publiés fin 2021.

Des douleurs chroniques fréquentes

▪ Les résultats montrent que 65,7% des participants ont des douleurs chroniques, c'est-à-dire présentes depuis plus de trois mois. Elles sont quotidiennes, voire constantes, dans près de 45% des cas et se localisent le plus souvent dans le bas du dos (57% des cas) et le cou (48% des cas).

Un impact sur la santé psychologique

▪ Les douleurs persistantes ont, selon les participants, une interférence modérée avec leurs activités quotidiennes. En revanche, elles s'associent à une fréquence beaucoup plus élevée d'anxiété et de dépression, ainsi qu'à une moins bonne qualité de vie, en comparaison de la population générale.

En parler, pour une prise en charge optimale

▪ Les personnes atteintes de LGMD qui présentent des douleurs sont incitées à en faire part aux professionnels de santé qui les suivent. Ces derniers pourront leur proposer des prises en charge ciblées (médicaments antalgiques, kinésithérapie, exercice physique…) destinées à améliorer leur confort physique et psychologique.

Stokholm, R. N. et al. Disabil Rehabil. 2021.

Étude clinique transversale (épidémiologie) – *Aarhus University*

- LGMD dominantes et récessives
- Prévalence et caractéristiques de la douleur
- Au Danemark
- 121 participants (19-86 ans)
- Résultats publiés
- Pas de suivi (questionnaire)
- Jan. 2020

Critères cliniques et biomarqueurs pour évaluer les LGMD

▪ Une étude d'histoire naturelle portant sur les LGMD D1 (*DNAJB6*), D4 (*CAPN3*), R1 (*CAPN3*), R2 (*DYSF*), R3 (*SGCA*), R4 (*SGCB*), R5 (*SGCG*), R6 (*SGCD*) et R12 (*ANO5*) est en cours aux États-Unis et au Royaume-Uni. Son objectif est d'identifier les manifestations cliniques et biomarqueurs clés qui permettent de mesurer l'évolution de la maladie, notamment dans le cadre d'essais cliniques.

▪ Coordonnée par le consortium GRASP-LGMD (*Genetic Resolution and Assessments Solving Phenotypes in LGMD*), l'étude vise à apporter des données supplémentaires sur le cours de la maladie en suivant 80 patients pendant un an. Les résultats serviront à l'analyse des futurs essais cliniques dans les LGMD et permettront d'accélérer le développement thérapeutique.
WEB www.grasp-lgmd.org

*Un **biomarqueur** ou marqueur biologique est une caractéristique mesurable qui indique un processus biologique normal ou pathologique. L'identification de marqueurs biologiques d'une maladie est très importante pour surveiller l'évolution d'une maladie et l'efficacité de nouveaux traitements, que ces marqueurs soient physiologiques (modification de la pression sanguine, du rythme cardiaque…), moléculaires (modification de l'expression d'une protéine…) ou d'imagerie.*

Étude clinique prospective– *GRASP LGMD*

LGMD D1, D4, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R12

Critères d'évaluation ; Phénotype ; Biomarqueurs

Aux États-Unis et au Royaume-Uni

80 participants (4-65 ans)

Recrutement en cours

1 an de suivi

Juin 2019 – Déc. 2022

NCT03981289

Le saviez-vous ?

Un consortium international pour les LGMD

Le **consortium GRASP-LGMD** (pour *Genetic Resolution and Assessments Solving Phenotypes in LGMD*), ou consortium pour la résolution génétique des myopathies des ceintures, rassemble une équipe internationale de spécialistes des maladies neuromusculaires, de scientifiques, de rééducateurs, de généticiens, d'informaticiens et de représentants de patients pour accélérer le transfert de la recherche vers les thérapies.

▪ Ses objectifs sont de contribuer à et/ou d'améliorer :
- l'identification de pistes thérapeutiques et leur développement ;
- la précision du diagnostic ;
- la validation de critères de suivi ;
- la validation de paramètres rapportés par les patients ;
- la découverte de biomarqueurs et leur validation.

Le réseau comprend deux sites participatifs en Europe (en Grande-Bretagne et aux Pays-Bas) mais la majorité son activité se situe aux Etats-Unis.
WEB www.grasp-lgmd.org
WEB www.grasp-lgmd.org/active-studies/

Fonction motrice et pulmonaire

▪ Une nouvelle étude d'histoire naturelle des sarcoglycanopathies (LGMD R3, R4 et R5), promue par *Sarepta Therapeutics*, a démarré en avril 2021 aux États-Unis. Elle suivra l'évolution des paramètres cliniques de routine (échelle fonctionnelle motrice NSAD, temps pour se relever du sol, pour monter quatre marches, pour parcourir 10 mètres, pour parcourir 100 mètres, échelle de fonction des membres supérieurs PUL, mesure de la capacité vitale…) sur trois ans, chez des personnes ambulantes ou non, atteintes de LGMD R3, R4 ou R5. Des premiers résultats pourraient être disponibles dès août 2023.

*Ce que les médecins appellent l'**histoire naturelle** d'une maladie est la description des différentes manifestations d'une maladie et de leur évolution au cours du temps en l'absence de tout traitement (médicaments, kinésithérapie, chirurgie…).*

Étude clinique prospective (histoire naturelle)
Sarepta Therapeutics

LGMD R3, R4, R5

Fonction motrice et pulmonaire

Aux États-Unis

160 participants (+4 ans)

Recrutement en cours

3 ans de suivi

Avr. 2021 – Avr. 2024

NCT04475926

Progression clinique et impact fonctionnel

▪ Une étude monocentrique américaine d'histoire naturelle promue par le *Nationwide Children's Hospital* s'attache à caractériser la progression clinique et l'impact fonctionnel de la maladie chez des patients atteints de LGMD R1 et R4. L'étude suivra, sur cinq ans, l'évolution de la force musculaire et du temps pour parcourir 100 mètres, avec des visites tous les six mois pendant les trois premières années. L'étude, qui devait initialement prendre fin en 2022, se poursuivra finalement jusqu'en 2025.

Étude clinique prospective (histoire naturelle)
Nationwide Children's Hospital

LGMD R1, R4

Phénotype ; Fonction motrice

Aux États-Unis

100 participants (tous âges)

Recrutement en cours

3 ans de suivi

Jan. 2018 – Juin 2022

NCT03488784

Développement de biomarqueurs ciblant le sarcolemme

▪ Une étude américaine à la recherche de biomarqueurs dans des dystrophies musculaires présentant une fragilité de la membrane des cellules musculaires (LGMD R2 liée à la dysferline, myopathie distale Miyoshi, sarcoglycanopathie (LGMD R3 à R6), LGMD R9 liée à *FKRP*, LGMD R12 liée à l'anoctamine 5 ou encore dystrophie musculaire de Becker) est en cours aux États-Unis.

Étude clinique prospective (développement de biomarqueurs)
National Institutes of Health (NIH)

LGMD R2, R3, R4, R5, R6, R9, R12

Biomarqueurs

Aux États-Unis

11 participants (+18 ans)

Recrutement terminé

1 an de suivi

Nov. 2014 – Déc. 2022

NCT01851447

La troponine rapide dans les LGMD récessives : un biomarqueur utile

▪ Une étude danoise promue par *Edgewise Therapeutics* a mesuré le taux de troponines rapide et lente à la suite d'un exercice sur vélo ergométrique, chez des patients atteints de LGMD récessives, de dystrophie musculaire de Becker ou de la maladie de McArdle. L'objectif de l'étude est d'observer l'évolution du biomarqueur troponine rapide en réponse à l'exercice.
La fin de l'étude est prévue en avril 2022.

Étude clinique prospective (histoire naturelle)
Edgewise Therapeutics

LGMD R1-R27

Biomarqueurs (troponine)

Au Danemark

50 participants (18-50 ans)

Recrutement sur invitation

Mesures sur 24h

Juin 2020 – Avr. 2022

NCT04349566

Évolution des capacités motrices

▪ En avril 2021, l'étude d'histoire naturelle française **EIDY** a été lancée par le Laboratoire d'analyse du mouvement de l'hôpital Raymond Poincaré de Garches (Assistance publique – hôpitaux de Paris – APHP). Cette étude prospective suit sur 2 ans les paramètres moteurs chez 40 personnes atteintes de LGMD, capables initialement de marcher sans aide au moins 6 minutes d'affilée, et 40 volontaires sains.

▪ Outre des mesures de force musculaire, les amplitudes des articulations lors de la marche, de l'exploration de l'espace avec les bras ou le port d'un verre d'eau à la bouche sont mesurées grâce à un appareil optico-électronique. Les participants complèteront des questionnaires sur les activités quotidiennes, la qualité de vie, la fatigue ou encore le nombre de chutes à chaque visite tous les six mois.

Étude clinique prospective (histoire naturelle)
Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (APHP)

LGMD D1-D5, R1-R27

Fonction motrice ; Qualité de vie

En France

80 participants (18-70 ans)

Recrutement en cours

2 ans de suivi

Avr. 2021 – Jan. 2025

NCT04772027

Diagnostic et évolution de la maladie

▪ Une étude chinoise promue par l'hôpital Huashan à Shanghai a été lancée en juillet 2021 afin de collecter des données cliniques, génétiques, physiologiques et histologiques chez des patients chinois atteints de LGMD. Une fois un diagnostic précis posé pour les patients, ces derniers seront suivis pendant trois ans. Les investigateurs mesureront les changements des capacités motrices et les modifications structurelles des muscles des patients au bout de la première puis de la troisième année suivant l'entrée dans l'étude. Les premiers résultats sont attendus pour juillet 2024.

Étude clinique prospective (histoire naturelle) – *Huashan Hospital*

LGMD D1-D5, R1-R27

Diagnostic ; Phénotype ; Génotype ; Physiologie ; Histologie

En Chine

350 participants (+10 ans)

Recrutement sur invitation

3 ans de suivi

Juil. 2021 – Déc. 2024

NCT04989751

Caractéristiques cliniques des dystroglycanopathies

▪ Une étude américaine promue par une branche du NIH, le *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS), collecte depuis 2006 des données cliniques sur les dystroglycanopathies, dont les LGMD R9, R11, R13, R14, R15, R16, R19, R20 et R24. Les investigateurs de l'étude s'intéressent notamment aux signes et symptômes précoces des maladies, les fonctions motrice et pulmonaire et la qualité de vie. Les données récoltées serviront à la définition de standards pour la préparation de futurs essais cliniques. Tout individu avec une mutation confirmée dans un des gènes connus de dystroglycanopathies (*CRPPA* (*ISPD*), *DAG1*, *FKRP*, *FKTN*, *GMPPB*, *POMGNT1*, *POMGNT2*, *POMT1* et *POMT2* pour les LGMD) peut participer à l'étude. A l'heure actuelle, cinq publications (2015-2021) sont issues de l'utilisation de ces données.

Étude clinique prospective (histoire naturelle) – *NINDS (NIH)*

Dystroglycanopathies (LGMD R9, R11, R13, R14, R15. R16. R19. R20. R24)

Phénotype ; Fonction motrice

Aux États-Unis

160 participants (tous âges)

Recrutement en cours

Récolte de données et d'échantillons biologiques

Apr. 2006 – Juil. 2026

NCT00313677

LGMD R2 (*DYSF* – dysferlinopathie)

Des critères d'évaluation pour valider les mesures cliniques

▪ L'étude internationale COS 2 (*Clinical Outcome Study for Dysferlinopathy*) promue par la *Jain Foundation* a pour objectif d'identifier des **critères d'évaluation** (biomarqueurs, outils de mesure, tests…) les plus pertinents dans la perspective d'essais cliniques dans les dysferlinopathies (myopathie distale de Miyoshi et myopathie des ceintures de type R2).

▪ Le recrutement des participants a démarré en 2021 et s'est arrêté en juin 2022. Tous les six mois, une série d'examens médicaux est réalisée pour suivre l'évolution de la maladie. L'essai se déroule au Brésil, au Danemark, en Espagne, aux États-Unis, en France, en Italie, au Japon et au Royaume-Uni. En France, un centre investigateur est ouvert à l'Institut de Myologie (Paris).

WEB https://www.jain-foundation.org/patients-clinicians/how-to-take-action/clinical-trials-studies-and-surveys/cos2

Étude clinique prospective (définition de critères d'évaluation)
Jain Foundation

LGMD R2

Critères d'évaluation ; Phénotype ; Génotype ; Physiologie ; Histologie ; Fonction motrice

En France

200 participants (+18 ans)

Recrutement en cours

2 ans de suivi

2021 – …

WEB The COS2 clinical outcome study

Des patients Russes atteints de LGMD à l'étude

▪ La société de biotechnologie russe *Human Stem Cells Institute* sponsorise une étude d'histoire naturelle sur des patients atteints de LGMD R2 provenant de diverses régions de Russie. L'étude suivra pendant deux ans 100 patients issus du registre russe des dysferlinopathies (*DYSF Russian registry*), afin d'évaluer les particularités cliniques de la maladie au sein de la population russe. L'étude s'intéresse à de nombreuses variables : le phénotype, le génotype, le profil immunologique, les fonctions motrice et cardiaque, etc.

Étude clinique prospective (histoire naturelle)
Human Stem Cells Institute

LGMD R2

Phénotype ; Génotype ; Immunologie

En Russie

100 participants (18-85 ans)

Recrutement sur invitation

2 ans de suivi

Jan 2020 – Juil. 2022

NCT04824040

Quels variants du gène *DYSF* dans une cohorte de patients chinois ?

▪ Une étude rétrospective de la *Huashan Hospital* en Chine a analysé le profil génétique de 245 patients atteints de dysferlinopathie. Les chercheurs ont identifié 222 variants génétiques de *DYSF*, dont 40 sont nouveaux.

▪ Les auteurs ont également étudié l'ensemble des 2 199 variants de *DYSF* collectés par LOVD (1 020 variants) et ClinVar (1 179 variants), deux bases de données internationales de variants génétiques, et ont découvert deux points chauds de mutations au sein de ce gène : « c.2997G>T » dans la population internationale de patients, et « c.1375dup » chez les patients chinois. Les mutations pathogènes sont dispersées sur toute la longueur du gène.

Dans la population chinoise, les résultats de l'étude indiquent que le sexe, et non le génotype, influence l'âge d'apparition de la dysferlinopathie, qui commence plus tôt chez les hommes.

Zhong, H. et al. Hum Mutat. 2021.

Étude clinique rétrospective (caractérisation génétique)
Huashan Hospital

LGMD R2

Génotype

En Chine

245 participants

Essai publié

Étude de dossiers patients

Jan. 2010 – Juil. 2020

LGMD R4 (*SGCB* – bêta-sarcoglycanopathie)

Une étude préalable à un futur essai de thérapie génique

▪ Le *Nationwide Children's Hospital* (UK) et *Myonexus Therapeutics* (aujourd'hui *Sarepta Therapeutics*) sponsorisent actuellement une étude observationnelle préalable à un futur essai clinique. L'étude a pour but de recruter et de décrire l'évolution de la LGMD R4 liée au β-sarcoglycane sur deux ans chez des personnes potentiellement éligibles à un essai de thérapie génique. Cette étude de pré-inclusion dont le recrutement est toujours en cours se poursuit.

Étude clinique prospective (recrutement de patients)
Nationwide Children's Hospital

LGMD R4

Préparation d'essai clinique ; Critères d'évaluation

Aux États-Unis

25 participants (3-15 ans)

Recrutement en cours

2 ans de suivi

Mars 2018 – Mars 2021

NCT03492346

Quelle corrélation entre manifestations cliniques et âge ?

▪ L'étude NeuroLGMD2E est une étude rétrospective, promue par la *Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico* de Milan (Italie). En collectant et analysant les données issues des dossiers médicaux de 33 patients atteints de LGMD R4, l'étude vise à déterminer s'il existe une corrélation entre certaines observations cliniques (perte de la marche, première assistance respiratoire…) et l'âge du patient. L'étude s'est terminée en septembre 2021 et les résultats sont en attente.

Étude clinique rétrospective (histoire naturelle)
Nationwide Children's Hospital

LGMD R4

Corrélation de variables ; Âge ; Phénotype

En Italie

33 participants (+3 ans)

Données en cours d'analyse

Étude de dossiers patients

Juin 2020 – Septembre 2021

NCT04509609

LGMD R6 (*SGCD* – delta-sarcoglycanopathie)

La plus grande cohorte de patients atteints de LGMD R6 à la loupe

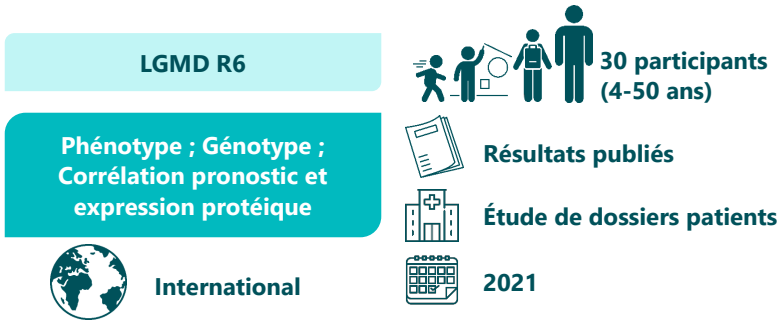
▪ La LGMD R6 fait partie des sarcoglycanopathies ; elle est la moins fréquente de ces dernières et considérée comme une maladie « ultra-rare ». Une étude rétrospective d'histoire naturelle sur la LGMD R6, promue par la *Universitat Autònoma de Barcelona*, a vu ses résultats publiés fin 2021. Son objectif était de caractériser le spectre clinique et génétique de la maladie et de déterminer si la sévérité de cette dernière pouvait être prédite par les données d'expression génétique et/ou protéique. L'étude, menée par un consortium international de chercheurs et de cliniciens, a identifié trente patients avec une dystrophie musculaire des ceintures autosomique récessive excessivement rare (LGMD de type R6 liée à un déficit en delta-sarcoglycane).

▪ Les données cliniques et biologiques de vingt-trois d'entre eux ont été analysées et montrent que :

- les techniques de séquençage à haut débit facilitent le diagnostic des LGMD en général ;
- l'évolution de la LGMD R6 semble plus rapide que celle observée dans les autres formes de LGMD autosomiques récessives ;

- il est possible de caractériser le profil évolutif de la maladie à partir de la quantité de protéines résiduelles visibles dans les tissus musculaires.
Alonso-Pérez, J. et al. Brain. 2021.

Étude clinique rétrospective (histoire naturelle)
Universitat Autònoma de Barcelona

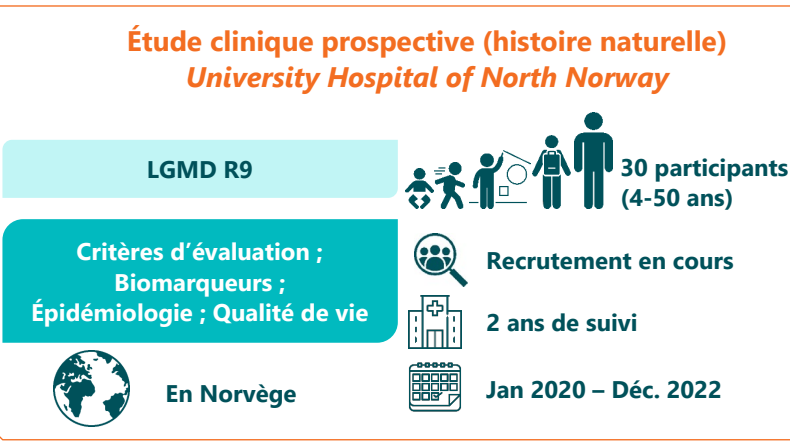


LGMD R9 (*FKRP* – dystroglycanopathie)

Mieux connaître la maladie chez les patients norvégiens

▪ Une étude d'histoire naturelle, promue par l'*University Hospital of North Norway,* est en cours en Norvège. Elle a pour but d'identifier et caractériser la population atteinte de LGMD R9 liée à *FKRP* et de suivre l'évolution de la maladie sur deux ans.

Étude clinique prospective (histoire naturelle)
University Hospital of North Norway



Critères d'évaluation de la LGMD R9 pour de futurs essais

▪ En prévision de futurs essais de thérapie génique, Généthon a mis en route une étude internationale de l'histoire naturelle de la LGMD R9 liée à *FKRP*. L'étude **GNT-015-FKRP**, qui se déroule en France, au Danemark et au Royaume-Uni, a pour objectif de mieux comprendre la physiopathologie et de caractériser l'évolution de la LGMD R9 en utilisant des évaluations standardisées et adaptées au suivi du cours de la maladie. Un autre objectif est de déterminer quels sont les meilleurs critères d'évaluation afin de préparer les futurs essais thérapeutiques.

Étude clinique prospective (histoire naturelle) – *Généthon*

LGMD R9

Critères d'évaluation ; Physiologie ; Fonction motrice

En France

52 participants (16-99 ans)

Recrutement en cours

2 ans de suivi

Fév. 2020 – Déc. 2023

NCT03842878

De nouveaux biomarqueurs

▪ En collaboration avec le Consortium *GRASP*, *ML Bio Solutions* a lancé fin 2019 une étude d'histoire naturelle (MLB-01-001) préalable à l'essai du BBP-418 (NCT04800874, en cours) chez des personnes atteintes de LGMD R9. Celle-ci se déroule actuellement dans 11 centres aux États-Unis et un centre au Danemark.

▪ L'objectif est de rassembler des informations sur l'évolution naturelle de la LGMD R9 en utilisant des paramètres de suivi de l'évolution standardisés, d'identifier les meilleurs critères d'évaluation possibles et de valider de potentiels biomarqueurs pour les futurs essais cliniques, notamment le taux de dystroglycane dans le muscle.

Étude clinique prospective (histoire naturelle) – *ML Bio Solutions*

LGMD R9

Critères d'évaluation ; Biomarqueurs

Aux États-Unis et au Danemark

101 participants (10-65 ans)

Recrutement terminé

12 mois de suivi

Déc. 2019 – Sept. 2022

NCT04202627

Imagerie médicale : atteinte des muscles du tronc

▪ Des chercheurs du Centre Neuromusculaire du *Rigshospitalet*, au Danemark, ont publié en début d'année les résultats d'une étude transversale sur 17 patients atteints de LGMD R9 qui s'est déroulée entre juin 2018 et octobre 2020. L'objectif de l'étude était de décrire les différences structurelles des muscles du tronc entre des patients touchés par la maladie et des individus sains.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) montre, chez les patients, un remplacement significatif de certaines portions des muscles du tronc par du tissu graisseux. Les forces de flexion et d'extension du tronc sont réduites par rapport à celles des individus non touchés par la maladie. Ces données indiquent que les muscles axiaux font partie des muscles sévèrement impactés dans la LGMD R9.

Revsbech, K. L. et al. Muscle Nerve. 2022.

Atteinte musculaire distale

Les muscles distaux sont les muscles qui sont éloignés de l'axe du corps. Ils sont situés aux extrémités des membres : muscles des mains et des avant-bras pour les membres supérieurs, muscles des pieds et des jambes pour les membres inférieurs.

➤➤ Le système musculaire squelettique, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

Étude clinique transversale – *Rigshospitalet*

LGMD R12

Imagerie médicale (IRM) ; Fonction motrice

Au Danemark

14 participants (+18 ans)

Résultats publiés

Évaluation unique *(pas de suivi)*

Juin 2018 – Oct. 2020

Qu'en est-il de la douleur ?

▪ A partir des données collectées par le *Global FKRP Registry*, une équipe anglaise du *Newcastle-upon-Tyne Hospitals NHS Trust* a analysé les réponses à un questionnaire sur la douleur de 502 personnes atteintes de LGMD R9 (anciennement LGMD 2I) issues du registre *FKRP*. Les douleurs chroniques ressenties chez les personnes atteintes de LGMD R9 étaient environ deux fois plus fréquentes que dans la population générale. Elles ont également, à 87 %, fait état de douleurs, sévères dans un quart des cas. Un peu plus de deux tiers des participants (69%) ont signalé que l'intensité de leurs douleurs, non neuropathiques, variait au cours du temps.
Richardson, M. et al. J Clin Med. 2021.

Étude clinique transversale (épidémiologie)
Newcastle-upon-Tyne Hospitals NHS Trust

LGMD R9

Prévalence et caractéristiques de la douleur

International

502 participants (0-9 ans à 70-79 ans ; issus du *Global FKRP Registry*)

Résultats publiés

Pas de suivi (questionnaire)

Juin 2021

*L'**imagerie par résonance magnétique** ou **IRM** est une technique d'imagerie médicale qui permet d'obtenir des images en coupe ou en volume d'un organe ou d'une région du corps humain. Pendant l'examen, la personne est allongée, immobile, sur un lit mobile qui coulisse dans un appareil cylindrique constitué d'un aimant très puissant. Cet examen n'est pas douloureux. L'impression d'être enfermé, isolé, le bruit de la machine et la durée de l'examen peuvent cependant être un peu impressionnants.*

➤➤ Diagnostic des maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

LGMD R12 (*ANO5* – anoctaminopathie)

Caractériser la nature de l'atteinte par imagerie

▪ Une étude rétrospective analysant 200 dossiers médicaux de patients atteints de LGMD R12 issus du monde entier a été lancée en 2021 par le *Rigshospitalet* au Danemark. Son objectif est de caractériser le type d'atteinte (phénotype) chez ces patients, par un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM), et d'explorer la symétrie de l'atteinte musculaire, la différence de sévérité entre les hommes et les femmes, et une éventuelle correlation entre l'atteinte et l'anomalie génétique en cause (correlation phénotype-génotype). Les données seront collectées par l'intermédiaire de centres de santé à travers le globe qui partageront leurs formulaires de données électroniques, via la plateforme MyoShare, avec le Centre Neuromusculaire de Copenhague.

Étude clinique rétrospective (imagerie médicale) – *Rigshospitalet*

LGMD R12

Phénotype IRM

Au Danemark

200 participants (tous âges)

Recrutement en cours

Étude de dossiers patients

Avr. 2021 – Fév. 2024

NCT05102799

Comprendre la progression de l'atteinte musculaire

▪ Le *Rigshospitalet* finance également depuis 2018 une autre étude d'histoire naturelle des patients atteints de LGMD R12 dont l'objectif est de décrire la progression de la maladie et d'identifier des critères fiables d'évaluation clinique. Les investigateurs suivent 17 patients pendant trois ans et observent, entre autres, les changements dans l'état de fatigue, la qualité de vie et la fonction motrice. L'étude ne recrute plus et devrait se terminer en mars 2023.

Une première analyse des caractéristiques musculaires des patients

▪ En utilisant les données de cette cohorte, l'équipe de John Vissing a déjà publié en 2021 les résultats d'une étude qui a cherché à mesurer la fraction graisseuse du muscle et la force musculaire chez les 17 patients atteints de LGMD R12. De janvier à décembre 2018, les muscles des patients, âgés de 31 à 73 ans, ont été examinés par imagerie par résonnance magnétique (IRM) et leur force musculaire a été mesurée par dynamomètre. Les analyses ont ensuite été comparées à celles de 11 sujets non atteints. Les résultats chez les patients touchés par la maladie montrent notamment :

- Un remplacement très large du tissu musculaire par de la masse graisseuse dans les muscles des cuisses et du mollet.
- Une atteinte musculaire moins importante chez les femmes que chez les hommes.
- Une symétrie générale de l'atteinte musculaire.
- Une atteinte relativement faible des muscles du dos.
- Une hypertrophie des muscles de la partie interne de la cuisse.

Khawajazada, T. et al. Eur J Neurol. 2021.

Étude clinique prospective (histoire naturelle) – *Rigshospitalet*

LGMD R12

Critères d'évaluation ; Fonction motrice ; Qualité de vie

Au Danemark

17 participants (+18 ans)

Recrutement terminé

3 ans de suivi

Mars 2018 – Mars 2023

NCT05206617

LGMD R23 (*LAMA2*)

Données cliniques et génétiques dans la population chinoise

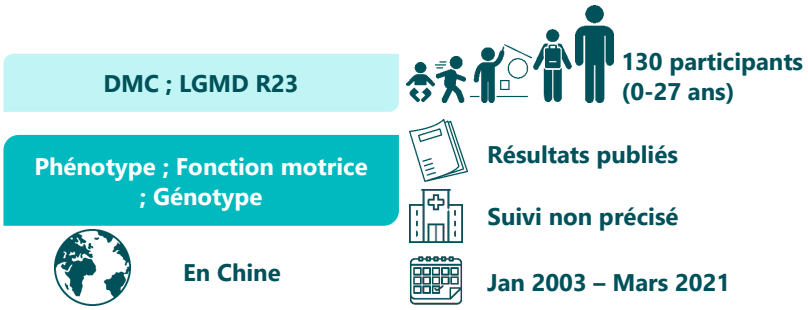
▪ En juillet 2021 ont été publiés les résultats d'une étude d'histoire naturelle chinoise menée par des chercheurs du *Peking University First Hospital* sur les dystrophies musculaires liées à *LAMA2*. L'étude a porté sur 130 personnes : 116 ayant une forme congénitale et 14 ayant une forme apparentée aux myopathies des ceintures (LGMD R23). Les caractéristiques cliniques (âge du premier symptôme, capacité de marche, signes respiratoires et cardiaques…) et génétiques (anomalie) de ces patients ont été collectées et analysées.

▪ Les résultats montrent :

- un âge d'apparition des premières manifestations (diminution du tonus musculaire…) entre 13 mois à 13 ans pour la forme des ceintures ;
- la présence de crises d'épilepsie chez plus d'un tiers des enfants atteints de formes des ceintures.

Tan, D. et al. Orphanet J Rare Dis. 2021.

Étude clinique prospective – Peking University First Hospital



Études précliniques : les pistes thérapeutiques

Qu'est-ce qu'une étude préclinique ?

▪ Les études précliniques constituent la première étape d'exploration/de démonstration de l'innocuité et/ou de l'efficacité d'un candidat-médicament, d'un traitement ou d'une procédure en utilisant un modèle animal (*in vivo)* ou des cellules en culture (*in vitro)*. En cas de résultats concluants, les essais cliniques sur l'homme peuvent être envisagés et restent à construire pour le produit en question.

*Les techniques **in vitro** (en latin : "dans le verre") sont, par opposition aux techniques in vivo, effectuées dans un récipient de laboratoire (autrefois en verre) : modèle cellulaire.*
*Les techniques **in vivo** (en latin : "dans le vivant") sont effectuées sur un organisme vivant : modèle animal.*

LGMD R1 (*CAPN3* – calpaïnopathie)

Thérapie génique : le AAVrh74.tMCK.hCAPN3 : preuve de faisabilité

▪ Une équipe du *Nationwide Children's Hospital* (Columbus, États-Unis) dirigée par Jerry Mendell, spécialiste de la thérapie génique dans différentes maladies neuromusculaires, a développé un produit de thérapie génique dans la LGMD R1 liée à la calpaïne (ex-LGMD2A) appelé « AAVrh74.tMCK.hCAPN3 ». Celui-ci a été testé à deux doses différentes, une faible et une forte, dans deux groupes de souris modèles de LGMD R1, l'un comportant des souris âgées de deux mois et dans l'autre des souris âgées de cinq mois, encore sans symptôme.

▪ Au terme d'un suivi de cinq mois après l'injection, les résultats mettent en évidence l'efficacité du produit aux deux doses évaluées et sur les deux

groupes de souris : augmentation de la taille et de la contractilité des muscles, amélioration de la fonction musculaire et de l'endurance, absence de cardiomyopathie.
Sahenk, Z. et al. Mol Ther Methods Clin Dev. 2021.

Pharmacothérapie : inhibition de la GSK-3β par le tideglusib *in vitro*

- Le **tideglusib** (VP0.7) est un médicament utilisé dans la maladie d'Alzheimer qui est bien toléré chez l'homme. Il est en essai clinique dans les formes congénitales et infantiles de la maladie de Steinert.
- Une équipe espagnole rapporte dans un article publié en juillet 2021 une importante réduction de l'expression des protéines impliquées dans les voies de signalisation d'Akt/mTOR et de Wnt dans les muscles de personnes atteintes de **LGMD R1**. Ces voies de signalisation stimulent la synthèse protéique, la croissance et la régénération des fibres musculaires, et inhibent la dégradation des protéines.
- L'équipe montre que cette réduction est en lien avec une surexpression de l'enzyme GSK-3β, qui est impliquée dans la prolifération cellulaire, le métabolisme, l'apoptose... L'inhibition de l'activité de cette enzyme par le tideglusib restaure l'activité des voies métaboliques de Wnt et de mTOR *in vitro* dans des cellules musculaires de personnes atteintes de LGMD R1 en culture.
Rico, A. et al. Int J Mol Sci. 2021.

LGMD R2 (*DYSF* – dysferlinopathie)

Thérapie génique : le hASM-AAV et la sphingomyélinase acide

- La LGMD R2 est causée par une mutation du gène *DYSF*, responsable d'une réduction ou d'une absence de la protéine dysferline au niveau de la membrane (sarcolemme) de la cellule musculaire. La dysferline est une large protéine qui joue un rôle dans la régénération cellulaire, un processus de réparation cellulaire qui implique une enzyme, le sphingomyélinase acide lysosomiale (ASM) sécrétée lorsque la membrane de la cellule est abimée. L'absence de dysferline provoque une réduction de la sécrétion de l'ASM et la réparation cellulaire n'est donc plus assurée.

Un problème de taille

- Pour contourner le problème issu de la taille importante du gène *DYSF*, ce qui rend difficile son empaquetage dans les vecteurs de thérapie génique les plus appropriés pour cibler les muscles, des chercheurs du *Children's National Hospital* aux États-Unis ont développé une thérapie génique alternative qui cible la réduction de sécrétion de l'ASM. Cette approche délivre au foie la hASM, l'enzyme recombinante humaine, via le vecteur hASM-AAV.

L'hASM-AAV agit sur le muscle

- Une dose unique de hASM-AAV injectée dans des souris modèles restaure les capacités de réparation de la fibre musculaire. Le traitement s'avère inoffensif, réduit la dégénérescence musculaire, augmente la taille des fibres musculaires, et permet de récupérer la force du muscle.

Utilisant un vecteur spécifique du foie, cette étude apporte la première preuve de faisabilité d'une thérapie génique dans la LGMD R2.
Bittel, D. C. et al. J Clin Invest. 2022.

*L'**apoptose** est une mort cellulaire physiologique, qui se déroule de manière ordonnée en plusieurs étapes au terme desquelles l'ensemble de la cellule et de son contenu est éliminé sans que les cellules avoisinantes soient endommagées. L'apoptose est en équilibre constant avec la multiplication des cellules pour assurer le renouvellement cellulaire.*

Pharmacothérapie : l'ataluren pour la translecture de codon stop

*La **translecture** est la poursuite de la lecture du message génétique au-delà d'un signal de terminaison du message (codon stop) jusqu'au message de terminaison suivant. Certaines anomalies génétiques provoquent l'apparition d'un codon stop prématuré et donc un raccourcissement de la protéine. La translecture du codon stop prématuré vise à rétablir la production de la protéine entière.*

- L'ataluren est une molécule permettant la translecture d'un codon stop prématuré. Cette substance a déjà montré son efficacité dans la dystrophie musculaire de Duchenne dans la restauration de la production d'une dystrophine fonctionnelle chez des patients avec une mutation de type codon stop.

Une équipe coréenne de l'Université nationale de Pusan a testé l'ataluren oral sur des souris modèles présentant une des mutations non-sens les plus communes chez les patients coréens atteints de LGMD R2.

- Après deux semaines de traitement avec l'ataluren, les souris montrent une restauration de l'expression de la dysferline, précédemment absente des muscles squelettiques, et des performances physiques significativement améliorées. Aucune amélioration chez les souris sans mutation non-sens n'a été observée, montrant la spécificité du traitement vis-à-vis de ce type de mutation.
- Ces résultats suggèrent que l'ataluren peut être efficace chez les patients atteints de LGMD R2 avec une mutation non-sens.

Seo, K. et al. Mol Ther Methods Clin Dev. 2021.

Pharmacothérapie : l'ézétimibe prévient la dégradation musculaire

- Dans des travaux précédents, une équipe de l'*University of British Columbia* avait montré que le cholestérol pouvait avoir des effets délétères sur les muscles de patients atteints de dysferlinopathie. En effet, les résultats de leur étude révélaient que les muscles de souris déficients en dysferline et en apolipoprotéine E montraient aussi une accumulation de lipoprotéines plasmatiques, corrélée à une accélération du remplacement des fibres musculaires par du tissu adipeux. Ces souris présentaient une atteinte sévère de la marche.
- Dans leur dernière étude, les investigateurs ont évalué l'ézétimibe, un inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol, sur des souris modèles de DMD ou LGMD R2 (*DYSF*) de deux mois, également mutées pour le gène *APOE* (apolipoprotéine E).
- Le traitement à l'ézétimibe permet de prévenir complètement la perte de mobilité chez les souris modèles. Les muscles des membres postérieurs deviennent significativement plus larges.
- L'impact négatif du cholestérol a également été investigué de façon plus approfondie : une multiplication par 10 de la quantité de cholestérol dans l'alimentation des souris provoque leur mort prématurée et une aggravation sévère des dommages musculaires.

Sellers, S. L. et al. J Lipid Res. *2018* ; *White, Z. et al. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2022.*

Pharmacothérapie : le 4-BPA restaure la réparation membranaire

*Le **protéasome** est un complexe enzymatique responsable de la dégradation des protéines mal repliées, dénaturées ou obsolètes pour la cellule. Les protéines à dégrader sont marquées par une protéine appelée ubiquitine. Il faut une chaîne d'au moins quatre ubiquitines pour que le protéasome reconnaisse la protéine à dégrader.*

- L'acide 4-phénylbutyrique (4-PBA), connu également sous le nom de Buphenyl ou Ravicti, est un médicament approuvé et utilisé depuis longtemps pour traiter les patients atteints de troubles du cycle de l'urée. Le 4-PBA est décrit comme étant un chaperon chimique, c'est-à-dire une molécule qui améliore le repliement et/ou la stabilité des protéines.

Parmi les patients atteints de LGMD R2 (*DYSF*), 30-40% présentent une mutation faux-sens qui provoque une perte de fonction de la protéine dysferline. Cette dernière, dû à un défaut de repliement, est dégradée dans la cellule par le protéasome et la réparation membranaire ne se fait plus correctement.

▪ Une équipe du *Massachusetts Institute of Technology* (MIT) aux États-Unis a testé *in vitro* l'impact du 4-BPA sur la présence de la dysferline dans la membrane cellulaire. A partir d'un échantillon de 327 patients du registre de la *Jain Foundation*, les chercheurs ont identifié 64 mutations qui avait une forte probabilité de provoquer des défauts de repliement de la dysferline et de mener à sa dégradation. Ils montrent *in vitro* que le 4-PBA permet de retrouver partiellement la dysferline dans la membrane de la cellule musculaire pour 25 des 64 mutations.

▪ Les tests chez la souris présentant une de ces mutations montrent que l'administration orale du 4-PBA pendant deux jours permet de restaurer la réparation de la membrane de la fibre musculaire. Le 4-PBA pourrait par conséquent être une possibilité thérapeutique pour un sous-ensemble de patients atteints de dysferlinopathie.

Tominaga, K. et al. iScience. 2022.

LGMD R3 (*SGCA* – alpha-dystroglycanopathie)

Pharmacothérapie : Givinostat et Bortezomib : un couplé gagnant

▪ Les travaux de l'équipe d'Isabelle Richard, chercheuse au Généthon, laboratoire de l'AFM, ont permis de démontrer que certaines LGMD R3 sont provoquées par la dégradation de la protéine alpha-sarcoglycane, fonctionnelle mais mal formée, une fois reconnue par le contrôle qualité de la cellule. En se basant sur ces travaux, l'équipe « Pharmacologie des dystrophies musculaires » de Xavier Nissan, à *I-Stem*, laboratoire également de l'AFM, a cherché à identifier une molécule empêchant cette dégradation. L'équipe a développé un modèle cellulaire puis testé par criblage haut débit l'efficacité de près d'un millier de molécules chimiques candidates.

▪ Une fois ce criblage réalisé, elle a collaboré avec la start-up belge *Kantify*, spécialisée dans le domaine de l'intelligence artificielle, pour identifier les molécules les plus intéressantes. Ces travaux, réalisés par Lucile Hoch, elle aussi chercheuse à I-Stem, ont ainsi montré que le Givinostat, inhibiteur de l'enzyme Histone-désacetylase (HDAC) (impliquée dans la régulation de l'expression des gènes via des modifications épigénétique), couplé au Bortezomib qui bloque le protéasome (impliqué dans la destruction des protéines de la cellule), était la combinaison la plus efficace pour empêcher la dégradation de la protéine R77C-alpha-sarcoglycane mal formée. Cette combinaison permettrait d'éviter l'apparition de la maladie.

Hoch, L. et al. Frontiers in Pharmacology. *2022.*

Pharmacothérapie : « repositionnement » du composé C17

▪ Les LGMD R3 sont dues pour la plupart à des mutations faux-sens qui produisent une protéine alpha-sarcoglycane défectueuse mal repliée, caractéristique qui conduit à sa détection et sa destruction par des enzymes spécifiques de la cellule.

▪ Une équipe italienne de l'université de Padoue (Italie) a fait l'hypothèse que des molécules utilisées pour corriger un défaut de repliement de protéines dans des cas de mucoviscidose pouvaient aussi agir dans la LGMD R3. Les chercheurs ont créé une souris modèle présentant le phénotype dystrophique de la LGMD R3 dans les pattes arrière, et l'ont traitée avec le composé C17, un membre de la famille des correcteurs de CFTR, la protéine en cause dans la mucoviscidose. En se liant à cette protéine, le C17 lui donne une forme tridimensionnelle correcte qui prévient sa dégradation.

*Les facteurs **épigénétiques** sont des facteurs qui régulent l'information génétique en jouant sur l'organisation de la molécule d'ADN (plus ou moins condensée, méthylée ou non…) et non sur son contenu (sa séquence nucléotidique est conservée).*
Les modifications épigénétiques de l'expression des gènes peuvent se produire spontanément, en réponse à l'environnement, et être réversibles.

*Le **repositionnement** correspond à l'exploration des possibilités d'extension à d'autres maladies d'un composé déjà parfaitement caractérisé. Il s'agit bien souvent d'un médicament déjà mis sur le marché.*

WEB *Martinat, C. et al. médecine/sciences. 2018.*

▪ Les résultats de l'étude montrent que le C17 ne présente aucune toxicité chez les souris traitées. Les analyses au bout de cinq semaines de traitement indiquent un sauvetage du complexe associé à la dystrophine (auquel appartient l'alpha-sarcoglycane), signe d'une restauration de la fonction de l'alpha-sarcoglycane. Le complexe est stable et améliore l'intégrité du sarcolemme, malgré la présence d'une sous-unité défectueuse. La force musculaire est retrouvée chez les souris traitées et revient au niveau de celle des souris saines.
Scano, M. et al. Human Molecular Genetics. 2022.

LGMD R7 (*TCAP* – téléthoninopathie)

Thérapie génique : le rAAV.TCAP fonctionne chez la souris

▪ Une équipe du *Nationwide Children's Hospital* (Columbus, États-Unis) a développé un produit de thérapie génique dans la LGMD R7 liée à *TCAP* (téléthonine) appelé « rAAV.TCAP ». Son expression améliore le phénotype de la maladie et arrête sa progression chez l'animal.
▪ Les données récoltées à la suite de l'injection du produit dans des souris modèles de la maladie, âgées de 6-7 semaines, montrent une restauration de l'expression de la protéine TCAP, jusqu'à 350% dans le triceps. Les tests d'immunofluorescence indiquent que la téléthonine est bien présente au sein du complexe titine-téléthonine ancré au niveau du disque Z des structures contractiles des fibres musculaires, les sarcomères. Ces résultats permettent de considérer le remplacement du gène TCAP défectueux par l'intermédiaire d'un virus adéno-associé recombinant (AAV) comme une approche thérapeutique viable pour la LGMD R7.
Gushchina L. et al. MDA Conference. Mars 2022

Recherche fondamentale

Qu'est-ce que la recherche fondamentale ?

▪ Selon la définition de l'Inserm (l'Institut national de la santé et de la recherche médical), la recherche fondamentale est une recherche exploratoire permettant de faire émerger de nouveaux concepts. Son objectif principal est la production de savoirs et la compréhension de phénomènes naturels. En santé humaine, elle élucide les mécanismes et fonctionnement de l'organisme, notamment les causes et processus pathologiques provoquant la maladie.
La recherche fondamentale est donc, en général, la première étape dans le processus de développement de nouveaux traitements. Elle précède les recherches pré-clinique et clinique, et permet de produire un socle de connaissances sur lequel ces deux dernières peuvent se baser.
WEB https://www.inserm.fr/nos-recherches/recherche-fondamentale

*L'**épissage** est une étape de la fabrication des protéines. Dans la première étape, la transcription, le message du gène est "transcrit" en ARN messager (un peu comme une photocopie de la région d'ADN qui porte le gène). Dans la seconde étape, l'épissage, l'ARN messager est "épissé" : certaines parties (les introns) sont coupées et les morceaux restants (les exons) sont réunis en un seul brin d'ARN messager mature qui ne contient que les informations nécessaires pour guider la synthèse de la protéine.*

LGMD R2 (*DYSF* – dysferlinopathie)

Le rôle de l'exon 40a du gène *DYSF* dans l'apparition de la maladie

▪ Quatorze transcrits du gène dysferline sont connus à ce jour, permettant la production d'autant d'isoformes de la protéine dysferline. Obtenus par épissage alternatif ou utilisation de différents promoteurs, ces différentes formes de dysferline n'ont pas toute la même importance biologique ni la même répartition dans les tissus.

▪ L'équipe de Marc Bartoli, soutenue par un financement AFM-Téléthon dans le cadre du pôle stratégique marseillais a investigué le rôle du transcrit 11 de la dysferline, qui contient l'exon 40a. Cet exon code pour une région de la dysferline qui est nécessaire au clivage de la protéine par les calpaïnes, étape essentielle à l'activation de la dysferline dans la réparation membranaire de la fibre musculaire.
Les résultats montrent que le transcrit 11 de la dysferline est un élément clé du processus de réparation de la membrane des cellules musculaires.
Ballouhey, O. et al. Front Cell Dev Biol. 2021 ; Pramono, Z. A. et al. Hum Genet. *2009*.

L'annexine et la dysferline dans la réparation du sarcolemme

▪ Dans un article de synthèse sur l'annexine et les dysfonctionnements de la réparation du sarcolemme, l'équipe d'Alain Brisson et Anthony Bouter de l'université de Bordeaux soutenue par l'AFM-Téléthon décrit les rôles interdépendants de l'annexine et la dysferline. Il a été montré que l'annexine A1 et l'annexine A2 interagissent avec la dysferline dans la médiation de la réparation de la membrane sarcolemmique. Des travaux ont montré que ces annexines étaient surexprimées chez les patients souffrant de dysferlinopathie.

L'annexine est un facteur aggravant dans les dysferlinopathies
Cette surexpression des annexines pourrait représenter un moyen de compenser l'absence de la dysferline et restaurer les capacités de réparation membranaire. Cependant, il a été observé que l'excès d'annexine A2 pouvait s'échapper de la cellule musculaire endommagée et activer la différentiation d'adipocytes. Ces derniers remplacent peu à peu les fibres musculaires des patients et mènent à la dégénérescence du muscle.
Le rôle de modificateur génétique de l'annexine A6 a également été décrit : l'extinction de l'expression de l'annexine A6 dans un poisson zèbre modèle de dysferlinopathie accentue la dystrophie.
Croissant, C. et al. Int J Mol Sci. 2021.

Implication de la dysferline dans la contraction musculaire

▪ La protéine dysferline, dont le gène est muté dans la LGMD R2, participe au processus de réparation de la membrane de la fibre musculaire : ce mécanisme est défectueux chez les patients atteints de la maladie.
▪ Des chercheurs de la *Northwestern University* aux États-Unis ont montré que la dysferline jouait également un rôle dans l'excitabilité et la contraction du muscle. Comparées à des souris non malades, les souris mutées pour la dysferline présentent à la surface du réticulum sarcoplasmique (RS) une plus grande densité de récepteurs de la ryanodine, les canaux calciques permettant le passage du calcium du RS vers le cytosol.
Les données recueillies dans l'étude suggèrent que la perte de dysferline amplifie le couplage excitation–contraction : le temps entre la stimulation du muscle et le pic de libération de calcium intracellulaire est raccourci.
Barefield, D. Y. et al. Sci Rep. 2021.

*Le **réticulum sarcoplasmique** est un réseau complexe de cavités à l'intérieur de la cellule musculaire, constituant un compartiment cellulaire dans lequel le calcium nécessaire à la contraction musculaire est mis en réserve.*

LGMD R4 (*SGCB* – bêta-sarcoglycanopathie)

Une nouvelle lignée de cellules souches pluripotentes induites

▪ A partir d'un prélèvement d'un enfant de sept ans atteint de LGMD R4, une équipe jordanienne a généré une nouvelle lignée de cellules souches pluripotentes induites portant la mutation homozygote faux-sens « c.859delC » dans le gène *SGCB*, impliqué dans la LGMD R4. Les cellules qui en résultent montrent une morphologie et un caryotype normaux. Elles

*Les **cellules souches pluripotentes induites** (cellules iPSC) sont des cellules qui peuvent s'auto-renouveler indéfiniment en culture et se différencier en n'importe quelles cellules spécialisées de l'organisme.*

expriment toutes les caractéristiques nécessaires pour pouvoir se différencier en cellule musculaire adulte, fournissant ainsi un nouveau modèle cellulaire pour mieux comprendre la LGMD R4.
Ababneh, N. A. et al. Stem Cell Res. 2021.

LGMD R9 (*FKRP* – dystroglycanopathie)

CRISPR-Cas9, un outil pour remplacer l'exon 4 du gène *FKRP*

*Le système **CRISPR-Cas9** est une approche qui, comme de véritables « ciseaux moléculaires », coupe l'ADN à des endroits précis du génome, dans n'importe quelle cellule. Le but consiste ainsi à cibler une séquence d'ADN ou un gène pour l'enlever, le réparer ou le modifier.*

▪ La technique d'édition du génome CRISPR-Cas9 est à l'étude dans différentes maladies neuromusculaires. Cependant, en théorie son application doit être adaptée à chaque anomalie localisée dans différentes régions d'un gène.

▪ Le gène *FKRP* a la particularité de contenir la séquence codant la protéine FKRP dans une seule région, l'exon 4. Des chercheurs américains de l'*University of Minnesota* ont utilisé la technique CRISPR-Cas9 pour remplacer l'exon 4 en entier dans des cellules souches pluripotentes de patients présentant une anomalie du gène *FKRP*. Dans ces cellules, ainsi corrigées, la glycosylation de l'α-dystroglycane était de nouveau fonctionnelle. De plus, leur transplantation à des souris présentant une mutation du gène *FKRP* a également restauré la glycosylation de l'α-dystroglycane. Il reste à démontrer que cette approche de remplacement de l'exon 4 applicable à n'importe quelle mutation du gène *FKRP*, améliore la fonction musculaire de ces souris.
Dhoke, N. R. et al. Cell Rep. 2021.

CRISPR-Cas9 permet de repérer la région cible grâce à un petit ARN guide. Les stratégies thérapeutiques utilisées se sont multipliées. Elles permettent différents résultats comme enlever un morceau d'ADN, corriger une mutation, modifier le cadre de lecture d'un gène ou un site d'épissage pour faire du saut d'exon, ou encore ajouter un morceau d'ADN dans un gène.

FKRP jouerait un rôle dans l'homéostasie cellulaire

▪ Le rôle de FKRP dans la glycosylation (rajout d'une molécule de sucre) de l'alpha-dystroglycane est bien connu. Chez les patients atteints de LGMD R9 lié à *FKRP*, la perte de cette fonction de glycosylation empêche la liaison de la dystroglycane à la laminine de la matrice extracellulaire, essentielle à l'intégrité de la fibre musculaire. Cependant, certains patients ne montrent pas de corrélation entre le niveau d'hypo-glycosylation de l'alpha-dystroglycane et la sévérité de la maladie, indiquant d'autres mécanismes possibles responsables de la maladie.

▪ Des chercheurs de la *University of Minnesota* ont tenté de trouver ces autres mécanismes et ont observé *in vitro* que des myotubes mutants pour *FKRP* montraient un taux d'apoptose (mort cellulaire) plus important que celui des cellules saines. Les résultats montrent également que le système autophagie-lysosome de dégradation des macromolécules intracellulaires, est réduit. Ces travaux ouvrent la porte à de nouvelles stratégies thérapeutiques dans les dystroglycanopathies ciblant la modulation de l'autophagie ou l'inhibition de l'apoptose.
Ortiz-Cordero, C. et al. Stem Cell Reports. 2021.

*L'**autophagie** est un processus permettant à une cellule de dégrader une partie de son contenu.*
Les autophagosomes sont des vacuoles contenant des débris cellulaires à dégrader. Ils fusionnent avec des lysosomes où leur contenu est "digéré".

LGMD R12 (*ANO5* – anoctaminopathie)

Un nouveau modèle de souris pour la LGMD R12

▪ Une collaboration internationale entre des chercheurs du *Children's National Health System* (États-Unis) et l'équipe d'Isabelle Richard du Généthon (France) a permis de créer un nouveau modèle de souris pour la LGMD R12. Ce modèle, obtenu par délétion des exons 10-12 du gène *ANO5*, présente une faiblesse musculaire, des lésions des fibres musculaires et une perte musculaire progressive. Cette souris qui reproduit les manifestations cliniques décrites chez les patients atteints de LGMD R12 pourra être utilisée

pour investiguer le rôle fonctionnel de la protéine ANO5 dans le muscle, et pour réaliser des études précliniques de développement thérapeutique pour la LGMD R12.
Thiruvengadam, G. et al. J Neuromuscul Dis. 2021.

Synthèses concernant les myopathies des ceintures

État des lieux et perspectives thérapeutiques

▪ Un dossier consacré aux dystrophies musculaires des ceintures est paru dans le numéro des Cahiers de myologie de novembre 2020 et fait encore référence. Trois articles de synthèse font le point sur ce que l'on sait des calpaïnopathies, des sarcoglycanopathies et de la LGMD R9 liée à *FKRP*.

Calpaïnopathies (LGMD R1)

▪ L'implication des anomalies génétiques du gène *CAPN3* dans la survenue d'une forme de myopathies des ceintures autosomique récessive (LGMD R1) décrite pour la première fois en 1884 par le neurologue allemand Wilhelm Heinrich Erb, a été découverte en 1995.
▪ En 2016, une forme dominante de myopathies des ceintures (LGMD D4) moins sévère et plus asymétrique que la forme récessive a été reliée à des anomalies dominantes du gène *CAPN3*. La copie du gène mutée produit une calpaïne 3 anormale qui non seulement ne peut pas assurer sa fonction, mais empêche aussi la calpaïne normale produite par l'autre exemplaire du gène exempt de toute anomalie, de jouer son rôle.
▪ La LGMD R1 est la forme la plus fréquente des dystrophies musculaires des ceintures. Les personnes atteintes de LGMD R1 présentent un déficit proximal et axial d'évolution variable, qui apparaît entre la première et la deuxième décennie. Il n'y a pas d'atteinte cardiaque.
▪ La possibilité d'une thérapie génique apportant le gène *CAPN3* via un virus adeno-associé (AAV) a été démontrée dans des modèles animaux. En attendant que le passage à l'homme soit prêt, il est nécessaire de réaliser des études d'histoire naturelle afin de préparer les futurs essais cliniques.
Malfatti, E. et al. Med Sci (Paris). 2020.

*Un même gène peut exister sous plusieurs formes, appelées **allèles** (ou copie du gène). Les différents allèles d'un même gène sont composés d'une séquence d'ADN qui présente de petites variations. Ils ont un emplacement identique sur le chromosome et ont la même fonction.*
Chez une personne, il existe deux allèles pour chaque gène. Dans le cas d'une maladie génétique dominante, un allèle muté (présentant une anomalie génétique) seul suffit à provoquer la maladie – la présence d'une copie correcte du gène ne permet pas d'empêcher sa manifestation. Dans le cas d'une maladie génétique récessive, les deux allèles doivent être mutés pour entraîner l'apparition des symptômes de la maladie.

Sarcoglycanopathies (LGMD R3, R4, R5, R6)

▪ Les sarcoglycanopathies sont la troisième cause la plus fréquente des myopathies des ceintures.
▪ L'atteinte des muscles des ceintures pelviennes (bassin), scapulaires (jonction entre tronc et épaules) et du tronc est en général symétrique. Des manifestations cardiorespiratoires plus ou moins sévères sont fréquemment observées.
▪ La maladie se déclare au cours des dix premières années de vie, et les patients perdent souvent la marche au cours de la deuxième décennie.
▪ Le taux dans le sang d'enzymes CPK est élevé et les données histologiques montrent des lésions de type dystrophique sur la biopsie musculaire, et une réduction ou absence de la protéine sarcoglycane (α, β, ɣ, ou δ en fonction du gène muté).
▪ Aucun traitement curatif n'existe encore à l'heure actuelle mais des essais cliniques de thérapie génique sont en cours.
Fernández-Eulate, G. et al. Med Sci (Paris). 2020.

LGMD R9 liée à *FKRP*

- La LGMD-R9 est caractérisée par un déficit principalement proximal des muscles des ceintures (iliopsoas, adducteurs, grands fessiers, quadriceps) qui débute aux membres inférieurs. Des manifestations cardiorespiratoires peuvent être observées et conditionner le pronostic vital.
- Le taux sérique de CPK est élevé et les données histologiques montrent des lésions dystrophiques sur la biopsie musculaire, et une réduction de la glycosylation de l'α-dystroglycane.
- A l'heure actuelle, le traitement de la LGMD-R9 est uniquement symptomatique et nécessite une approche pluridisciplinaire.
- Plusieurs essais de thérapie génique sont en cours à la suite de la démonstration de l'efficacité de l'approche permettant de corriger les défauts de glycosylation de α-dystroglycane dans des modèles animaux. Le ribitol, un composé chimique, a également prouvé son efficacité dans des études précliniques, son développement clinique est en cours.

Villar Quiles, R. N. et al. Med Sci (Paris). 2020.

*
* *

- Tout au long de l'année, suivez l'actualité de la recherche dans les maladies neuromusculaires sur le site de l'AFM-Téléthon :

WEB www.afm-telethon.fr > Voir toutes les Actus> Maladies