JUIN 2022

SAVOIR & COMPRENDRE
AVANCÉES DE LA RECHERCHE

AVANCÉES dans les dystrophies musculaires congénitales

> DMC
> DMC avec déficit en mérosine
> DMC avec déficit en collagène VI
> DMC avec déficit en collagène XII
> DMC avec déficit en sélénoprotéine N
> DMC avec déficit en lamines A/C
> Alpha-dystroglycanopathies
> DMC de type Fukuyama
> Syndrome MEB (muscle-eye-brain)
> Syndrome de Walker-Warburg

Les dystrophies musculaires congénitales (DMC) sont des maladies rares, d'origine génétique. Le terme regroupe plusieurs maladies différentes caractérisées par une atteinte musculaire ("dystrophie") entrainant une faiblesse musculaire - hypotonie et difficultés motrices - se manifestant dès la naissance ou dans les premiers mois de vie ("congénitale"). Le muscle squelettique est le siège d'un processus dystrophique observable au microscope.

Cette atteinte musculaire peut se compliquer de rétractions musculo-tendineuses et de difficultés respiratoires. Il peut aussi y avoir des atteintes du système nerveux central.

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 dystrophies musculaires congénitales : 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 dystrophies musculaires congénitales :

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. Valérie Allamand, Centre de Recherche en Myologie, Sorbonne Université, Inserm, UMRS 974, Institut de Myologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
- Nathalie Loux, Direction Scientifique de l'AFM-Téléthon, Évry

Que sont les dystrophies musculaires congénitales ? 4
Caractéristiques 4
Classification des DMC 4
Quelle différence entre dystrophies musculaires congénitales et myopathies congénitales ? 4
Focus sur les groupes de DMC 6
Anomalies des protéines liées à la matrice extracellulaire 6
DMC-Dystroglycanopathies 8
DMC avec anomalies des protéines du réticulum endoplasmique et de l'enveloppe nucléaire 9
Bilan et leçons de la pandémie Covid-19 9
Épidémiologie et vaccin 9
Les patients neuromusculaires moins touchés 9
Un muscle atrophié n'empêche pas l'efficacité du vaccin 10
Mobilisation face au Covid-19 10
Filnemus et l'AFM-Téléthon aux côtés des patients 10
La recherche se poursuit sur le coronavirus 10
Actualités dans les DMC 11
Atelier ENMC 2022 : Laminopathies du muscle strié 11
La conférence 2022 de *CureCMD* 11
Essais cliniques 12
Qu'est-ce qu'un essai clinique ? 12
DMC liée à *LAMA2* – matrice extracellulaire 12
Pharmacothérapie : fin du développement de l'omigapil 12
DMC de type Fukuyama – dystroglycanopathie 13
Pharmacothérapie : les corticoïdes à l'essai 13
DMC liée à *FKRP* et essais dans la LGMD R9 : fertilisation croisée ? 13
Thérapie génique : l'ATA-100 – Essai en préparation en France 14
Thérapie génique : le LION-101 – Essai en préparation 14
Pharmacothérapie : le ribitol (BBP-418) 15
Pharmacothérapie : le déflazacort (Emflaza®) – Essai interrompu 16
Pharmacothérapie : l'EDG-5506 16
Études observationnelles 16
Qu'est-ce qu'une étude observationnelle ? 16
Les registres de patients DMC 17
La base CMDIR 18
Le *Global FKRP Registry* 18
Base de données sur la maladie de Fukuyama au Japon 19
La banque de données UMD-*LMNA* 19
Le *Global Registry for COL6-related dystrophies* 20
SWISS-Reg-NMD : le registre suisse des maladies neuromusculaires 20
Études cliniques dans plusieurs DMC 21
Harcèlement et jeunes myopathes 21
Critères d'évaluation dans les DMC liées à *SEPN1* et *LAMA2* 22
Caractéristiques cliniques des dystroglycanopathies 22
DMC liée à *COL6* – matrice extracellulaire 23
Le profil génétique d'une large cohorte japonaise passé au crible 23
DMC liée à *LAMA2* – matrice extracellulaire 24
Données cliniques et génétiques dans la population chinoise 24

Critères d'évaluation de la DMC liée à *LAMA2* pour de futurs essais 24
Imagerie : le corps entier des patients est analysé 25
Les muscles des cuisses analysés par IRM 26
DMC liée à *POMT2* (WWS, MEB) – dystroglycanopathie 26
Caractérisation clinique et génétique de patients chinois 26
DMC liée à *LMNA* – laminopathie 26
L'observatoire OPALE 26
Recherche fondamentale et préclinique 27
Qu'est-ce que la recherche fondamentale et préclinique ? 27
DMC liée à *LAMA2* – matrice extracellulaire 28
Thérapie génique : *Santhera Pharmaceuticals* passe le bâton... 28
L'épilepsie : un symptôme central 28
La DMC liée à *LAMA2* diagnostiquée chez le chien 29
Un nouveau modèle cellulaire à partir d'iPSC pour la DMC1A 29
Modification des lysosomes comme cible thérapeutique potentielle 29
CRISPR-GNDM® : une nouvelle technologie prometteuse 30
DMC liée à *COL6* – matrice extracellulaire 30
Supplémentation de protéine COLVI par transplantation cellulaire 30
Changements du muscle dans la DMC de type Ullrich 31
Faisabilité de l'approche CRISPR/Cas9 dans la DMC d'Ullrich 32
DMC liée à *B4GAT1* (SWW, MEB) – dystroglycanopathie 32
Un nouveau cas de DMC lié à *B4GAT1* rapporté en Inde 32
DMC liée à *FKRP* (SWW, MEB, DMC1C) – dystroglycanopathie 33
Les dérèglements de l'apoptose et de l'autophagie en cause 33
La piste de la thérapie génique *ex vivo* 33
DMC liée à *BET1* (SWW, MEB) – dystroglycanopathie 34
Un nouveau gène dans les DMC 34
DMC de Fukuyama (*FKTN*) – dystroglycanopathie 34
Nouveau modèle cellulaire et piste thérapeutique dans la DMCF 34
DMC liée à *LARGE* – dystroglycanopathie 35
L'exercice montre ses bienfaits chez la souris DMC 1D 35
DMC liée à *SEPN1* (SCR, MMD) – réticulum endoplasmique 36
Le rôle du stress du réticulum endoplasmique 36
DMC liée à *CHKB* – cytosol 36
Caractérisation de l'atteinte cardiaque chez la souris 36
De nouveaux cas de DMC mégaconiale 37

*
* *

Que sont les dystrophies musculaires congénitales ?

Caractéristiques

▪ Les dystrophies musculaires congénitales (DMC) sont des maladies rares d'origine génétique. Elles sont liées à des anomalies de l'ADN (mutations) généralement héritées des deux parents (maladies autosomiques récessives) ou parfois d'un seul (maladies autosomiques dominantes ou liées à un chromosome sexuel).

▪ Il existe aussi de nombreuses formes dominantes apparaissant *de novo* (sans antécédent dans la famille) et qui peuvent représenter jusqu'à la moitié de certaines DMC comme les myopathies liées au collagène VI (COLVI).

Les anomalies génétiques à l'origine des DMC conduisent le plus souvent au déficit ou au dysfonctionnement d'une protéine donnée, laquelle a une fonction importante pour le tissu musculaire.

▪ Il existe plusieurs formes de dystrophies musculaires congénitales. Elles diffèrent parfois beaucoup les unes des autres, mais peuvent aussi présenter des symptômes communs, ce qui complique le diagnostic.

*Les **maladies d'origine génétique** sont des maladies dues à des anomalies de l'ADN, c'est-à-dire de l'information qui détermine le fonctionnement biologique de notre organisme. Cette information est présente dans nos cellules sous forme de chromosomes, nous l'héritons de nos parents et nos enfants héritent de la nôtre. C'est pourquoi les maladies génétiques sont souvent familiales, c'est-à-dire qu'il peut y avoir plusieurs membres d'une même famille atteints par la maladie génétique.*

*Le terme **dystrophie musculaire** désigne des maladies musculaires dans lesquelles l'examen du muscle au microscope montre une dégénérescence des cellules musculaires s'accompagnant de la présence de cellules jeunes, témoin d'une régénération de nouvelles cellules essayant de contrebalancer la perte cellulaire due à la dégénérescence. Ce processus de dégénérescence/régénération musculaire est retrouvé dans les différentes dystrophies musculaires comme les dystrophies musculaires des ceintures ou la dystrophie musculaire de Duchenne...*

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

Classification des DMC

Quelle différence entre dystrophies musculaires congénitales et myopathies congénitales ?

▪ Les manifestations cliniques des dystrophies musculaires congénitales et des myopathies congénitales sont similaires chez les nouveau-nés et les nourrissons : hypotonie et faiblesse musculaire, fréquemment associées à des difficultés respiratoires et/ou pour s'alimenter.

▪ Traditionnellement, ces deux types de maladies musculaires congénitales se distinguent par les caractéristiques des lésions du tissu musculaire (visibles sur la biopsie musculaire) :

- dégénérescence/régénération des fibres musculaires de structure normale dans les DMC.
- modifications structurelles des fibres musculaires dans les myopathies congénitales.

L'essor de la génétique avec l'identification des gènes en cause commence à brouiller la frontière entre ces deux formes de maladies du muscle.

▪ La classification des DMC n'est pas figée et évolue avec les découvertes de nouveaux gènes en cause dans ces maladies.

En fonction des protéines impliquées, on distingue à ce jour cinq groupes de DMC :

- les anomalies des protéines de la **matrice extracellulaire** ;
- les dystroglycanopathies (anomalies de l'**α-dystroglycane**) ;
- les anomalies des protéines du **réticulum endoplasmique** ;
- les anomalies de protéines de l'**enveloppe nucléaire** ;
- les **autres anomalies** ne rentrant dans aucune des catégories précédentes, comme les défauts de protéines du cytosol. Ce groupe inclut également les formes de dystrophies musculaires congénitales dont on ne connaît pas encore la cause génétique.

Maladie	Synonyme/Inclusion	Gène
Défauts de protéines de la matrice extracellulaire		
DMC liée à *LAMA2*	Syn. : DMC avec déficit primaire en mérosine ; DMC type 1A	*LAMA2*
DMC de type Ullrich	Syn. : Myopathie d'Ullrich	*COL6A1, A2, A3*
Myopathie de Bethlem*	Syn. : LGMD D5 (dominante) ; LGMD R22 (récessive)	*COL6A1, A2, A3*
DMC avec déficit en COLXII	Incl. : Myopathie d'Ullrich type 2 ; Myopathie de Bethlem type 2	*COL12A1*
DMC avec déficit en intégrine alpha-7	Syn. : Déficit en intégrine alpha 7	*ITGA7*
DMC avec déficit en intégrine alpha-9	Syn. : Déficit en intégrine alpha 9	*ITGA9*
Dystroglycanopathies		
Syndrome de Walker-Warburg	Syn. : WWS Incl. : MDDGA1-14†	*B3GALNT2; B4GAT1; CRPPA; DAG1; DPM1; DPM2; FKRP; FKTN; GMPPB; ISPD; LARGE1; POMK; POMT1; POMT2; POMGnT1; POMGnT2; TMEM5 (RXYLT1)*
Syndrome muscle-œil-cerveau	Syn. : Syndrome muscle-eye-brain (MEB) Incl. : MDDGA1-14	*B3GALNT2; B4GAT1; CRPPA; DAG1; DPM1; DPM2; FKRP; FKTN; GMPPB; ISPD; LARGE1; POMK; POMT1; POMT2; POMGnT1; POMGnT2; TMEM5 (RXYLT1)*
DMC de type Fukuyama	Syn. : DMC de Fukuyama ; DMCF	*FKTN*
DMC type 1B	_	Inconnu
DMC type 1C	Syn. : MDDGB5	*FKRP*
DMC type 1D	Syn. : MDDGB6	*LARGE1*
Défauts de protéines du réticulum sarcoplasmique		
DMC liée à SELENON	Incl. : Syndrome de la colonne raide ; Myopathie à multi-minicores	*SELENON (SEPN1)*
Défauts de protéines de l'enveloppe nucléaire		
DMC liée à la nesprine-1	_	*SYNE1*
DMC associée aux lamines A/C	Syn. : L-DMC	*LMNA*
Autres DMC : défauts de protéines du cytosol		
DMC mégaconiale	_	*CHKB*
DMC liée à INPP5K	_	*INPP5K*

Zambon, A. A. et al. Neuromuscul Disord. 2021; Butterfield, R. J. Continuum (Minneap Minn). 2019; Kang, P. B. et al. Neurology. 2015.

* La myopathie de Bethlem est incluse ici car elle est traditionnellement considérée comme une dystrophie musculaire congénitale. Cependant, en 2018, la myopathie de Bethlem a été incluse dans les dystrophies musculaires des ceintures (LGMD). Elle représente les LGMD D5 et LGMD R22.

† Les MDDGA1-14 (pour *Muscular dystrophy, dystroglycanopathy, type A, 1 à 14*) peuvent désigner des patients atteints de WWS ou de MEB en fonction du gène touché et des manifestations cliniques.

Focus sur les groupes de DMC

Anomalies des protéines liées à la matrice extracellulaire

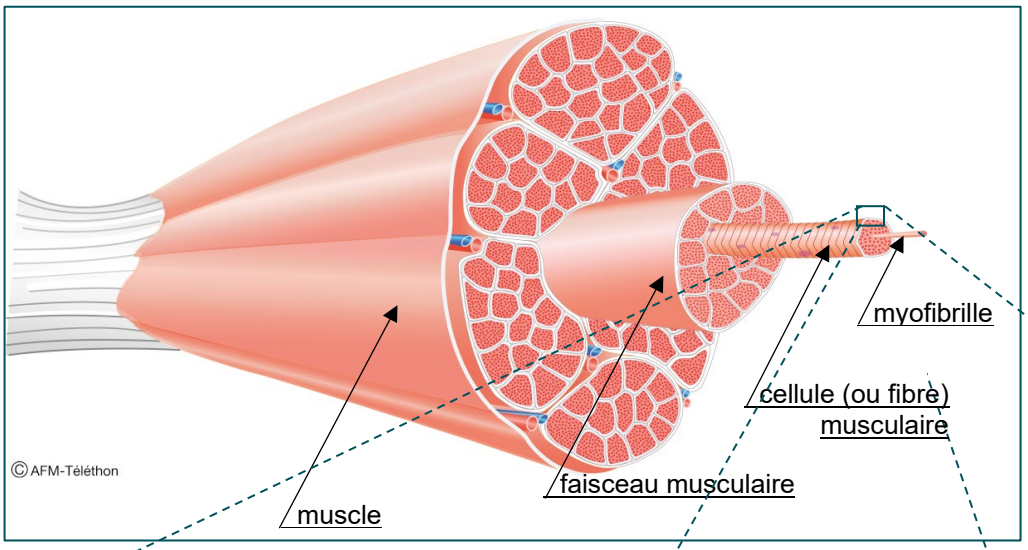
▪ La DMC de type Ullrich (DMCU) est liée à un déficit en **collagène VI**. Elle est due à des anomalies dans l'un des **3 gènes *COL6A1, A2* ou *A3*** qui codent les chaînes du collagène VI. Le collagène VI est un des constituants du tissu conjonctif qui entoure les fibres musculaires (matrice extracellulaire) et dont le rôle est de les soutenir, de leur permettre de s'associer les unes aux autres et d'assurer la communication entre les cellules et la matrice extracellulaire.

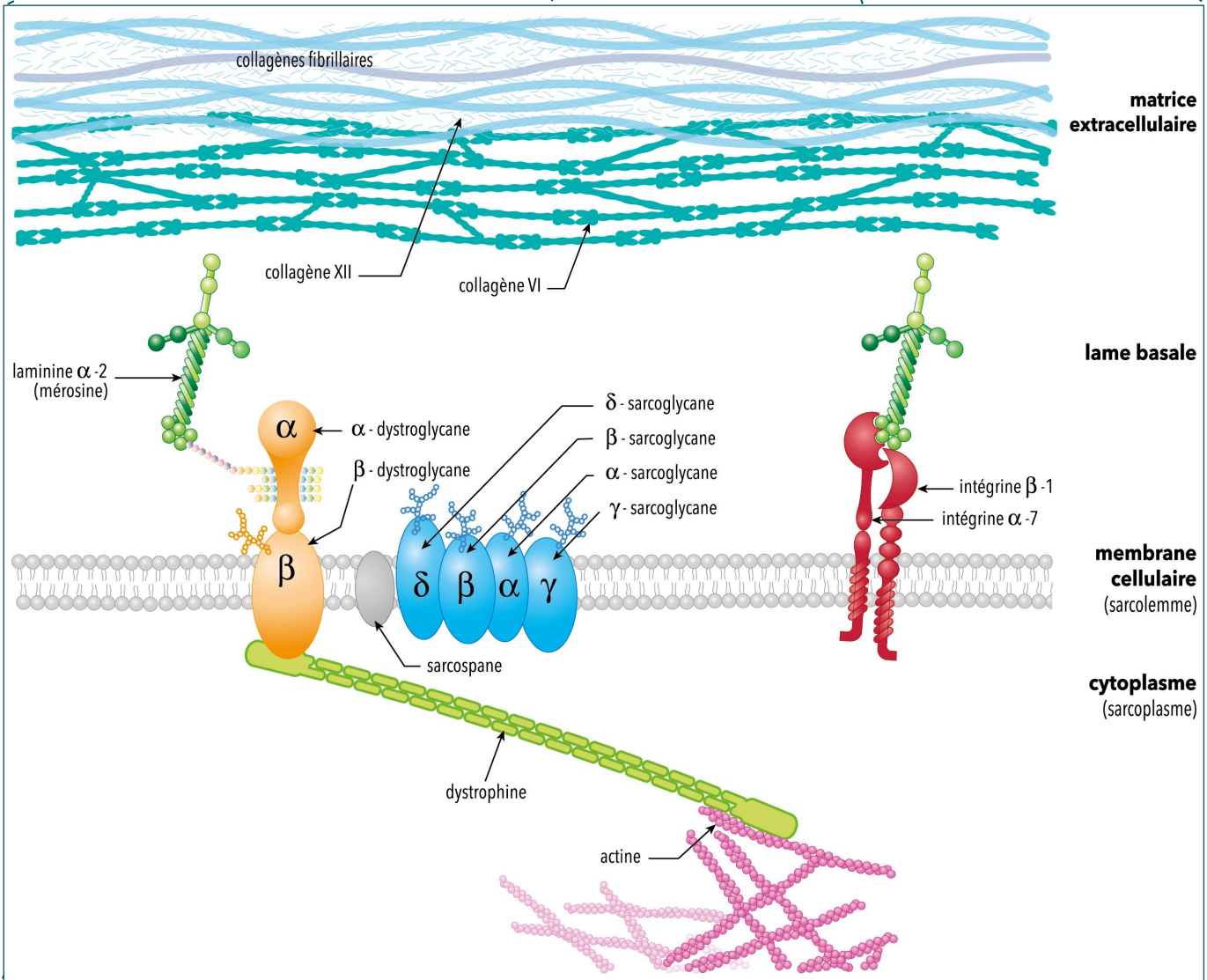
▪ La DMC avec déficit en **laminine α2** (ou mérosine) ou mérosinopathie est liée à des anomalies dans le **gène *LAMA2***. La laminine α2 appartient à un réseau de protéines situées à l'interface entre la membrane de la fibre musculaire et le tissu de soutien du muscle (tissu conjonctif). Ce réseau, 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. Les protéines de la lame basale sont en contact direct avec des protéines de la membrane des cellules musculaires.*

▪ Les DMC dues à des anomalies du gène de l'**intégrine alpha 7 ou** l'**intégrine alpha 9** sont des déficiences ou des dysfonctionnements de protéines transmembranaires, récepteurs de protéines de la matrice extracellulaire.

▪ La DMC due à un déficit en **collagène XII** est causée par des mutations du **gène *COL12A1***. Comme le collagène VI, le collagène XII entre dans la constitution de la matrice extracellulaire.





Protéines qui font le lien entre la cellule musculaire et son environnement (matrice extracellulaire).

La zone de contact entre la fibre musculaire et le tissu conjonctif qui l'entoure est très importante pour la cohésion entre les fibres musculaires qui constituent le muscle. Dans les DMC, ce lien est altéré et le muscle est fragilisé.

*La **laminine α2**, le **collagène VI**, le **collagène XII**, l'**intégrine alpha7** et l'**alpha-dystroglycane** participent, chacune à leur niveau, au maintien d'une liaison entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule. Ce système d'amarrage entre les deux milieux permet à la cellule musculaire de s'adapter aux contraintes mécaniques, en particulier aux déformations qu'elle subit lors d'une contraction du muscle.*

DMC-Dystroglycanopathies

Les dystroglycanopathies regroupent plusieurs maladies : syndrome de Walker-Warburg ou WWS, syndrome Muscle-œil-cerveau ou MEB, DMC de Fukuyama ou FCMD, dystrophie musculaire précoce avec microcéphalie et retard mental, forme liée à des anomalies du gène *DPM3* avec réduction de la N-glycosylation et de la O-mannosylation de l'alpha-dystroglycane. Elles sont dues à une absence ou à une altération de **l'alpha-dystroglycane**, une glycoprotéine qui joue un rôle dans la résistance mécanique du tissu musculaire en faisant le lien entre la cellule musculaire et son environnement.

- Si les premières descriptions concernaient souvent des formes précoces et graves comme le syndrome de Walker-Warburg ou le syndrome MEB, des formes avec des manifestations plus tardives et moins sévères ont été décrites ultérieurement. Ces dernières incluent les formes adultes de dystrophie musculaire des ceintures (LGMD pour *Limb Girdle Muscular Dystrophy* en anglais) ou encore des formes intermédiaires, avec ou sans atteinte cognitive, entre les manifestations cliniques du nourrisson et celles de l'adulte.
- Une classification clinique de ces **dystrophies musculaires-dystroglycanopathies** (MDDG pour *Muscular Dystrophy, DystroGlycanopathy* en anglais) a été proposée en 2010 :

- MDDGA pour les formes congénitales comportant des anomalies du cerveau et des yeux, comme le syndrome de Walker-Warburg et le syndrome MEB (MDDGA1), la maladie de Fukuyama (MDDGA4)… ;
- MDDGB pour les formes congénitales avec ou sans retard mental,
- MDDGC pour les formes des ceintures.

- Il n'y a cependant pas de corrélation forte entre la gravité des symptômes et le gène impliqué. Les gènes les plus fréquemment en cause dans les dystrophies musculaires congénitales-dystroglycanopathies sont *FKRP, POMT2, POMT1,* et *POMGnT1*.

Déficit de glycosylation de l'alpha-dystroglycane.

- Pour fonctionner correctement, l'alpha-dystroglycane a besoin de molécules de sucres à sa surface : c'est une glycoprotéine. On appelle « glycosylation » la fixation de ces sucres. Ils lui permettent d'interagir avec des protéines de la matrice extracellulaire, en particulier la laminine 211 (mérosine).
- La glycosylation de l'α-dystroglycane met en jeu une vingtaine d'enzymes. Le dysfonctionnement de 17 d'entre-elles est en cause dans l'apparition d'une dystrophie musculaire-dystroglycanopathie.

L'absence d'ajout de sucres à la surface de l' α—dystroglycane empêche sa liaison aux protéines de la matrice extracellulaire. Le lien entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule est alors rompu, fragilisant la cellule musculaire.

Déficit en dystroglycane

Le déficit en dystroglycane est dû à des anomalies dans le **gène *DAG1*** qui code l'α- et le β-dystroglycanes.

- Dans les trois premiers cas de déficit en dystroglycane rapportés, les anomalies du gène *DAG1* altéraient soit l'α-dystroglycane, soit le β-dystroglycane.
- Plus récemment, il a été décrit une famille concernée par un syndrome de Walker-Warburg, dû à une nouvelle anomalie du gène *DAG1* qui entraine une perte complète à la fois de l'α-dystroglycane et du β-dystroglycane.

*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.*

*Une **glycoprotéine** est une protéine qui comporte en plus de sa structure protéique des groupements glucidiques (ose, glycane…).*

*Un **glycane** est une molécule de sucre complexe, constituée par la combinaison de plusieurs sucres simples (oses), comme le glucose, le mannose…*
Un polysaccharide (ou polyose) est un glycane comportant de nombreuses molécules de sucre simple, comme par exemple le glycogène qui est constitué de nombreuses molécules de glucose.
La combinaison des molécules de sucres constituant le glycane peut former une chaine linéaire ou présenter des ramifications.

WEB http://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=glycanne

DMC avec anomalies des protéines du réticulum endoplasmique et de l'enveloppe nucléaire

Ces DMC regroupent des formes qui sont liées à *BAG3*, *BET1*, *CHKB*, *GOSR2*, *INPP5K*, *LMNA* et *SELENON*. On y retrouve les maladies suivantes :

- Syndrome de la colonne raide (*Rigid spine syndrome*) lié à des anomalies du **gène *SELENON* (anciennement *SEPN1)*** qui code la **sélénoprotéine N.**
- Forme sévère liée à des anomalies sporadiques du **gène *LMNA*** qui code les lamines A/C ou laminopathies. Les **lamines A et C** (lamines A/C) participent à la formation d'un réseau fibreux tapissant la face interne du noyau des cellules et nécessaire au maintien de la structure de ce noyau.
- Forme avec anomalies mitochondriales (dystrophie musculaire mégaconiale) liée à des anomalies du **gène *CHKB*** qui code la choline kinase β.
- Forme liée à des anomalies du **gène *BAG3***, que l'on retrouve impliqué aussi dans les myopathies myofibrillaires.
- Forme avec cataracte précoce et difficultés cognitives modérées, liée à des anomalies du **gène *INPP5K***, qui code une enzyme du réticulum endoplasmique retrouvée principalement dans les muscles et le cerveau.
- Formes avec épilepsie liées à des anomalies du **gène *BET1*** ou du **gène *GOSR2***, qui codent des protéines intervenant dans le transport des vésicules entre le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi, deux compartiments de la cellule où se déroule la synthèse des protéines. Un troisième cas de DMC liée au gène *GOSR2* a été rapporté en 2021.

Henige, H. et al. Eur J Med Genet. 2021.

*Le **réticulum endoplasmique** est le compartiment de la cellule où se déroule la fabrication des protéines et des lipides. Dans la cellule musculaire, il joue en plus un rôle essentiel lors de la contraction musculaire en libérant et en recaptant le calcium qu'il contient. Le réticulum endoplasmique de la cellule musculaire est aussi appelé réticulum sarcoplasmique.*

*Les **myopathies myofibrillaires** sont des myopathies touchant les adultes et caractérisées par une désorganisation du réseau de fibres qui permet aux cellules musculaires de se contracter, les myofibrilles, ainsi qu'une accumulation excessive de diverses protéines.*

*Les **myofibrilles** sont les structures contractiles des fibres musculaires. Elles sont constituées de myosine et d'actine, des filaments qui glissent les un dans les autres lors de la contraction musculaire. Il existe des fibres musculaires dites lentes et d'autres fibres dites rapides. Ces dernières, recrutées pour des mouvements en force ou puissants et rapides, contiennent de la myosine rapide. Les fibres lentes sont recrutées pour les mouvements d'endurance*

*L'**appareil de Golgi** est le compartiment de la cellule où les protéines nouvellement synthétisées subissent les dernières modifications nécessaires à leur bon fonctionnement (ajout d'un sucre (glycosylation), ajout de sulfates ou de phosphates…), sont stockées puis envoyées à des destinations différentes, dans ou hors de la cellule, suivant leur fonction.*

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 Filnemus et les associations de patients concernés par les maladies 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 contre la Covid-19 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 dosés sont similaires chez les personnes 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 l'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 en produisant 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/

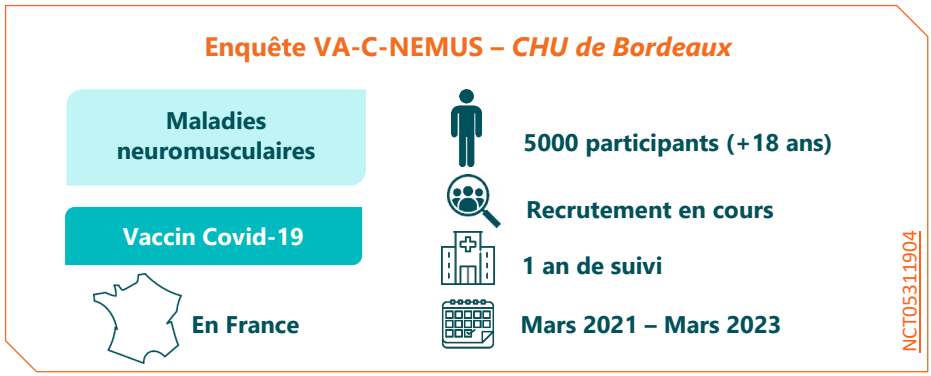
▪ L'**AFM-Téléthon** a été très active pour soutenir les patients atteints de maladies neuromusculaires dans cette crise sanitaire notamment par la mise en ligne de 17 fiches pratiques de recommandations sur la Covid-19, la publication de 16 articles d'informations et la réponse à plus de 50 questions de patients.

WEB https://www.afm-telethon.fr

La recherche se poursuit sur le coronavirus

▪ L'étude nationale **Va-C-Nemus** (sur l'efficacité et la 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 estiment à 5000 le nombre de participants attendus.

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/

Actualités dans les DMC

Atelier ENMC 2022 : Laminopathies du muscle strié

Le 253ème atelier de l'*European Neuromuscular Centre* (ENMC), dont le thème est « Laminopathie du muscle strié, histoire naturelle et préparation des essais cliniques » aura lieu du 24 au 26 juin 2022. Initialement prévu en mars 2020, il avait dû être reporté à cause de la pandémie. Les organisateurs sont les Drs G. Bonne, S. Quijano-Roy, L. Maggi et C. Bönnemann.
Les principaux objectifs de cet atelier international, auquel participent une trentaine d'experts cliniciens et chercheurs, sont d'accroître les connaissances sur les laminopathies du muscle strié, d'améliorer leur diagnostic, leur gestion clinique et leur suivi, de faciliter l'identification de biomarqueurs et de progresser dans les stratégies thérapeutiques possibles.
WEB https://www.enmc.org/workshops/past-workshops

La conférence 2022 de *CureCMD*

L'édition 2022 de la *Scientific & Family Conference* de *CureCMD* aura lieu du 30 juin au 3 juillet 2022, à Nashville aux États-Unis. L'évènement sera également accessible en ligne.
La conférence sera l'occasion pour les patients et leur famille de recueillir, auprès de scientifiques et cliniciens experts, des informations concernant les dernières recherches et recommandations médicales sur les DMC.
WEB https://www.scifam.info/agenda

Essais cliniques

Qu'est-ce qu'un essai clinique ?

Les essais cliniques consistent à évaluer les effets d'un traitement potentiel dans une maladie (un candidat-médicament, un dispositif médical…) dans le but de s'assurer qu'il est bien toléré et efficace dans cette maladie.

Le saviez-vous ?

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 : Effet/Dose optimale**

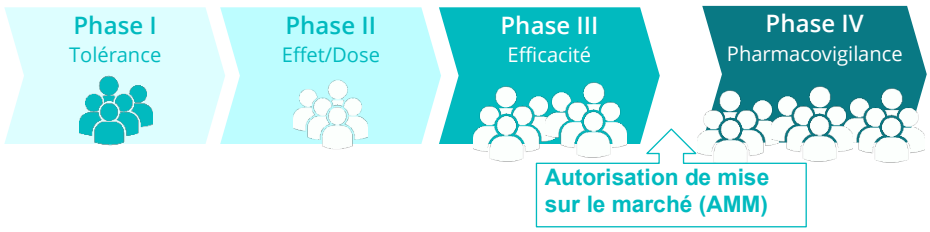
Menée sur un groupe homogène de volontaires atteints de la maladie, la phase II étudie l'innocuité et l'efficacité du produit et va déterminer la dose optimale à utiliser.

- **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.



DMC liée à *LAMA2* – matrice extracellulaire

Pharmacothérapie : fin du développement de l'omigapil

- L'omigapil est une molécule qui inhibe le phénomène de mort cellulaire programmée, l'apoptose. Initialement développé sans succès par la société *Novartis* pour traiter la maladie de Parkinson et la sclérose latérale amyotrophique, le produit a été racheté par le laboratoire suisse *Santhera Pharmaceuticals* dans le but de mettre au point un traitement dans les DMC.
- Des recherches précliniques, dont certaines ont été financées en 2009 par l'AFM-Téléthon, ont montré que l'omigapil entrainait une diminution de la sévérité des symptômes et une augmentation de la survie de modèles animaux de la DMC liée à *LAMA2* ou DMC1A.
- L'essai CALLISTO était un essai de phase I étudiant la tolérance et le devenir dans l'organisme de l'omigapil pendant 12 semaines chez 20 enfants atteints de dystrophie musculaire congénitale liée à *COL6* ou à *LAMA2*.

▪ L'essai a montré une bonne tolérance et un profil pharmacocinétique favorable du produit chez ces enfants sans pouvoir mettre en évidence une éventuelle efficacité du fait de la brièveté de l'essai.
Le laboratoire pharmaceutique *Santhera* a décidé d'arrêter le développement de cette molécule dans les DMC.
▪ Les résultats de l'essai CALLISTO doivent être publiés afin, notamment, de servir de base à la mise en œuvre de futurs essais dans les dystrophies musculaires congénitales.
▪ Les résultats « bruts » de l'essai ont également été mis en ligne sur le site ClinicalTrial.gov.

Foley, A. R. et al. Neuromuscular Disorders. 2018; Santhera Pharmaceuticals. Press Release. 2021.

WEB www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01805024

DMC de type Fukuyama – dystroglycanopathie

Pharmacothérapie : les corticoïdes à l'essai

▪ Les corticoïdes ont un effet bénéfique dans la dystrophie musculaire de Duchenne, une maladie où la stabilité de la membrane musculaire est altérée du fait de l'absence de dystrophine. Dans la DMC de Fukuyama, il existe aussi une fragilité de la membrane des cellules musculaires, secondaire à une anomalie d'une molécule partenaire de la dystrophine, l'α-dystroglycane.
▪ Une équipe japonaise a réalisé une étude en ouvert qui évalue l'effet de la prise, pendant neuf mois en moyenne, d'un corticoïde, la prednisolone, sur la fonction motrice de neuf enfants atteints de dystrophie musculaire congénitale de Fukuyama.
▪ Le score global de l'échelle de mesure de la fonction motrice utilisée, la Gross Motor Function Measure (GMFM), a été amélioré chez huit des participants. Chez le neuvième enfant, le score global avait diminué, mais celui de sa dimension « Coucher et rouler », une capacité motrice évaluée dans cette échelle, a augmenté.
Les effets secondaires observés (irritabilité, augmentation de l'appétit, gonflement et rougeur du visage) sur cette courte période n'ont pas justifié la suspension du traitement.
▪ Des études sont nécessaires pour préciser la période d'efficacité optimum de l'utilisation de la prednisolone au cours de l'évolution de la dystrophie musculaire congénitale de Fukuyama et confirmer ces résultats à plus grande échelle.

Murakami, T. et al. Sci Rep. 2021.

WEB https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000023900

DMC liée à *FKRP* et essais dans la LGMD R9 : fertilisation croisée ?

Tout comme la DMC liée à *FKRP*, la LGMD R9 est causée par une mutation dans le gène *FKRP*, mais cette dernière provoque une manifestation de la maladie au cours de l'adolescence ou chez l'adulte. Plusieurs essais cliniques sont en cours ou en préparation dans les myopathies des ceintures liées à *FKRP* (LGMDR9). Leurs résultats pourraient donc également faire avancer la recherche dans la DMC liée à *FKRP*, et les pistes thérapeutiques étudiées dans la forme adulte ouvrir la voie à de futurs traitements pour la forme congénitale.

*À ses débuts, la **thérapie génique** consistait uniquement à remplacer un gène défectueux ou manquant en apportant à l'organisme le gène thérapeutique transporté à l'aide d'un vecteur. Aujourd'hui, le terme de thérapie génique désigne plus largement toutes les techniques qui introduisent dans l'organisme du matériel génétique sous forme d'ADN ou d'ARN (oligonucléotides antisens…) à des fins thérapeutiques.*

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

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

Un premier essai clinique en préparation

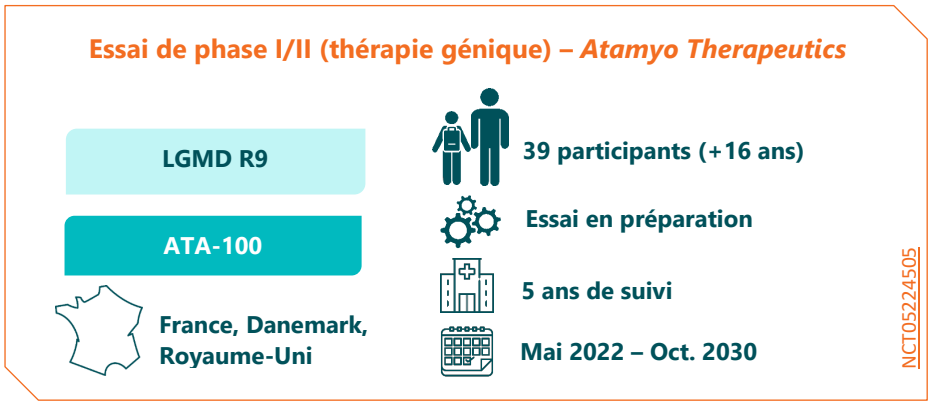
▪ Promu par *Atamyo Therapeutics*, un essai clinique devrait débuter cette année pour tester l'innocuité et l'efficacité du produit. L'essai est en préparation dans trois pays (le Danemark, la France et le Royaume-Uni). Le recrutement des 39 patients qui devraient constituer les cohortes n'a pas encore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



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 souris modèle 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 est utilisé par l'enzyme FKRP pour augmenter le taux de 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 : 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* a planifié un 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

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 sa 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*



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 élimine l'action de la myosine et ainsi limite le recrutement des fibres rapides. Cela permet de réduire la contraction du muscle pour empêcher la dégradation musculaire.

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 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.

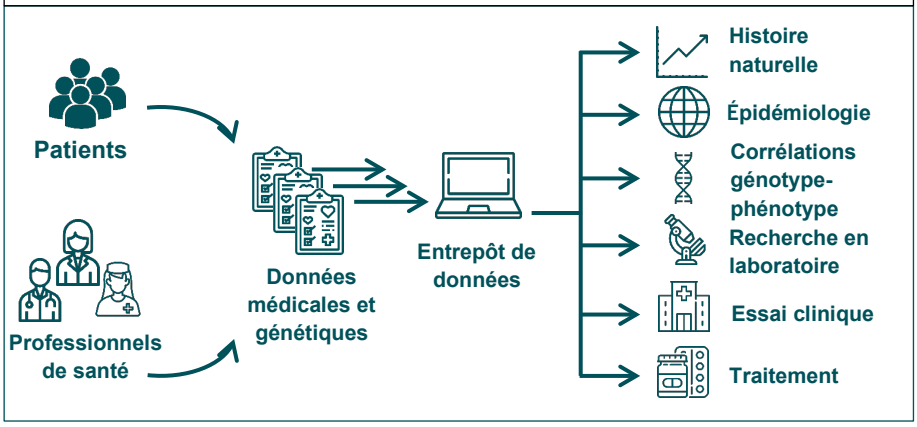
Ces études contribuent à mieux connaitre et décrire une maladie, à identifier de meilleurs outils de diagnostic et de suivi… Elles sont essentielles pour comprendre l'épidémiologie des maladies, améliorer la prise en charge des patients et préparer de futurs essais cliniques.

Les registres de patients DMC

Les entrepôts de données de santé (bases de données)

Les bases de données ou entrepôts de données de santé 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.



*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.*

La base CMDIR

▪ Le registre international des maladies musculaires congénitales, le *CMDIR* (*Congenital Muscle Disease International Registry*), a pour objectif de réaliser le recensement global de la communauté concernée par une maladie congénitale du muscle. C'est, pour les personnes concernées par une maladie musculaire congénitale avec ou sans confirmation génétique, un espace où s'enregistrer et un moyen par lequel obtenir et suivre l'actualité clinique.

▪ Les organisateurs de ce registre sont des dirigeants d'institutions académiques et d'organisations caritatives. L'information disponible sur le CMDIR est développée avec l'aide, les conseils et la validation d'un groupe d'experts dans les dystrophies musculaires congénitales.

Base de données internationale des maladies musculaires congénitales (CMDIR)



International



Créée en 2009



Recrutement en cours



2600 enregistrements *(Mai 2020)*

NCT01403402

WEB www.cmdir.org

Le *Global FKRP Registry*

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

Une base de données pour mieux connaître les maladies liées à *FKRP*

▪ L'objectif est de mieux cerner l'histoire naturelle et la fréquence de ces maladies, de faciliter l'identification de personnes atteintes de ces maladies susceptibles d'intégrer tel ou tel essai ou étude clinique.

▪ Le recueil des 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.

▪ Un article publié en mai 2020 rapporte que sur les 663 personnes atteintes de dystrophie musculaire liée à *FKRP* enregistrées dans le *Global FKRP Registry* d'avril 2011 à mars 2019, la grande majorité présente une forme adulte de dystrophie musculaire des ceintures R9 liée à *FKRP*. Seules 13 d'entre elles ont une forme de dystrophie musculaire congénitale 1C caractérisée.

Murphy LB et al. Ann Clin Transl Neurol. 2020.

Collecte globale de données médicales dans les maladies musculaires liées à *FKRP* (DMC1C, MEB, Walker-Warburg, LGMD R9)



International



800 participants (tous âges)

Recrutement en cours

6 ans de suivi

Nov. 2013 – Déc. 2021

NCT04001595

WEB www.fkrp-registry.org

Base de données sur la maladie de Fukuyama au Japon

La dystrophie musculaire congénitale de Fukuyama est la deuxième forme de dystrophie musculaire la plus fréquente au Japon. C'est une α- dystroglycanopathie due à des anomalies du gène *FKTN*, qui code la fukutine.

- La *Japan Muscular Dystrophy Association* (JMDA) a mis en place en 2011 une base de données nationale des cas génétiquement confirmés de dystrophie musculaire congénitale de Fukuyama. Cette base de données a fait l'objet d'une publication en octobre 2018 faisant état de l'enregistrement de 207 enfants fin 2013 et de leurs caractéristiques cliniques (atteinte cardiaque stable à la différence de l'atteinte respiratoire qui s'aggrave au cours du temps, dysphagie sévère au stade avancé de la maladie...).
- Cette base de données est intégrée à une base japonaise qui recense les cas de dystrophie musculaire au Japon, le *Remudy*, coordonnée par le *National Center of Neurology and Psychiatry Translational Medical Center*.

WEB http://www.remudy.jp/english/

La banque de données UMD-*LMNA*

La banque de données UMD (pour *Universal Mutation Database*), soutenue par l'AFM-Téléthon, recueille et met à disposition des chercheurs, depuis l'année 2000, des informations actualisées sur les données moléculaires et cliniques des personnes présentant une anomalie dans le gène *LMNA* publiées dans la littérature scientifique ou identifiées dans un laboratoire français.

UMD-*LMNA* recense les données de plus de 3000 individus porteurs d'une anomalie dans le gène *LMNA*.

Banque de données UMD-*LMNA*



En France et à l'étranger



Créée en 2000

Recrutement en cours

3157 patients

WEB www.umd.be/LMNA/

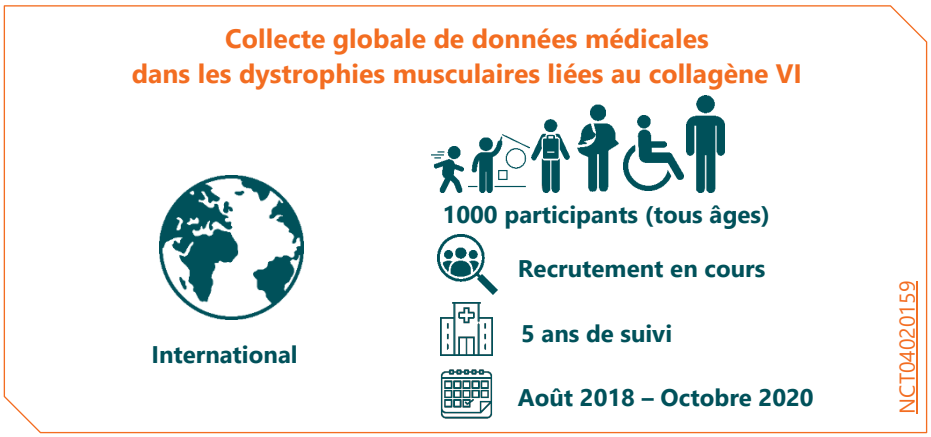
Le *Global Registry for COL6-related dystrophies*

Le Registre global pour les dystrophies musculaires liées au collagène VI promu par l'université de Newcastle (Royaume-Uni) est un recueil prospectif en ligne de données médicales en provenance des patients et des cliniciens sur cinq ans. Cet entrepôt de données de santé vise à identifier et caractériser la population atteinte de dystrophie musculaire congénitale (DMC) d'Ullrich, de myopathie de Bethlem (LGMD R22 ; LGMD D5) ou de forme intermédaire, et à décrire l'histoire naturelle de ces maladies.

- Lancé en août 2018, il est financé par l'Alliance Collagène VI à laquelle contribue notamment l'AFM-Téléthon et fait partie du réseau global des registres de l'alliance TREAT-NMD.

Les médecins contributeurs n'ont accès qu'aux données de leurs patients. Sur demande, les patients peuvent avoir accès aux données renseignées par leur médecin.

- Fin 2020, près de 90 personnes s'étaient enregistrées au moins partiellement : 50% avaient un diagnostic de myopathie de Bethlem, 20% de dystrophie musculaire congénitale d'Ullrich et 12% de forme intermédiaire.



WEB www.collagen6.org

SWISS-Reg-NMD : le registre suisse des maladies neuromusculaires

Le registre SWISS-Reg-NMD (pour *Swiss Registry on NeuroMuscular Disorders*) recueille des données médicales concernant les patients suisses atteints de maladies neuromusculaires afin de faciliter l'accès des patients aux études thérapeutiques. Le registre permet également de répondre à des questions sur l'épidémiologie, la qualité de vie, etc. des malades en Suisse. À l'heure actuelle, le registre contient des données concernant l'amyotrophie spinale, la dystrophie musculaire de Duchenne et de Becker, la **dystrophie musculaire congénitale liée à *LAMA2* (DMC 1A)** et les **myopathies liées au collagène de type VI (*COL6*)**. À l'avenir, le registre récoltera des données sur d'autres maladies neuromusculaires (maladie de Charcot-Marie-Tooth, maladie de Steinert...).

*L'**Alliance TREAT-NMD** est un réseau international dédié aux maladies neuromusculaires, regroupant des spécialistes scientifiques et cliniciens et des associations de patients. A l'origine soutenue par la Commission Européenne en tant que réseau Européen d'Excellence, l'Alliance TREAT-NMD continue depuis 2012 à avoir pour but la maintenance d'une infrastructure garantissant l'arrivée rapide en clinique des recherches les plus prometteuses. Elle vise aussi à la reconnaissance, à l'échelon international, des meilleures pratiques actuelles de soins des personnes atteintes de maladie neuromusculaire. Dans ce double but, elle a développé certains des outils nécessaires aux cliniciens et aux développeurs de thérapies tels que les registres globaux de patients ou le TACT, plateforme d'évaluation indépendante de projets précliniques.*

WEB www.treat-nmd.eu

Registre suisse des maladies neuromusculaires



International



2000 participants (tous âges)

Recrutement en cours

Jusqu'à 80 ans de suivi

Juin 2018 – Jan. 2071

NCT05102916

WEB https://www.swiss-reg-nmd.ch/fr/sur-le-registre

Études cliniques dans plusieurs DMC

Harcèlement et jeunes myopathes

Une étude multicentrique transversale canadienne a pour objectif d'évaluer l'importance du harcèlement des écoliers et des étudiants âgés de 10 à 19 ans atteints d'une myopathie congénitale ou d'une dystrophie musculaire congénitale.

Le harcèlement est un comportement intentionnellement agressif avec intention de nuire à la victime, volontiers répétitif de façon gratuite. Il est caractérisé par un déséquilibre entre la personne qui harcèle et sa victime.

Au Canada, au moins un jeune sur trois rapporte avoir été harcelé. Des études ont montré que les jeunes atteints d'une maladie chronique ou d'une incapacité sont plus souvent l'objet de harcèlement, surtout si l'incapacité est visible. Si des recherches ont été conduites sur la fréquence et les conséquences du harcèlement chez des jeunes avec une incapacité (comme l'obésité, l'infirmité motrice cérébrale ou les douleurs chroniques…), il existe peu d'études concernant les jeunes atteints de myopathie congénitale ou de dystrophie musculaire congénitale.

Un questionnaire est à remplir en ligne par le jeune et ses parents. Certains participants feront l'objet d'un entretien qualitatif complet.

Harcèlement chez les jeunes atteints d'une myopathie congénitale ou d'une dystrophie musculaire congénitale



À l'étranger



75 participants (10 à 19 ans)

Recrutement en cours

Questionnaire ± Entretien

Janvier 2021 – Sept. 2022

NCT04733976

Critères d'évaluation dans les DMC liées à *SEPN1* et *LAMA2*

▪ Une étude d'histoire naturelle portant sur la DMC liée à *SEPN1* et la DMC liée à *LAMA2* est en cours aux Pays-Bas et promue par le *Radboud University Medical Center*. Les investigateurs ont pour objectif de préparer les futurs essais cliniques sur ces maladies en déterminant les critères d'évaluation les plus appropriés. L'étude est basée sur 20 patients pour lesquels les chercheurs examinent l'histoire médicale et réalisent, sur un an et demi, un ensemble d'examens cliniques : examen neurologique, mesures de la fonction musculaire, examen cardiaque, tests respiratoires…

Histoire naturelle des patients avec des mutations dans les gènes *SEPN1* (*SELENON*) ou *LAMA2*



Aux Pays-Bas



20 participants (tous âges)

Recrutement en cours

1 an et demi de suivi

Août 2020 – Sept. 2022

NCT04478981

La MFM, une échelle motrice quantitative fonctionnelle

La Mesure de la Fonction Motrice pour les maladies neuromusculaires (MFM) est une échelle quantitative de mesure des capacités fonctionnelles motrices pour adultes et les enfants atteints de maladie neuromusculaire, reproductible, facile à appliquer (35 minutes) et adaptée quelle que soit la sévérité de la maladie (marchant ou non marchant).

▪ Elle comporte 32 items (MFM32) répartis en 3 dimensions (D1 : Station debout et transferts, D2 : Motricité axiale et proximale, D3 : Motricité distale). Elle a été validée en 2004 pour les patients âgés de 6 à 60 ans.

▪ Une version pédiatrique qui comporte 20 items (MFM20) a été validée en 2009 pour les enfants de moins de 7 ans.

WEB mfm-nmd.org/

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 le Syndrome de Walker-Warburg, le Syndrome muscle-œil-cerveau, la DMC de type Fukuyama, la DMC type 1C et la DMC type 1D.

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 recueillies serviront à définir les standards pour de futurs essais cliniques. Tout individu avec une mutation confirmée dans un des gènes connus de dystroglycanopathies (*B3GALNT2, B4GAT1, CRPPA, DAG1, DPM1, DPM2, FKRP, FKTN, GMPPB, ISPD, LARGE1, POMK, POMT1, POMT2, POMGnT1, POMGnT2, TMEM5 (RXYLT1)* pour les DMC) peut participer à l'étude.

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



Aux États-Unis



160 participants

Recrutement en cours

Récolte de données et d'échantillons biologiques

Apr. 2006 – Juil. 2026

NCT00313677

À l'heure actuelle, plusieurs publications s'appuient sur les données recueillies :

- en 2015, sur la mise en évidence d'une plus grande fréquence de troubles urinaires et de difficultés pour s'alimenter (dysphagie) chez 30 personnes atteintes de dystroglycanopathie, que chez les membres de leur famille ;
- en 2017, sur une aggravation transitoire de la faiblesse musculaire des personnes atteintes de dystroglycanopathies à l'occasion de la survenue d'une maladie fébrile (près de 25% des 52 cas étudiés).
- en 2020, sur la fonction motrice des personnes atteintes de dystrophies musculaires liées à *FKRP,* étudiée à partir des données recueillies annuellement.

Gedlinske, A. M. et al. Neurology. 2020; Carlson, C. R. et al. Neurology. 2017; Crockett, C. D. et al. Neurology. 2015.

DMC liée à *COL6* – matrice extracellulaire

Le profil génétique d'une large cohorte japonaise passé au crible

- Les dystrophies liées au collagène 6 forment un continuum clinique allant de la forme sévère de la DMC de type Ullrich, à la forme moins grave de la myopathie de Bethlem. Ces maladies sont causées par des mutations au sein des gènes *COL6A1*, *COL6A2* ou *COL6A3*, dont la plupart des variants génétiques pathogéniques rapportés sont des mutations dites « *de novo* », c'est-à-dire apparues chez l'individu atteint et qui n'étaient pas présentes chez ses parents. Pour faciliter le diagnostic génétique de ces maladies, il s'est avéré nécessaire d'établir un catalogue des variants génétiques et des maladies associées.
- Une équipe promue par le centre national de neurologie et de psychiatrie au Japon (NCNP) a mené une étude rétrospective afin de caractériser le profil génétique d'une population de 147 patients japonais (130 familles) atteints de dystrophies liées au collagène 6, avec un diagnostic clinique de DMC de type Ullrich, de myopathie de Bethlem, ou d'un phénotype intermédiaire, et porteurs potentiels d'un variant pathogénique dans le gène *COL6A1*, *COL6A2* ou *COL6A3*.

Le but était d'étudier la distribution des variants génétiques provoquant la maladie, et de corréler ce profil avec les observations musculaires obtenues par immuno-histochimie sur des biopsies.

- Les résultats de l'analyse génétique montrent que 86% des individus (120/140) présentent des mutations monoalléliques (une seule copie du gène est touchée). Plus des deux tiers de ces dernières sont apparues *de novo*.

Les auteurs rapportent 37 nouveaux variants dans 40 familles. Le gène *COL6A1* était celui présentant le plus de mutations (60), suivi du gène *COL6A2* (57) puis du gène *COL6A3* (23).
La majorité (58%) des mutations identifiées étaient des mutations faux-sens, un tiers concernait un site d'épissage, et moins de 10% étaient des délétions (6% de petites délétion sans décalage de cadre de lecture, et 3% de grandes délétions génomiques).
Inoue M. et al. Orphanet J. Rare Dis. 2021

DMC liée à *LAMA2* – matrice extracellulaire

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 pour la forme congénitale :
- un âge d'apparition des premières manifestations (diminution du tonus musculaire...) entre zéro et 6 mois ;
- la présence de crises d'épilepsie chez près de 10% des enfants atteints ;
- une fréquence des troubles de la mastication chez près de 60% des enfants atteints, 12% présentant des difficultés pour avaler.
Tan, D. et al. Orphanet J Rare Dis. 2021.

Critères d'évaluation de la DMC liée à *LAMA2* pour de futurs essais

La société *Prothelia* développe une laminine 111 recombinante (rhLAM-111) dans le but de remplacer la laminine 211 (la mérosine) déficitaire ou absente dans la DMC liée à *LAMA2*. En parallèle, elle a lancé une étude d'histoire naturelle de cette maladie afin de déterminer les paramètres de suivi les plus utiles au cours de la période de zéro à 5 ans, notamment pour conduire de futurs essais cliniques. L'étude s'est terminée en décembre 2021, et les résultats sont toujours en attente.
WEB prothelia.com

Étude d'histoire naturelle rétrospective des enfants de moins de 6 ans atteints de DMC liée à *LAMA2* suivis entre 2000 et 2017



Aux États-Unis



100 participants (2 à 21 ans)

Recrutement terminé

1 an minimum de suivi

Avril 2020 – Déc. 2021

NCT04299321

Imagerie : le corps entier des patients est analysé

▪ À partir de l'analyse d'images obtenues par IRM corps entier de 27 patients atteints de dystrophie musculaire congénitale (DMC) liée à *LAMA2*, âgés de 2 à 62 ans, dont six n'ont jamais acquis la marche, une collaboration internationale coordonnée par l'équipe de l'Hôpital Raymond-Poincaré (Garches) met en évidence que :

- le tissu musculaire est remplacé par du tissu graisseux dans les muscles des jambes, des lombaires et de l'épaule (patients marchant ou non) ;
- l'intensité de l'involution graisseuse est corrélée à la durée de la maladie, plus qu'à sa sévérité clinique ou à l'âge de début ;
- au niveau cérébral, les atteintes de la substance blanche (partie interne du cerveau constituée des axones des neurones) épargnent toujours certains faisceaux d'axones (corps calleux et capsule interne) et le cervelet. Des anomalies du développement du cortex cérébral ont été retrouvées chez trois patients (un non ambulant et deux ambulants), lesquels présentaient tous une épilepsie et une atteinte cognitive.

Les auteurs concluent que l'IRM corps entier est un bon outil diagnostique qui permet de détecter les anomalies cérébrales et musculaires caractéristiques des DMC liées à *LAMA2* et que les images des muscles de la cuisse semblent être de bons marqueurs de la progression de la maladie.

Le schéma d'atteinte musculaire se dessine

▪ Une autre étude réalisée par une équipe égyptienne a analysé rétrospectivement les images IRM du corps entier de dix enfants atteints de déficit en *LAMA2*, âgés en moyenne de 10,3 ans (+/- 2,8 ans).

Les chercheurs observent que la topographie de l'atteinte musculaire dans le cas d'un déficit en *LAMA2* apparaît significativement différente à l'IRM de celle retrouvée dans les autres maladies musculaires génétiques ayant servi de contrôle (titinopathie, myopathie facio-scapulo-humérale, sarcoglycanopathie, dystrophie musculaire des ceintures, déficit en collagène VI) :

- aux membres supérieurs, atteinte sélective des muscles des épaules (deltoïde, coiffe des rotateurs), de l'arrière du bras (triceps) et des muscles de l'avant-bras, tandis que les muscles de l'avant du bras (brachial antérieur et biceps brachial) sont relativement épargnés ;
- aux membres inférieurs, ce sont les fessiers (grand et moyen) ainsi que les muscles du mollet (soléaire et gastrocnémien) qui sont particulièrement touchés, tandis que les muscles de l'intérieur de la cuisse (sartorius, gracilis et semi-tendineux) et les extenseurs de chevilles sont épargnés ;
- au niveau du tronc, les muscles bordant la colonne vertébrale (érecteurs du rachis) et ceux des côtes (grand dentelé et intercostaux) sont aussi préférentiellement touchés avec une épargne relative des muscles pectoraux.

▪ Des études longitudinales sont encore nécessaires pour identifier le schéma évolutif de l'atteinte musculaire de la dystrophie musculaire congénitale par déficit en *LAMA2*.

Quijano-Roy, S. et al. J Neurol. 2022; *Sakr, H. M. et al. Neuromuscul Disord. 2021.*

Les muscles des cuisses analysés par IRM

▪ Une équipe du *Peking University First Hospital* en Chine s'est penchée sur l'atteinte des muscles de la cuisse chez les patients atteints de dystrophie musculaire liée à *LAMA2*. À l'aide d'imagerie par résonance magnétique (IRM), ils ont analysé les particularités et modifications induites par la maladie chez 17 patients atteints de dystrophie liées à *LAMA2*, 14 d'entre eux ayant un diagnostic de DMC de type 1A, et trois un diagnostic de LGMD R23. Vingt-neuf mutations du gène *LAMA2* étaient représentées chez ces patients, dont huit nouveaux variants génétiques pathogéniques.

▪ Les patients atteints de DMC 1A présentaient tous des symptômes dans les six premiers mois de vie (faiblesse musculaire sévère, hypotonie, retard du développement moteur). Les chercheurs ont montré que chez les patients atteints de DMC de type 1A, les grands muscles de la cuisse (fessier, quadriceps, adducteur) contenaient une importante proportion de tissu adipeux, le muscle de l'intérieur de la cuisse (long adducteur) étant lui relativement épargné. L'atteinte musculaire était similaire chez les patients LGMD et DMC 1A, mais plus sévère chez ces derniers.

▪ Les chercheurs ont également observé une corrélation forte entre le niveau d'infiltration de tissu adipeux et l'âge du patient ainsi que la durée de la maladie.

Ces informations permettent d'enrichir les connaissances de ces maladies, pour aider à leur diagnostic et à l'évaluation clinique de leur sévérité.

Tan, D. et al. Neuromuscul Disord. 2021.

DMC liée à *POMT2* (WWS, MEB) – dystroglycanopathie

Caractérisation clinique et génétique de patients chinois

▪ Une étude rétrospective promue par le *Peking University First Hospital* en Chine a cherché à décrire les particularités cliniques et génétiques d'une cohorte de patients chinois atteints de dystrophie musculaire liée à *POMT2*.

▪ Onze patients présentant une mutation dans le gène *POMT2* ont été examinés : huit atteints d'une forme congénitale de dystrophie (trois atteints de MEB, cinq de DMC avec déficience intellectuelle), et trois de dystrophie musculaire des ceintures (LGMD R14).

▪ Le suivi clinique montre que tous les individus présentent une déficience intellectuelle plus ou moins importante. Lorsqu'elle est présente, l'atteinte oculaire n'est pas sévère. Tous les individus ont un cerveau plus petit que la moyenne de taille observée dans une population d'âge similaire (aussi appelé microcéphalie).

▪ L'analyse génétique de la cohorte a permis d'identifier neuf nouveaux variants génétiques de *POMT2*. Cette étude étend donc un peu plus le spectre de mutations génétiques connues pour ce gène. Cependant, aucune corrélation claire entre les manifestations cliniques (phénotype) et le profil génétique (génotype) n'a pu être établie.

Chen, X. Y. et al. Front Genet. 2021.

DMC liée à *LMNA* – laminopathie

L'observatoire OPALE

▪ Cet observatoire, soutenu par l'AFM-Téléthon, a pour objectif de recenser toutes les personnes atteintes de laminopathie ou d'émerinopathie en France afin de mieux connaître l'histoire naturelle de ces maladies et de faciliter la recherche clinique sur ces maladies.

▪ Fin juin 2021, les données de 208 individus sont incluses dans OPALE au niveau des centres pilotes et un total de 748 patients sur toute la France. Il est envisagé de constituer une « sérothèque », c'est-à-dire une banque de sérums, des patients qui participent à cet observatoire.

Observatoire des patients atteints de laminopathie ou d'émerinopathie (OPALE)



En France

Créée en 2013

Recrutement en cours

169 patients

NCT03058185

WEB www.afm-telethon.fr

Les études d'histoire naturelle

Elles permettent de mieux décrire l'évolution de la maladie au cours du temps. Elles sont également utiles pour identifier des marqueurs biologiques et des outils de mesure adaptés pour suivre les malades sous traitement. La connaissance de l'histoire naturelle d'une maladie permet aussi de mieux définir le meilleur moment pour mettre en route un traitement. C'est un prérequis important avant la mise en place de traitements ou d'essais cliniques.

Recherche fondamentale et préclinique

Qu'est-ce que la recherche fondamentale et préclinique ?

▪ Selon la définition de l'Inserm, 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-cliniques et cliniques, et permet de produire un socle de connaissances sur lequel ces deux dernières peuvent se baser.

▪ 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.

WEB https://www.inserm.fr/nos-recherches/recherche-fondamentale

DMC liée à *LAMA2* – matrice extracellulaire

Thérapie génique : *Santhera Pharmaceuticals* passe le bâton…

▪ Après des résultats précliniques encourageants sur l'approche de thérapie génique développée par *Santhera Pharmaceuticals* pour le traitement de DMC 1A, l'entreprise pharmaceutique suisse a décidé en 2022 de confier la suite de ses recherches à *SEAL Therapeutics*, une start-up du Biozentrum de l'Université de Bâle, également en Suisse.

▪ *SEAL Therapeutics* reprend donc les travaux de développement de la méthode basée sur l'expression de protéines de liaison artificielles destinées à compenser l'absence de la laminine-alpha2. Cette approche, dont les équipes de Markus Ruegg (Biozentrum, Université de Bâle en Suisse) et de Peter Yurchenco (Rutgers University aux États-Unis) sont à l'origine, permet de rétablir le lien entre la fibre musculaire et la matrice extracellulaire, lien qui n'est pas correctement assuré chez les patients atteints de DMC 1A (travaux soutenus en partie par l'AFM-Téléthon).

▪ Ce passage de relais permet à *Santhera* de se focaliser sur ses deux candidats médicaments les plus porteurs dans d'autres maladies : vamorolone et lonodelestat, destinés respectivement aux patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne et de mucoviscidose.

Santhera Pharmaceuticals. Press Release. 2022.

L'épilepsie : un symptôme central

▪ Une revue systématique de la littérature réalisée par des cliniciens italiens a recensé une cinquantaine de cas de personnes atteintes de dystrophie musculaire liée à *LAMA2* (forme congénitale à début précoce ou forme des ceintures à début plus tardif) associée à des manifestations épileptiques.

▪ Si l'âge moyen d'apparition de l'épilepsie est de 8 ans, celle-ci apparait plus tôt (autour de 5,8 ans) dans les formes à début précoce que dans les formes des ceintures (autour de 9 ans) , ainsi que dans les formes avec déficit complet en mérosine (5,3 ans en moyenne) que dans celles où ce déficit est partiel (10,3 ans en moyenne).

▪ Les premières crises étaient le plus souvent généralisées, tandis que la présence de crises focales tendait à être corrélée à des malformations du cortex cérébral.

▪ Cette analyse qui confirme l'importance des crises convulsives dans les dystrophies musculaires liées à *LAMA2* n'a cependant pas permis de tirer des conclusions claires sur l'efficacité relative des différents traitements antiépileptiques.

Les auteurs soulignent l'intérêt de rechercher tôt la présence d'épilepsie (certaines crises pouvant passer inaperçues), notamment par un bilan électro-encéphalographique, pour bénéficier d'un traitement précoce.

Salvati, A. et al. Seizure. 2021.

La DMC liée à *LAMA2* diagnostiquée chez le chien

- Une équipe américaine composée de membres de la faculté de médecine de l'université de Californie à San Diego, et de l'école vétérinaire de l'université du Minnesota, a décrit l'examen d'un Staffordshire Bull Terrier de deux ans. Ce dernier présentait, dès l'âge de quelques mois une démarche à courtes foulées, due à une diminution de la mobilité de l'articulation des épaules, ainsi qu'une réduction de l'amplitude de l'ouverture de la mâchoire.
- Les investigateurs ont observé sur les analyses de sang un taux de créatinine kinase anormalement élevé, et des signes de dystrophie sur les biopsies musculaires. Enfin, l'analyse du génome a révélé une délétion de l'exon 5 du gène *LAMA2*. Tous ces éléments ont permis à l'équipe de poser le diagnostic d'une DMC liée à *LAMA2*, la première chez le chien pour ce gène.

Shelton, G. D. et al. J Vet Intern Med. 2021.

- Une autre équipe internationale constituée de chercheurs suisses, américains et anglais a rapporté le cas d'un lévrier de quatre mois présentant des signes cliniques de maladie neuromusculaire. L'ensemble des manifestations cliniques et examens (fibres musculaires de différentes tailles sur biopsie, taux de créatinine kinase élevé…) de l'animal a amené les auteurs à diagnostiquer une DMC. L'analyse génétique a révélé une mutation homozygote dans le gène *LAMA2*. Après la publication précédente, il s'agit de la deuxième description d'une DMC liée à *LAMA2* chez le chien.

Christen, M. et al. Genes (Basel). 2021.

Un nouveau modèle cellulaire à partir d'iPSC pour la DMC1A

- Des chercheurs de l'université Jagellonne de Cracovie ont généré un nouveau modèle *in vitro* de la DMC liée à *LAMA2*. Pour ce faire, ils ont excisé l'exon 3 du gène *LAMA2* à partir de cellules souches pluripotentes induites humaines de personnes non touchées par la maladie. Ce nouveau modèle apporte un outil supplémentaire pour mieux comprendre les mécanismes moléculaires impliqués dans la DMC liée à *LAMA2*.

Jelinkova, S. et al. Stem Cell Res. 2021.

Modification des lysosomes comme cible thérapeutique potentielle

- L'examen de biopsies musculaires de patients atteints de DMC type 1A a révélé une altération de la distribution des lysosomes dans les cellules musculaires. Une équipe de l'université de Toronto au Canada a émis l'hypothèse encore jamais proposée que cette redistribution anormale pourrait être une cible thérapeutique. Ils ont montré que chez le poisson zèbre modèle de la maladie, il existait aussi une localisation anormale des lysosomes, et qu'elle était associée à un détachement de la fibre musculaire de la matrice extracellulaire. Ils montrent que la surexpression du facteur de transcription EB (TFEB), qui favorise la biogénèse lysosomale, augmente le nombre de lysosomes et diminue le détachement des fibres musculaires.
- Cette étude montre que modifier le contenu lysosomal est capable d'inverser le processus pathogénique chez le poisson zèbre modèle, ce qui suggère que la fonction lysosomale pourrait être une cible thérapeutique chez les patients atteints de DMC 1A.

Smith, S. J. et al. Hum Mol Genet. 2022.

CRISPR-GNDM® : une nouvelle technologie prometteuse

- L'utilisation des vecteurs AAV dans la thérapie génique est un défi pour les larges gènes qui sont trop grands pour y être empaquetés (moins de 4,7kb).
- Pour surmonter cet obstacle de taille maximale de matériel encapsulable dans un vecteur AAV, *Modalis Therapeutics* a développé une technologie appelée CRISPR-GNDM® (pour *CRISPR- Nucleotide- Directed Modulation*). Cette technologie s'appuie sur le système CRISPR/Cas9 pour apporter à un endroit précis du génome un élément de régulation qui active l'expression du gène ciblé. Elle inclut un « kit » (un variant de Cas9 conçu par *Modalis Therapeutics*, un activateur de transcription et une séquence guide ARN) de taille réduite qui peut être transporté par un AAV. Elle a été appliquée chez la souris pour étudier sa faisabilité dans le développement d'une thérapie pour la DMC de type 1A, via l'activation de l'expression du gène *LAMA1*.
- La DMC 1A est caractérisée par des mutations dans le gène *LAMA2* causant un déficience fonctionnelle de la protéine laminine alpha 2, un composant essentiel de la matrice extracellulaire qui participe à l'intégrité de la fibre musculaire. La laminine alpha 1 codée par le gène *LAMA1*, exprimée au cours du développement musculaire, peut compenser la perte de *LAMA2* chez la souris. Cependant, il est trop grand pour être incorporé dans un vecteur AAV et il n'est pas transcrit activement dans les tissus musculaires adultes. Il est donc une cible de choix pour la technologie CRISPR-GNDM®. L'équipe de *Modalis Therapeutics* a testé cette nouvelle approche, en traitement systémique, sur des souris dont le gène *LAMA2* a été inactivé.
- Les résultats montrent que, tandis que les souris non traitées ne survivent pas au-delà d'un à trois mois, le traitement par GNDM®*LAMA1* permet d'allonger leur survie à plus de huit mois. Chez ces souris, la protéine LAMA1 est exprimée dans la membrane basale des fibres musculaires et le taux de créatinine kinase, indicateur de dommage musculaire, est réduit jusqu'à 60%. Cette nouvelle technologie montre également son efficacité à long terme : une expression soutenue de *LAMA1* est retrouvée dans les tissus musculaires des souris jusqu'à deux ans.
- Cet outil développé par *Modalis Therapeutics* est prometteur pour un futur traitement à vecteur unique pour les patients atteints de DMC 1A.

Qin, Y. et al. American Society of Gene and Cell Therapy (ASGCT) Annual Meeting [Poster]. 2022.

DMC liée à *COL6* – matrice extracellulaire

Supplémentation de protéine COLVI par transplantation cellulaire

- Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) sont des cellules souches présentes dans divers endroits du corps humain, dont les muscles. Au-delà de leur capacité à se différencier en plusieurs type de cellules, elles assurent également un rôle de support aux fibres musculaires en produisant, entre autres, le collagène de type 6 (COLVI).
- Une équipe japonaise de l'université de Kyoto a observé les effets thérapeutiques d'une supplémentation de protéines COLVI apportée à des souris modèles de la DMC de type Ullrich, maladie causée par une déficience en COLVI.
- Afin d'apporter la protéine COLVI dans les cellules cibles de la souris, les chercheurs ont greffé, dans le muscle du tibia des souris modèles, des CSM issues de donneurs ne présentant pas la maladie (des cellules primaires et des cellules dérivées à partir de cellules souches pluripotentes induites).

▪ Les investigateurs montrent qu'au moins jusqu'à 12 semaines après transplantation, la régénération et maturation des fibres musculaires ciblées est améliorée. Les résultats suggèrent que la supplémentation en COLVI apportée par les CSM favorise la régénération du muscle par l'activation des cellules satellites et la prolifération des myoblastes.
Takenaka-Ninagawa, N. et al. Stem Cell Res Ther. 2021.

*Un **myoblaste** est une cellule souche musculaire. Au cours de la formation du muscle (la myogénèse), la fusion des plusieurs myoblastes aboutit à la formation d'une cellule allongée (en « tube »), un myotube, qui continuera de se différencier pour devenir une fibre musculaire mature.*

Le saviez-vous ?

La cellule satellite : indispensable pour régénérer le muscle

Les cellules satellites sont des cellules souches musculaires situées à proximité des cellules musculaires. Les cellules souches possèdent à la fois la capacité de se multiplier à l'identique pour produire de nouvelles cellules souches et celle de donner naissance, dans des conditions déterminées, à des cellules différenciées (cellules sanguines, cellules du foie, cellules musculaires...). Lors d'une lésion du muscle squelettique, les cellules satellites sont rapidement activées pour régénérer le muscle.

Changements du muscle dans la DMC de type Ullrich

▪ La perte de fibres musculaires à la périphérie du muscle est un signe caractéristique des myopathies liées au collagène VI. Une étude italienne s'est intéressée au mécanisme de ce phénomène, et a décrit les changements morphologiques précoces qui s'opèrent au sein du muscle d'un enfant de trois ans atteint de dystrophie musculaire de type Ullrich (DMCU) présentant une mutation homozygote du gène *COL6A2*.

▪ Les résultats permettent d'observer des éléments attendus dans la DMCU : un muscle dystrophique caractérisé par des fibres musculaires de tailles variées, des noyaux internes (non localisés à la périphérie de la fibre), une augmentation du tissu fibreux entre les cellules musculaires, et un remplacement du muscle par du tissu adipeux à la partie la plus externe du muscle.

▪ Les chercheurs ont également observé des phénomènes encore jamais rapportés jusqu'à présent : une atrophie touchant principalement les fibres musculaires de type 2 à contraction rapide, et une augmentation du nombre de télocytes situés dans le fascia profond, tissu conjonctif qui entoure et protège les muscles. Les télocytes sont un type particulier de cellules interstitielles distinguées par leurs grandes projections cytoplasmiques. Cette augmentation étaye l'importance de ces cellules dans les processus de différentiation et de régénération musculaire.

▪ Les auteurs soulignent qu'ils n'ont pas remarqué d'augmentation similaire des télocytes sur les biopsies de patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne, bien qu'il s'agisse d'une pathologie dans laquelle la régénération du tissu musculaire est une caractéristique prédominante.
Sabatelli, P. et al. Int J Environ Res Public Health. 2022.

*Quand les cellules musculaires meurent par nécrose, des cellules satellites se différencient en myoblastes qui fusionnent entre eux pour reformer du muscle. Mais ce mécanisme n'est pas inépuisable. Si beaucoup de cellules musculaires meurent, il ne suffit plus à compenser cette perte musculaire. L'alternance nécrose /régénération est appelée **« dystrophie musculaire »,***

Le saviez-vous ?

Les télocytes : un allié du muscle peu connu

Les télocytes sont des cellules interstitielles présentes dans plusieurs tissus et organes. Découvertes en 2005, elles sont composées d'un corps cellulaire relativement petit, qui contraste avec leurs projections cytoplasmiques (des ramifications qui s'étendent à partir du corps cellulaire) appelées « télopodes ». Ces projections cellulaires figurent parmi les plus longues du corps humain et peuvent atteindre plusieurs centaines de microns de longueur. Les télocytes ont été décrites de nombreuses fois dans le muscle. Elles y établissent un réseau de soutien tridimensionnel, et jouent un rôle dans

la signalisation cellulaire, le maintien de l'homéostasie, le remodelage cellulaire et l'aide à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins.
Varga, I. et al. Medicina (Kaunas). 2019.

Faisabilité de l'approche CRISPR/Cas9 dans la DMC d'Ullrich

- Des mutations délétères dominantes dans les gènes *COL6A1-3* sont impliquées dans 50-75% des cas de DMC de type Ullrich. L'approche CRISPR/Cas9 visant à éliminer les allèles *COL6A* mutés pourrait être une solution thérapeutique.
- Lors de la conférence annuelle 2021 de l'*European Society of Gene and Cell Therapy* (ESGCT), une équipe italienne de l'université de Bologne a présenté les résultats d'une investigation sur l'utilisation de la stratégie d'édition génomique sur des fibroblastes issus de patients atteints de DMC d'Ullrich. Ces patients présentaient une mutation dominante hétérozygote dans le gène *COL6A1* responsable d'une réduction de la production de protéine collagène VI.
- Après l'application de l'approche CRISPR/Cas9 et la neutralisation de l'allèle en cause, les fibroblastes montrent une baisse des transcrits mutés comparé aux cellules non traitées. La production de collagène VI est rétablie, et le réseau microfibrillaire des cellules est restauré. Ces résultats étayent l'utilisation de l'approche CRISPR/Cas9 pour la suppression des allèles *COL6A* mutés et l'amélioration du phénotype de la DMC d'Ullrich.
Benati, D. et al. European Society of Gene and Cell Therapy (ESGCT) Congress [Poster]. 2021.

Allèle
Un même gène peut exister sous plusieurs formes, appelées ***allèles****. 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.*
Dans le cas d'une maladie génétique, un allèle correspond à la séquence du gène correcte et un autre à la séquence du gène avec une anomalie génétique, dont la présence entraîne l'apparition des symptômes de la maladie.

DMC liée à *B4GAT1* (SWW, MEB) – dystroglycanopathie

Un nouveau cas de DMC lié à *B4GAT1* rapporté en Inde

- Jusqu'à aujourd'hui, la DMC liée à *B4GAT1* a été rapportée seulement dans deux familles. Cette forme de DMC associée spécifiquement à *B4GAT1* a été appelée MDDA13 (pour *muscular dystrophy-dystroglycanopathy, type A, 13*). Bien que reconnue comme une entité spécifique génétiquement, le diagnostic clinique de cette maladie correspond, en fonction des manifestations, soit à un syndrome de Walker-Warburg (WWS), soit à un syndrome muscle-œil-cerveau (MEB).

Le fœtus peut présenter des anomalies du cerveau

- Une équipe du *Prime institute of Prenatal imaging and diagnostics* à Chandigarh en Inde rapporte le cas de fœtus d'une grossesse gémellaire présentant, à l'échographie, des signes d'anomalies cérébrales (ventricules cérébraux anormalement gros, cervelet réduit, surface cérébrale lisse…). L'autopsie des fœtus après l'interruption volontaire de la grossesse n'a pas montré d'anomalies supplémentaires, et les analyses génétiques ont révélé deux mutations homozygotes faux-sens sur l'exon 2 du gène *B4GAT1*. Ces deux variants génétiques, « p.Asn390Asp » et « p.Ala406Val », n'avaient encore jamais été rapportés et sont impliqués dans une région de la protéine B4GAT1 qui joue un rôle dans la glycosylation de la protéine alpha-dystroglycane. La mauvaise glycosylation de alpha-dystroglycane impacte son fonctionnement et peut être à l'origine de certaines dystroglycanopathies, comme le syndrome de Walker-Warburg (WWS), et syndrome muscle-œil-cerveau (MEB).
- Ce cas supplémentaire de DMC liée à B4GAT1 montre que la maladie peut se manifester chez le fœtus sous forme d'anomalies cérébrales.
Lallar, M. et al. Fetal Pediatr Pathol. 2021.

DMC liée à *FKRP* (SWW, MEB, DMC1C) – dystroglycanopathie

Les dérèglements de l'apoptose et de l'autophagie en cause

▪ La protéine FKRP est une glycosyltransférase, une protéine impliquée dans la glycosylation de l'alpha-dystroglycane. L'hypo-glycosylation de l'alpha-dystroglycane, due à une déficience en *FKRP* en cas de mutation du gène, est à l'origine de dystrophies musculaires comme la LGMD R9 ou le syndrome de Walker-Warburg (SWW).

▪ Des chercheurs de l'université du Minnesota aux États-Unis ont investigué dans des myotubes dérivés de cellules souches pluripotentes induites (iPSC) provenant de patients atteints de LGMD R9 et du SWW les mécanismes moléculaires en cause dans les maladies dues à des mutations du gène *FKRP*. Ils montrent que les myotubes, pour les deux maladies, présentent une altération de l'expression de gènes impliqués dans les interactions avec la matrice extracellulaire, les voies de signalisation intracellulaire et la fonction lysosomale. L'autophagie est significativement réduite, tandis que l'apoptose, la mort cellulaire, est augmentée.

▪ Ces résultats montrent que le mécanisme de dégradation intracellulaire de macromolécules et celui d'apoptose contribuent à l'apparition de la maladie dans le cas des dystrophies musculaires associées à *FKRP*.

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.*

La piste de la thérapie génique *ex vivo*

▪ La technique d'édition du génome CRISPR-Cas9 est une sorte de ciseau moléculaire qui permet, entre autres, d'enlever une partie du génome contenant une anomalie génétique pour la remplacer par une séquence sans anomalie. À l'étude dans différentes maladies neuromusculaires, elle permettrait de corriger l'anomalie génétique responsable de la maladie. Cependant, son application a des anomalies situées dans différentes régions d'un gène, doit être adaptée à chacune d'entre elles.

▪ Les anomalies du gène *FKRP* entrainent un défaut de glycosylation de l'α-dystroglycane, à l'origine de dystrophies musculaires congénitales ou de la dystrophie musculaire des ceintures R9. Ce gène a la particularité d'avoir sa séquence codant la protéine dans une seule région, l'exon 4.

Une technique « universelle » pour corriger toutes les mutations du gène FKRP

▪ Des chercheurs américains ont utilisé la technique CRISPR-Cas9 pour remplacer l'exon 4 en entier (quelle que soit l'anomalie dont il est porteur) 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.

▪ Avant que cette stratégie de correction génique puisse être utilisée pour développer une thérapie dans les différentes formes de dystrophies musculaires liées à *FKRP* (syndrome de Walker-Warburg, dystrophie musculaire congénitale, dystrophie musculaire des ceintures R9), d'autres études précliniques sont nécessaires pour en explorer différents aspects, comme la production des cellules, leur distribution dans l'organisme, la sécurité, l'efficacité et le mode d'administration…

▪ À noter que cette équipe a également étudié cette approche de réparation avant réimplantation de cellules souches grâce au système CRISPR/Cas9 dans une autre forme de dystrophie musculaire, la myopathie des ceintures liée à la calpaïne-3 (ou LGMD R1).
Dhoke, N. R. et al. Cell Rep. 2021.

DMC liée à *BET1* (SWW, MEB) – dystroglycanopathie

Un nouveau gène dans les DMC

▪ Une étude menée chez trois personnes appartenant à deux familles différentes et atteintes de dystrophie musculaire congénitale (DMC) a identifié *BET1* comme un nouveau gène impliqué dans la maladie. Elles présentent des formes sévères et progressives de DMC avec des atteintes du système nerveux central, une cataracte et une épilepsie chez l'une d'entre elles.

Les mutations de *BET1* affectent l'alpha-dystroglycane

Le gène *BET1* permet la fabrication de la protéine éponyme laquelle forme, avec d'autres protéines, un complexe qui facilite le trafic intracellulaire entre le réticulum endoplasmique, où se déroule la fabrication des protéines et des lipides, et l'appareil de Golgi, lieu de transit et de stockage de ces protéines et lipides.

▪ Les mutations de *BET1* nouvellement identifiées comme responsables de la DMC impactent particulièrement le transport vers la membrane cellulaire d'une glycoprotéine, l'alpha-dystroglycane. Cette dernière est exprimée à la surface des cellules musculaires. Elle contribue à la résistance mécanique du tissu musculaire et assure le lien entre la cellule musculaire et son environnement. Les anomalies de cette protéine rendent le tissu musculaire plus fragile et constituent l'une des causes, déjà connue, des DMC.
Donkervoort, S. et al. EMBO Mol Med. 2021.

DMC de Fukuyama (*FKTN*) – dystroglycanopathie

Nouveau modèle cellulaire et piste thérapeutique dans la DMCF

▪ Les patients atteints de **DMC type Fukuyama** présentent une dystrophie musculaire sévère au cours de la petite enfance, qui s'accompagne de déficience intellectuelle, de convulsions et d'insomnie à cause d'anomalies cérébrales qui apparaissent au cours de la période fœtale. Leur situation se dégrade progressivement jusqu'à devenir grand dépendant avant ou pendant l'adolescence.

▪ La DMC de Fukuyama est provoquée par une glycosylation déficiente de l'alpha-dystroglycane, compromettant le lien de la membrane de la fibre musculaire à la matrice extracellulaire. Des anomalies de la « *glia limitans* », la couche continue de cellules nerveuses située sous les méninges, ont été observées dans des cerveaux de fœtus atteints de DMC de Fukuyama. Ces anomalies perturbent la migration neuronale dans le cerveau en développement et ont des conséquences cérébrales à long terme.

Un modèle du cerveau à partir d'iPSC

▪ Actuellement, les modèles animaux pour représenter et étudier la DMC de Fukuyama sont insatisfaisants : ils ne reproduisent pas complètement les manifestations cliniques observées chez l'homme, notamment les anomalies cérébrales. Une équipe internationale de chercheurs de l'université de *Kobe* au Japon a créé, à partir de cellules souches pluripotentes humaines (iPSC), un « organoïde cérébral », c'est-à-dire un agrégat cellulaire (amas de cellules) tridimensionnel qui imite certaines propriétés du cerveau.

Le Mannan-007 : une piste thérapeutique

▪ En utilisant ce modèle cérébral, ainsi que des myotubes dérivés à partir de cellules souches iPSC et des souris modèles de la maladie, l'équipe a testé les effets thérapeutiques d'une molécule, le **Mannan-007 (Mn007)** qui est connu pour favoriser l'ajout de sucre sur l'alpha-dystroglycane. Les résultats sur les modèles cellulaires (organoïde cérébrale et myotubes) montrent que le Mn007 augmente la glycosylation de l'alpha-dystroglycane et corrige la migration neuronale anormale présente dans le modèle cérébral.

▪ Cette étude est la première à créer un système cellulaire modèle du cerveau humain fœtal atteint de DMC de Fukuyama en utilisant un organoïde cérébral généré à partir de d'iPSC dérivées de cellules d'un patient.

Les résultats du test du composé Mn007 suggèrent qu'il pourrait être une alternative thérapeutique future pour les patients atteints de DMC de Fukuyama.

Taniguchi-Ikeda, M. et al. iScience. 2021.

WEB https://www.fujita-hu.ac.jp/en/news/kka9ar00000019mn.html

Le saviez-vous ?

L'alpha-dystroglycane : une protéine qui accroche !

L'alpha-dystroglycane est une grosse protéine située juste au-dessus de la membrane de la cellule musculaire. L'alpha-dystroglycane fait partie d'un complexe de protéines essentiel au bon fonctionnement de la cellule musculaire, appelé « complexe de protéines associée à la dystrophine ». Ce complexe est un ensemble de protéines qui traverse la membrane de la cellule musculaire, permettant de faire un lien physique entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule (matrice extracellulaire).

DMC liée à *LARGE* – dystroglycanopathie

L'exercice montre ses bienfaits chez la souris DMC 1D

▪ La DMC de type 1D est caractérisée par une hypo-glycosylation de l'alpha-dystroglycane qui est probablement impliquée dans la dégénérescence musculaire et les anomalies du développement cérébral menant à des déficits cognitifs. Les mécanismes menant à ce phénotype cérébral sont encore peu clairs.

▪ L'exercice physique à faible intensité est connu pour sa contribution à la baisse de la dégénérescence musculaire chez les modèles animaux d'autres formes de dystrophie musculaires progressives. Une équipe de l'université du sud de *Santa Catarina* au Brésil s'est intéressée aux effets de cet exercice physique à faible intensité sur des souris modèles de DMC 1D.

Les résultats montrent que huit semaines d'exercice à faible intensité permettent d'inverser les dommages cognitifs et le stress oxydatif au sein du tissu cérébral et dans le muscle du mollet chez la souris modèle.

Comim, C. M. et al. Neurol Sci. 2022.

DMC liée à *SEPN1* (SCR, MMD) – réticulum endoplasmique

Le rôle du stress du réticulum endoplasmique

▪ Dans les myopathies liées à *SELENON*, il y a une perte de fonction de la sélénoprotéine N (*SEPN1*). Les lésions tissulaires se présentent comme des multiminicores, c'est-à-dire des zones des fibres musculaires avec une désorganisation des sarcomères et une absence de mitochondrie.
La sélénoprotéine N est une protéine localisée dans la membrane du réticulum endoplasmique. Sensible aux niveaux de calcium, elle ajuste, via un mécanisme d'oxydo-réduction, l'entrée du calcium dans les citernes du réticulum endoplasmique par les pompes à calcium du réticulum endoplasmique, SERCA.
▪ La déplétion de SEPN1 dans le muscle entraine un stress du réticulum endoplasmique, qui induit un dysfonctionnement (médié par le facteur de transcription CHOP) conduisant à une altération du couplage excitation-contraction.

Le saviez-vous ?

Le stress du réticulum endoplasmique entraine son mauvais fonctionnement qui aboutit à l'accumulation des protéines mal repliées perturbant notamment la glycosylation des protéines ou la quantité de calcium stocké dans ses citernes.

▪ SEPN1 est située dans une région du réticulum endoplasmique en contact avec les mitochondries, appelées MAM pour « membranes associées aux mitochondries ». Les MAM sont importantes pour le passage du Ca^{2+} du réticulum endoplasmique à la mitochondrie. Les modèles de déplétion en SEPN1 présentent une altération à la fois de la régulation calcique entre le réticulum endoplasmique et les mitochondries et de la production d'ATP, c'est-à-dire l'énergie utilisable par la cellule.
▪ La piste des inhibiteurs du stress du réticulum endoplasmique pourrait représenter une voie de traitement pour ces myopathies liées à SELENON.
Zito, E. et al. Cells. 2021.

La sélénoprotéine N

▪ Codée par le gène *SELENON* (précédemment *SEPN1*), la sélénoprotéine N est une glycoprotéine située à la membrane du réticulum endo- et sarcoplasmique. Elle y interagit directement avec une protéine appelée SERCA1 dont le rôle consiste à recapter le calcium à l'intérieur du réticulum sarcoplasmique à la fin de la contraction musculaire.
▪ La sélénoprotéine N protège SERCA1 du stress oxydatif, lequel entraine une diminution de l'activité de recaptage du calcium.

DMC liée à *CHKB* – cytosol

Caractérisation de l'atteinte cardiaque chez la souris

▪ Les mutations homozygotes touchant le gène *CHKB* causent une dystrophie musculaire congénitale qui inclut un retard de développement moteur, une hypotonie néonatale et une déficience intellectuelle sans malformation cérébrale. Chez certains patients, la maladie est associée à une cardiomyopathie dilatée, le muscle du ventricule s'affaiblit et la cavité cardiaque se dilate, ce qui peut causer une insuffisance cardiaque. Les mécanismes à l'origine de ces manifestations cardiaques n'ont pas encore été bien caractérisés.

▪ Des chercheurs de l'université Dalhousie au Canada ont cherché à mieux expliquer ce phénotype cardiaque à l'aide de souris présentant une mutation dans le gène *CHKB*. Ils notent qu'en plus de l'hypertrophie cardiaque, les souris modèles présentent des arythmies (troubles du rythme cardiaque) s'il leur est donné de l'isoprotérénol, un stimulant cardiaque. Ces épisodes semblent être dus à l'augmentation dans le cœur du lipide arythmogène acylcarnitine indicatif d'un défaut fonctionnel des mitochondries.
▪ Les souris montrent également une baisse du peptide atrial natriurétique (ANP), une hormone produite par le cœur le protégeant de l'insuffisance cardiaque.
▪ Cette étude est la première à rapporter un phénotype de cardiomyopathie, de défauts fonctionnels cardiaques et de prédispositions à l'arythmie dans le cas de mutations dans le gène *CHKB*. Les résultats montrent que la souris modèle déficiente en *CHKB* est appropriée pour étudier les défauts cardiaques présents chez les patients atteints de DMC liée à *CHKB*.
Tavasoli, M. et al. J Biol Chem. 2022.

*Les **mitochondries** sont les centrales énergétiques de la cellule. Grâce à leur chaîne respiratoire, elles fournissent l'énergie utilisée par la cellule. Le nombre de mitochondrie au sein d'une cellule est variable - il est fonction des besoins de la cellule en énergie - allant de quelques centaines à près d'un million. Une fibre musculaire, très demandeuse en énergie, contient plusieurs milliers de mitochondries.*

De nouveaux cas de DMC mégaconiale

La dystrophie musculaire congénitale mégaconiale est une forme très rare de DMC. Seulement 35 cas (dont un français) ont été décrits dans le monde depuis 1998, année de la première description.
Elle est due à des anomalies du gène *CHKB*, lequel code une protéine qui permet la synthèse d'un composant lipidique de la membrane des mitochondries. La biopsie musculaire montre des mitochondries géantes (d'où le nom de mégaconiale) qui semblent essayer de contrebalancer la perte de mitochondries anormales détruites par la cellule.

▪ Une équipe indienne rapporte, en mars 2021, la description de cinq nouveaux cas de dystrophie musculaire congénitale mégaconiale issus de quatre familles différentes. Le diagnostic a été fait grâce aux techniques de séquençage de nouvelle génération (ou NGS pour *Next Generation Sequencing*) au sein d'une cohorte de 73 cas de DMC, par la mise en évidence d'anomalies du gène *CHKB*.
Les enfants, âgés de 5 à 12 ans, présentaient des troubles du spectre autistique modérés à sévères, un degré variable de faiblesse musculaire proximale s'aggravant lentement, une hypotonie et un déficit intellectuel. Aucun d'entre eux n'avait d'atteinte cardiaque. Seule l'une d'entre eux avait acquis la propreté, et présentait, par ailleurs, une sécheresse importante de la peau (ichtyose) généralisée. Les biopsies musculaires réalisées chez deux enfants montraient la présence de mitochondries géantes en périphérie des fibres musculaires.
Bardhan, M. et al. J Hum Genet. 2021.

*
* *

▪ 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