

SAVOIR &
COMPRENDRE

AVANCÉES
DE LA
RECHERCHE



AVANCÉES dans les myopathies distales

- > *myopathies GNE*
- > *myopathie à inclusions héréditaire (hIBM)*
 - > *myopathie distale à vacuoles bordées*
 - > *myopathie épargnant le quadriceps*
 - > *myopathie de Miyoshi*
 - > *myopathie de Nonaka*
 - > *myopathie de Laing*
 - > *myopathie distale de type Udd*
 - > *myopathie de Welander*
- > *myopathie distale avec faiblesse des cordes vocales et du pharynx*

Les myopathies distales sont des maladies rares, d'origine génétique.

Elles touchent principalement les muscles des extrémités des membres (avant-bras et mains, jambes et pieds).

Les manifestations de la maladie sont très variables allant d'une simple fatigabilité jusqu'à des formes entraînant la perte de la marche.

Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2021, présente l'actualité de l'année écoulée concernant la recherche dans les myopathies distales : colloques internationaux, études ou essais cliniques en cours, publications scientifiques et médicales...

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

WEB www.afm-telethon.fr > Concerné par la maladie > Myopathie distale



Sommaire

Rédaction

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

Validation

▪ Dr. Gorka Fernández-Eulate
Centre de Référence des
maladies neuromusculaires
Nord/Est/Île-de-France,
Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
▪ Dr. Tanya Stojkovic, Institut
de Myologie, Hôpital Pitié-
Salpêtrière, Paris.

Que sont les myopathies distales ?	3
Des formes différentes qui se distinguent par leur âge d'apparition et leurs manifestations.....	3
Des maladies d'origine génétique.....	3
Des perturbations au niveau des cellules musculaires.....	5
Des évènements médico-scientifiques	7
Le réseau clinique français fortement mobilisé.....	7
Va-C-Nemus, une étude sur la Covid et la vaccination dans les maladies neuromusculaires.....	7
Congrès et ateliers de travail.....	7
De nombreuses publications scientifiques	8
Mieux connaître les myopathies distales au niveau clinique et génétique.....	8
Étudier les mécanismes impliqués dans l'apparition de la maladie.....	8
Proposer et évaluer des pistes de traitements en laboratoire, puis à l'hôpital dans le cadre d'essais cliniques.....	9
Dans la myopathie distale de Miyoshi (DYSF)	10
Des études descriptives.....	10
Des bases de données.....	10
L'étude COS 2.....	11
Une atteinte qui peut varier au sein d'une même famille.....	12
Les particularités des formes débutant après 30 ans.....	12
Une activité physique modérée.....	13
Un essai de thérapie génique.....	13
La translecture des codons stop par l'ataluren.....	13
Des pistes pharmacologiques à l'étude.....	14
Dans la myopathie GNE	16
Des études descriptives.....	16
Registre GNEM-DMP.....	16
L'IRM pour évaluer l'atteinte musculaire.....	16
D'autres atteintes rares possibles.....	18
De rares conséquences sur la grossesse.....	18
Rôle de la protéine GNE.....	18
Le ManNAc à l'essai.....	20
Dans la myopathie distale liée à VCP	22
Le registre <i>Cure VCP disease</i>	22
Une piste thérapeutique à confirmer.....	22
Dans la myopathie distale de Laing (MYH7)	24
Dans la myopathie distale liée à ADSSL1	25
Dans la myopathie distale de Udd (TTN)	25
Une protéine du sarcomère.....	26
Dans la myopathie liée à ANO5	28
Un rôle dans la réparation de la membrane des cellules musculaires....	28
Dans la myopathie distale liée à la desmine	29
Dans la myopathie distale liée à la cavéoline 3	29

*

* *



Que sont les myopathies distales ?

Les myopathies distales représentent un ensemble très divers et complexe de maladies rares du muscle. Elles touchent principalement les muscles des extrémités des membres (avant-bras et mains, jambes et pieds) qui deviennent progressivement moins forts et moins volumineux. Avec le temps, l'atteinte musculaire peut s'étendre à l'ensemble des muscles des membres.

Les manifestations de la maladie sont très variables allant d'une simple fatigabilité (pour courir, sauter, écrire...), des difficultés pour marcher (pied tombant, instabilité) jusqu'à des formes entraînant la perte de la marche.

D'autres muscles peuvent être atteints : muscle cardiaque, muscles des cordes vocales...

Des formes différentes qui se distinguent par leur âge d'apparition et leurs manifestations

- Certaines formes débutent chez l'adulte jeune (myopathie de Miyoshi, desminopathie,...), voire dans l'enfance (myopathie de Laing) ; d'autres se manifestent seulement après l'âge de 40 ans (myopathie de Welander, myopathie de Udd...).
- Si la plupart des myopathies distales sont d'évolution lente, voire très lente (comme la myopathie de Welander pour laquelle l'atteinte musculaire reste dans près de la moitié des cas limitée à la zone située entre les doigts et les coudes), certaines formes peuvent s'aggraver plus rapidement (desminopathie, dysferlinopathie).
- Une atteinte cardiaque est fréquente dans les desminopathies, la myopathie de Laing et certaines titinopathies. Sa gravité potentielle en l'absence de traitement rend nécessaires un suivi et une prise en charge attentifs.
- Les muscles utilisés pour avaler et parler sont affaiblis dans certaines formes (comme la myopathie distale avec faiblesse des cordes vocales et du pharynx) entraînant des fausses-routes, une voix rauque...

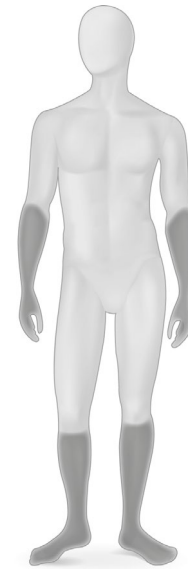
Des maladies d'origine génétique

- Les myopathies distales sont génétiquement déterminées. Elles peuvent affecter plusieurs membres d'une même famille, en se transmettant sur le mode autosomique dominant ou récessif. Il n'est pas rare non plus qu'un seul membre de la famille soit affecté, compliquant le diagnostic génétique.
 - Une trentaine de gènes différents ont déjà été impliqués dans des myopathies distales, d'autres restent à découvrir.
- Un article de synthèse publié fin 2020 par l'équipe de Bjarne Udd, à l'origine de la mise en évidence de plusieurs formes de myopathies distales, fait le point sur les différentes formes de myopathies distales recensées dans la littérature médicale.

Panorama of the distal myopathies.

Savarese M, Sarparanta J, Vihola A, Jonson PH, Johari M, Rusanen S, Hackman P, Udd B. *Acta Myol.* 2020 Dec

Atteinte musculaire distale



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

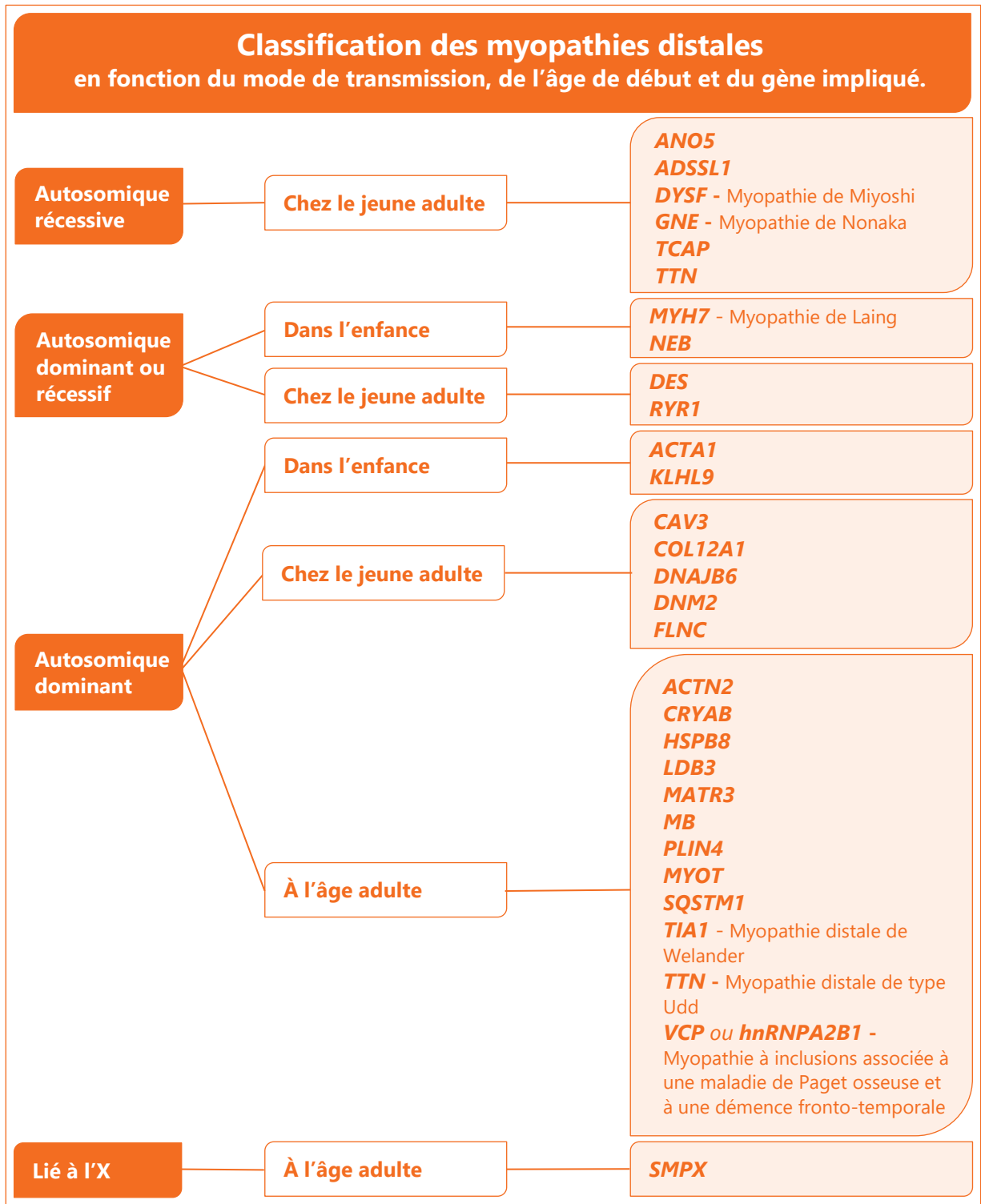
» Le système musculaire squelettique.
Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

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.

Une maladie héréditaire est dite :

- **récessive** lorsque les deux copies du gène de la personne malade (celle reçue de son père et celle reçue de sa mère) sont touchées par une anomalie. La maladie, conséquence de l'anomalie génétique, ne se manifeste, dans ce cas-là, que lorsque les deux copies du gène sont altérées.

- **dominante** lorsqu'une seule copie du gène de la personne malade est touchée par l'anomalie. La maladie, conséquence de l'anomalie sur l'une des deux copies du gène, se manifeste même si l'autre copie du gène n'est pas altérée.



Le saviez-vous ?

À chaque forme, son nom de famille

Les premières myopathies distales décrites ont été appelées du nom du médecin qui les a identifiées : myopathie de Welander en 1951, myopathie de Miyoshi en 1967, myopathie de Nonaka en 1981, myopathie de type Udd en 1992, myopathie de Laing en 1995...

À partir des années 90, les progrès de la génétique ont permis d'identifier les gènes impliqués dans les différentes formes.

- En 2021, des anomalies sur un gène du chromosome X (un des deux chromosomes sexuels) ont été identifiées pour la première fois dans une



nouvelle forme de myopathie distale, découverte grâce à une collaboration internationale impliquant l'Institut de Myologie.

Décrite dans 5 pays chez 10 personnes, dont 2 frères, cette myopathie se manifeste chez les hommes à l'âge adulte (après l'âge de 30-40 ans) d'abord par une faiblesse et une fonte musculaires des avant-bras et du bas des jambes. Après plusieurs dizaines d'années, l'atteinte musculaire peut progresser vers les autres muscles des membres. Le cœur est préservé. Cette myopathie est due au gène *SMPX*.

Missense mutations in small muscle protein X-linked (SMPX) cause distal myopathy with protein inclusions

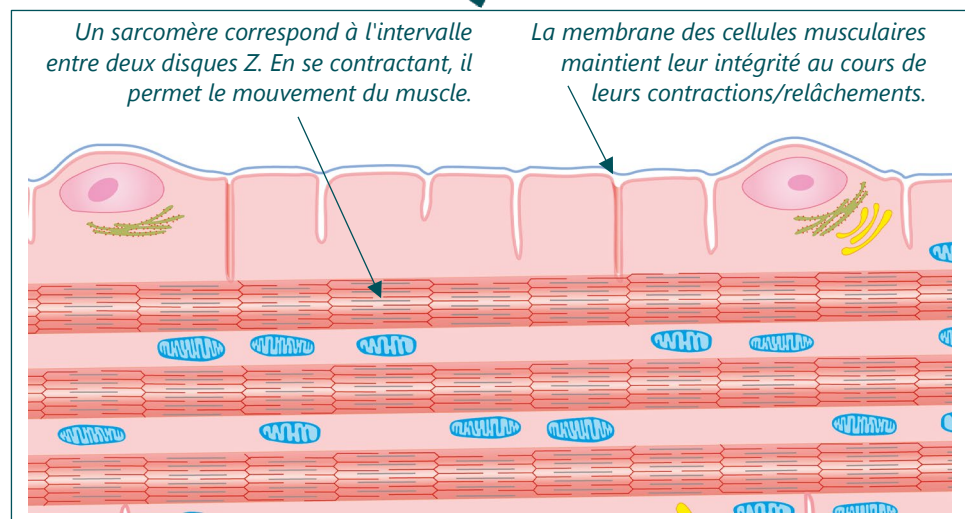
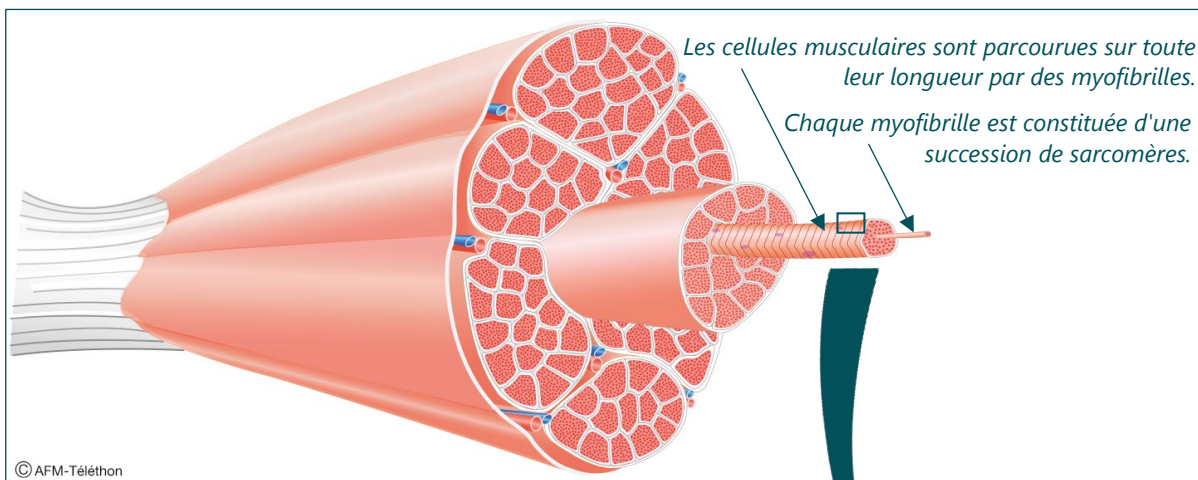
Johari M, Sarparanta J, Vihola A et al
Acta Neuropathol. 2021 Mai

Les myopathies congénitales sont des maladies musculaires. Certaines se manifestent dès la naissance, d'autres plus tardivement. Il en existe de plusieurs sortes, selon le mode de transmission et l'anomalie impliquée dans l'apparition de la maladie.

Les myopathies des ceintures se manifestent par une perte progressive de la force des muscles du bassin (ceinture pelvienne) et des muscles des épaules (ceinture scapulaire). Les difficultés engendrées par la maladie et leurs évolutions peuvent être très variables allant de formes caractérisées par une fatigabilité importante à des formes entraînant la perte de la marche.

Des gènes impliqués dans d'autres maladies du muscle.
Par exemple, le gène de la titine (TTN) est également en cause dans une forme rare de myopathie des ceintures, une myopathie héréditaire avec insuffisance respiratoire précoce, une myopathie congénitale ; les gènes de la dysferline (DYSF) et de l'anoctamine 5 (ANO5) dans des formes de myopathies des ceintures ; les gènes de la desmine (DES) et de l'alpha-B-cristalline (CRYAB) sont impliqués dans des formes de myopathies myofibrillaires...
▪ Des anomalies au niveau de ces gènes entraînent une atteinte musculaire qui peut se manifester de différentes manières : plus précocement dans les myopathies congénitales, commençant au niveau des muscles des épaules et des hanches dans les myopathies des ceintures...

Des perturbations au niveau des cellules musculaires





Le **stress oxydant** correspond à une situation où la cellule ne contrôle plus la présence excessive de molécules toxiques, issues principalement de la respiration cellulaire, les radicaux libres. Ils peuvent endommager les cellules et l'ADN.

Les anomalies génétiques impliquées dans l'apparition d'une myopathie distale perturbent le bon fonctionnement des muscles.

▪ Un nombre important de protéines impliquées dans les myopathies distales interviennent dans le fonctionnement de la fibre musculaire, principalement, pour :

- permettre à la fibre musculaire de se contracter et de se relâcher (protéines du sarcomère).
- participer à la solidité des fibres musculaires, en particulier au niveau de leur membrane, qui subit des contraintes mécaniques importantes lors des contractions. Celle-ci doit être consolidée et réparée en cas de lésions.
- protéger la cellule en cas de stress (accumulation de protéines endommagées, stress oxydant...).

Rôles des protéines impliquées dans les myopathies distales

Contracter et étirer la fibre musculaire :

- Actinine alpha2 (*ACTN2*)
- Alpha-actine squelettique (*ACTA1*)
- Chaîne lourde de la myosine (*MYH7*)
- Desmine (*DES*)
- Filamine C (*FLNC*)
- LDB3 (*LDB3*)
- Myotiline (*MYOT*)
- Nébuline (*NEB*)
- Téléthonine (*TCAP*)
- Titine (*TTN*)

Protéger la cellule en cas de stress :

- Alpha-B cristalline (*CRYAB*)
- DNAJB6 (*DNAJB6*)
- HSPB1 (*HSPB1*)
- HSPB8 (*HSPB8*)
- Sequestosome 1 (*SQSTM1*)
- TIA1 (*TIA1*)
- VCP (*VCP*)

Consolider ou réparer la membrane des cellules musculaires :

- Anoctamine 5 (*ANO5*)
- Cavéoline 3 (*CAV3*)
- Dysferline (*DYSF*)

Autres fonctions diverses

- Collagène XII (*COL12A1*)
- Dynamine 2 (*DNM2*)
- Enzyme GNE (*GNE*)
- Isoenzyme musculaire de l'adénylosuccinate synthase (*ADSSL1*)
- KLHL9 (*KLHL9*)
- Matrine 3 (*MATR3*)
- Myoglobine (*MB*)
- Périlipine 4 (*PLIN4*)
- Récepteur de la ryanodine 1 (*RYR1*)
- SMPX (*SMPX*)

- Parfois, la fonction de la protéine mutée n'est pas en cause : les anomalies génétiques la rendent toxique pour le muscle, qui travaille moins bien et se dégrade petit-à-petit.



Des événements médico-scientifiques

Si la pandémie de Covid-19 a impacté la recherche dans les myopathies distales au début de l'année 2020, depuis, les équipes ont progressivement pu reprendre leurs travaux, les congrès ont pu être maintenus en passant au format numérique et les études cliniques en cours continuent.

Le réseau clinique français fortement mobilisé

- Depuis le début de la pandémie, la filière des maladies rares neuromusculaires Filnemus mène, avec le concours de l'AFM-Téléthon, un suivi national des cas de Covid-19 parmi les personnes atteintes de maladies neuromusculaires. En mai 2021, 172 malades atteints d'une maladie neuromusculaire ayant eu la Covid-19 ont été recensés.

- Toujours avec le concours de l'AFM-Téléthon, Filnemus a lancé durant l'été 2020 une première enquête pour mesurer l'impact du confinement sur l'état de santé, la qualité de vie, la vie sociale et familiale des personnes malades adultes (1 351 répondants).

Une seconde enquête a été initiée au premier trimestre 2021 afin d'évaluer le vécu des enfants et adolescents suivis par la filière et notamment l'impact de la pandémie sur leur prise en charge et leur scolarité.

Va-C-Nemus, une étude sur la Covid et la vaccination dans les maladies neuromusculaires

- Mi-mars 2021, le CHU de Bordeaux a déployé l'étude nationale Va-C-Nemus, coordonnée par Filnemus, afin de mieux connaître les effets de la Covid-19 et de ses vaccins chez les malades neuromusculaires. Toute personne atteinte de maladie neuromusculaire, âgée de 18 ans ou plus, vaccinée ou non, peut répondre en ligne à cette enquête.

Un mois après sa création, l'Observatoire Va-C-Nemus comptait déjà plus de 780 inscrits. Ils étaient 60% à avoir choisi de se faire vacciner contre la Covid-19 (vaccin Pfizer, Moderna ou AstraZeneca). Parmi eux, 56% n'avaient alors signalé aucun effet secondaire, selon des résultats préliminaires annoncés lors d'une visioconférence organisée par l'AFM-Téléthon mi-avril 2021.

Les autres (44% des vaccinés) n'avaient fait état d'aucun effet secondaire grave. Les seuls effets déclarés étaient bénins, le plus souvent des douleurs au point d'injection, de la fatigue, des maux de tête ou encore des frissons.

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

WEB <https://www.afm-telethon.fr/actualites/covid-19-vaccination-revoir-conference-replay-140812>

Congrès et ateliers de travail

- La thématique des myopathies distales est régulièrement abordée dans les congrès consacrés aux maladies neuromusculaires, comme le congrès annuel international de la *World Muscle Society*. Ces congrès sont l'occasion pour les chercheurs et cliniciens spécialistes des myopathies distales d'échanger sur l'avancement de leurs projets de recherche et de mettre en place de nouvelles collaborations.

- Un atelier de travail (ou workshop) organisé par l'*European Neuromuscular Centre* (ENMC) et consacré à la prise en charge des myopathies liées à la dysferline (dysferlinopathies, la myopathie distale de Miyoshi en fait partie) est prévu en 2022, avec la participation du Pr V. Straub (Angleterre), Dr A.

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 (centres de références et centres de compétences, laboratoires de diagnostic, équipes de recherche, associations de personnes concernées...). 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

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

WEB www.enmc.org/



Mayhew (Angleterre), Dr T. Stojkovic (France), Dr L. Bello (Angleterre) et Dr Gorka Fernández-Eulate.

De nombreuses publications scientifiques

C'est par des articles publiés dans des revues spécialisées que les chercheurs travaillant sur les myopathies distales diffusent à la communauté scientifique et médicale leurs travaux et les conclusions ou hypothèses qu'ils peuvent en tirer. Le nombre de publications enregistrées chaque année sur les myopathies distales témoignent d'un effort de recherche soutenu et continu.

Mieux connaître les myopathies distales au niveau clinique et génétique.

Les études cliniques observationnelles et les bases de données qui décrivent les maladies sont essentielles pour préciser la démarche diagnostique, améliorer la prise en charge et envisager des futurs essais cliniques. Elles sont d'autant plus importantes que les myopathies distales constituent un ensemble de maladies divers et complexe tant au niveau génétique que clinique.

Ces outils de recherche clinique colligent des données sur :

- la localisation des muscles atteints, notamment grâce aux données de l'imagerie musculaire ;
- le type de lésions observées sur la biopsie musculaire ;
- les manifestations de la maladie et leur variabilité dans une même famille et entre familles non apparentées ;
- les paramètres de surveillance de l'évolutivité de l'atteinte musculaire, indispensables pour les essais cliniques ;
- les résultats du diagnostic génétique (quel est le gène en cause ? quelle(s) anomalie(s) porte-t-il ?) et les corrélations avec les signes cliniques (études génotype-phénotype) ...

L'imagerie musculaire est

l'ensemble des techniques d'imagerie médicale appliquée à l'étude du muscle, comme le scanner musculaire, l'échographie musculaire (ultrasonographie) ou encore l'imagerie par résonance magnétique (IRM musculaire).

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.

Deux types d'études cliniques observationnelles :

- les **études transversales**, qui décrivent comment la maladie se manifeste dans un groupe de malades à un moment donné,
- des **études longitudinales**, qui décrivent l'évolution de la maladie au cours du temps (protocole d'histoire naturelle par exemple).

Les **bases de données** 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.

En général, dans les myopathies distales, les études sont réalisées sur un ensemble de personnes qui présentent des anomalies dans un même gène et ne portent pas uniquement sur des myopathies distales. Plusieurs formes différentes de myopathies peuvent être incluses dans une même étude.

Étudier les mécanismes impliqués dans l'apparition de la maladie.

Connaître les mécanismes en jeu dans l'apparition d'une myopathie distale permet d'identifier des cibles thérapeutiques potentielles intéressantes pour le développement de candidat-médicaments, surtout s'il s'agit de mécanismes communs à plusieurs formes de la maladie.



Proposer et évaluer des pistes de traitements en laboratoire, puis à l'hôpital dans le cadre d'essais cliniques.

Plusieurs molécules ont été testées dans des modèles de myopathies distales. Ces recherches en laboratoire sont nécessaires avant d'envisager évaluer un candidat-médicament chez l'être humain dans le cadre d'un essai clinique. Elles permettent d'évaluer l'intérêt thérapeutique du candidat-médicament, mais aussi sa non-dangerosité.

Le saviez-vous ?

Les 4 phases d'un essai clinique

Le candidat médicament est évalué chez l'être humain, 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

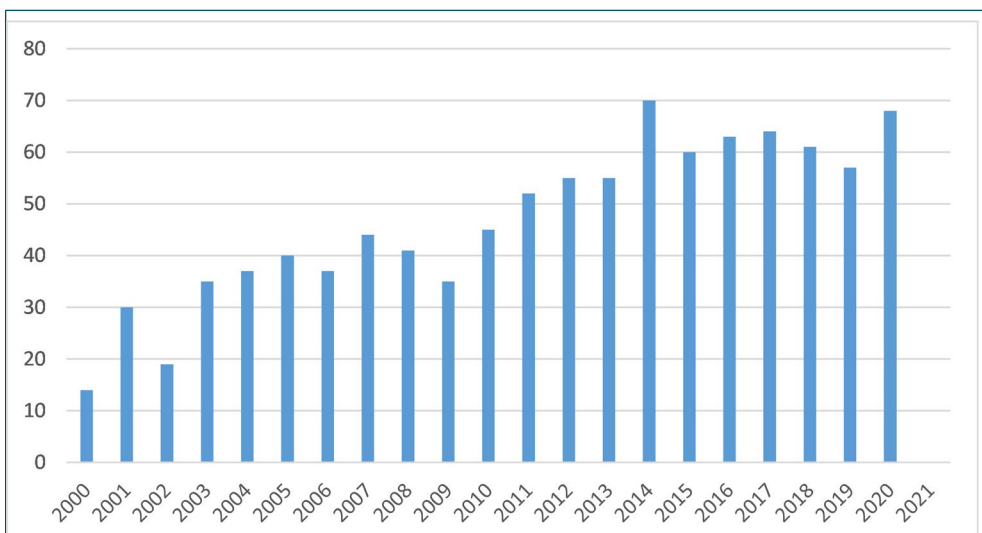
Menée sur un groupe homogène de volontaires atteints de la maladie, la phase II étudie l'innocuité et l'efficacité du produit et va déterminer la dose optimale à utiliser.

• 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.



Nombre de publications médico-scientifiques sur les myopathies distales chaque année depuis 2000 dans Pubmed.

Pubmed est la base bibliographique de référence dans le domaine de la médecine et de la biologie.



Dans la myopathie distale de Miyoshi (DYSF)

Décrite pour la première fois en 1967, la myopathie distale de Miyoshi commence à l'âge adulte par des douleurs et une faiblesse musculaire, d'abord au niveau des mollets puis progressant très lentement vers les autres muscles des jambes puis des bras.



Les dysferlinopathies

Dans les années 90, grâce aux progrès de la génétique, il a été montré que la myopathie de Miyoshi et la myopathie des ceintures 2B (depuis renommée myopathie des ceintures R2, ou LGMD R2) sont dues au même gène, celui de la dysferline *DYSF* (identifié en 1998).

Les deux myopathies se présentent initialement de façon différente, avec une atteinte, pour l'une, des muscles distaux et pour l'autre des muscles proximaux. Néanmoins, après des années d'évolution, leurs manifestations sont superposables.

- Un consortium international de myologues a conclu, dans un article paru en janvier 2021, que la myopathie distale de Miyoshi et la myopathie des ceintures R2 constituent une seule myopathie tant sur le plan génétique que clinique.

À partir des données cliniques, biologiques et d'imagerie musculaire de 114 personnes atteintes de LGMD R2 et 54 de myopathie distale de Miyoshi, recueillies dans le cadre de l'étude *Jain COS*, le consortium a montré qu'il n'y avait pas de différence significative quant à la localisation proximale ou distale de l'atteinte musculaire entre ces deux formes de dysferlinopathie.

Les différences concernent plutôt la répartition géographique des malades : ceux atteints de myopathie distale de Miyoshi sont plus fréquemment retrouvés au Japon, alors que ceux atteints d'une LGMD R2 se trouvent plutôt en Europe ou aux États-Unis.

Tant pour la prise en charge que pour la participation à de futurs essais cliniques et l'accès aux futurs traitements, les deux myopathies doivent être considérées comme une seule maladie, une dysferlinopathie.

Miyoshi myopathy and limb girdle muscular dystrophy R2 are the same disease

Moore U, Gordish H, Diaz-Manera J *et al.*
Neuromuscul Disord. 2021 (Avr)

Des études descriptives

Des bases de données

- La banque de données UMD-DYSF, soutenue par la *Jain Foundation*, a pour but de fournir des informations actualisées sur les anomalies du gène *DYSF* et de recueillir les données moléculaires et cliniques des personnes présentant une anomalie dans ce gène.

L'étude Jain COS est une étude internationale qui a suivi 150 personnes atteintes de dysferlinopathie pendant 3 ans, entre 2012 et 2018. Plusieurs analyses de cette étude ont été publiées dans la presse médicale enrichissant considérablement les connaissances médicales et génétiques sur cette maladie.

La **Jain Foundation** est une association américaine à but non lucratif dont la mission principale est d'accélérer le développement d'un traitement dans les dysferlinopathies (LGMD2B et dystrophie musculaire de Miyoshi). Elle finance et dirige des programmes de recherche scientifique, finance des études ou des essais cliniques, informe et soutient les familles...

WEB www.jain-foundation.org/

Banque de données UMD-DYSF



International



Créée en 2002



Recrutement en cours



Le saviez-vous ?

Variant génétique ou anomalie pathogène ?

En analysant la séquence d'un gène, il est fréquent de trouver des variations, appelées « variants génétiques ». Ils ne sont pas pour autant tous pathologiques. Certaines variations sont sans conséquence pour l'organisme, alors que d'autres suffisent à entraîner l'apparition d'une maladie génétique (on parle alors plutôt d'anomalies génétiques). Elles sont qualifiées de « pathogènes ».

Des généticiens français, soutenus par l'AFM-Téléthon, ont passé en revue toutes les anomalies du gène *DYSF* détectées dans leur laboratoire de diagnostic génétique depuis 2001. En se basant sur les recommandations actuelles, ils ont montré que sur 176 anomalies génétiques différentes, 17 devaient être ré-évaluées. Si la majorité des anomalies génétiques étaient et sont restées classées comme pathogènes, 2 d'entre elles sont considérées comme bénignes. Il reste encore 15 anomalies pour lesquelles les généticiens ne peuvent pas conclure.

Les auteurs insistent sur la nécessité de partager ces informations dans des bases de données accessibles à la communauté scientifique et médicale et de les mettre à jour au fur et à mesure des avancées des connaissances.

Retrospective analysis and reclassification of *DYSF* variants in a large French series of dysferlinopathy patients

Charnay T, Blanck V, Cerino M *et al.*
Genet Med. 2021 (Aout)

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

Base de données internationale pour les dysferlinopathies



À l'étranger



Créée en 2013



Recrutement en cours

WEB <https://dysferlinregistry.jain-foundation.org/>

L'étude COS 2

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



Des outils essentiels pour les essais cliniques


Il est important de disposer d'examen d'évaluation simples et fiables, qui permettent de mettre en évidence un effet bénéfique d'un candidat médicament sur un nombre restreint de malades (les dysferlinopathies sont des maladies rares) et sur une période limitée, en général autour d'un an (la maladie évolue lentement).

Le recrutement des participants a démarré en 2021. En France, un centre investigateur est ouvert à l'Institut de Myologie (Paris). Tous les 6 mois, une




série d'examens médicaux est réalisée pour suivre l'évolution de la maladie. L'essai se déroule aussi au Brésil, au Danemark, en Espagne, aux États-Unis, en Italie, au Japon et au Royaume-Uni.


Étude COS2




**En France
et à l'étranger**




**200 participants (18
ans et plus)**



Recrutement en cours



2 ans de suivi



Démarrage en 2021

<https://www.jain-foundation.org/>

WEB www.afm-telethon.fr/dysferlinopathies-etude-cos2-140832

Une atteinte qui peut varier au sein d'une même famille

Deux publications ont montré qu'il est possible, parmi les membres d'une famille, que certains présentent une atteinte distale et d'autres une atteinte proximo-distale (intermédiaire entre la forme des ceintures et la forme distale).

Cette variabilité suggère que d'autres éléments interviennent dans l'apparition d'une atteinte musculaire, en plus des anomalies du gène *DYSF* (facteurs environnementaux, génétiques...).

[Dysferlinopathy in a cohort of Chinese patients: clinical features, mutation spectrum, and imaging findings](#)

Qi-Fu Guo, Zhi-Xian Ye, Liang-Liang Qiu et al.
Chin Med J (Engl). 2021 (Fév)

[Novel splicing dysferlin mutation causing myopathy with intra-familial heterogeneity.](#)

Rekik S, Sakka S, Romdhane SB et al.
Mol Biol Rep. 2020 (Aout).

Les particularités des formes débutant après 30 ans

Une étude rétrospective a porté sur les données médicales et biologiques de personnes atteintes de dysferlinopathie issues des Centres neuromusculaires français ou recueillies dans le cadre de l'étude internationale Jain COS (*Clinical Outcome Study of Dysferlinopathy*, étude qui a précédé l'étude COS2).

- Elle a retrouvé 48 patients ayant eu un début tardif de la maladie, c'est-à-dire après l'âge de 30 ans. La majorité d'entre eux présentaient des manifestations d'une forme des ceintures.
- Comparativement à un groupe de personnes ayant présenté des premiers signes de dysferlinopathie avant l'âge de 30 ans, les auteurs notent une fréquence plus élevée de manifestations atypiques (les personnes ont le dos courbé, penché vers l'avant –camptocormie–), une biopsie moins dystrophique et une moindre évolutivité (la perte de la marche est plus rare et survient plus tardivement après le début des symptômes).

[Deep phenotyping of an international series of patients with late onset dysferlinopathy](#)

Fernández-Eulate G, Querin G, Moore U, Behin A et al.
Eur J Neurol. 2021 (Juin)



Une activité physique modérée

Des chercheurs ont analysé les données recueillies dans l'étude d'histoire naturelle des dysferlinopathies *Jain COS* chez 160 adultes atteints de dysferlinopathie.

- Les données d'imagerie par résonance magnétique (IRM) des muscles du bassin et des membres inférieurs ont montré une dégénérescence musculaire aggravée chez les personnes ayant pratiqué une activité sportive intensive entre l'âge de 10 et 18 ans. Les auteurs recommandent donc d'éviter la pratique sportive intensive chez les personnes atteintes de dysferlinopathies, y compris chez celles qui sont diagnostiquées avant que les premiers signes de la maladie n'apparaissent.

Intensive Teenage Activity Is Associated With Greater Muscle Hyperintensity on T1W Magnetic Resonance Imaging in Adults With Dysferlinopathy

Moore U, Jacobs M, Fernandez-Torron R *et al.*
Front Neurol. 2020 (Déc).

Le saviez-vous ?

Gérer ses efforts musculaires en pratique

L'activité physique regroupe toutes les activités musculaires au cours de votre journée : à la maison, au travail, dans les transports et pendant vos loisirs (marcher, monter des escaliers, faire ses courses, faire le ménage, faire du sport...). Privilégiez les activités qui ont du sens pour votre épanouissement personnel et réduisez au maximum les efforts musculaires inutiles. Des aides techniques peuvent vous aider à accomplir des gestes quotidiens qui sont devenus trop fatigants (par exemple pour la cuisine, pour l'écriture...).

Un essai de thérapie génique

Un essai de phase II est en cours qui vise à introduire, à l'aide d'un virus adéno-associé (AAV), le gène de la dysferline dans les cellules musculaires. Les résultats de l'essai n'ont pas encore été publiés.

Le virus adéno-associé (AAV pour adeno-associated virus) est un virus à ADN, qui peut infecter l'être humain. Toutefois, il ne provoque pas de maladie et n'entraîne qu'une réponse de défense immunitaire modérée. Une fois à l'intérieur des cellules, l'AAV exprime ses gènes (et ceux que l'on aurait introduit dans son génome). Il est utilisé en génie génétique comme vecteur pour la thérapie génique.

Essai de phase I




Aux États-Unis



2 participants (+ de 18 ans)



Données en cours d'analyse



2 ans de suivi



Mars 2016 – Juil. 2019

NCT02710500

Phase I
Tolérance

La translecture des codons stop par l'ataluren

Constatant que les mutations de type non-sens sur le gène *DYSF* sont les plus fréquentes dans la population coréenne (plus de la moitié des malades présentent au moins une anomalie génétique de ce type), des chercheurs ont évalué l'intérêt thérapeutique de l'ataluren, une molécule ciblant spécifiquement ces anomalies génétiques.

Une mutation non-sens est une anomalie génétique qui conduit à la formation d'un message d'arrêt de la synthèse de la protéine (codon stop) prématuré : la protéine formée est donc plus courte.



L'ataluren (ou Translarna®)

Cette molécule, développée par la société *PTC Therapeutics*, force le passage des codons stop prématurés pour permettre la production d'une protéine normale. On parle de translecture des codons stop.

Elle est aussi évaluée dans les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker pour restaurer la production d'une dystrophine fonctionnelle : les premiers résultats des essais cliniques lui ont permis de bénéficier d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle en Europe chez les patients âgés de 2 ans et plus, atteints de dystrophie musculaire de Duchenne, ambulants, ayant une anomalie de type non-sens du gène *DMD*.

- Administré par voie orale pendant 2 semaines à des souris atteintes de dysferlinopathie avec mutations non-sens du gène *DYSF*, l'ataluren a réduit leur atteinte musculaire et amélioré leurs capacités motrices.

Functional recovery of a novel knockin mouse model of dysferlinopathy by readthrough of nonsense mutation

Kyowon Seo, Eun Kyoung Kim, Jaehil Choi *et al.*
Mol Ther Methods Clin Dev. 2021 (Mai)

Des pistes pharmacologiques à l'étude

En parallèle de cet essai clinique, des recherches en laboratoires évaluent le potentiel de différentes molécules pharmacologiques.

Le saviez-vous ?

Quelle est la fonction de la dysferline ?

La dysferline intervient dans les mécanismes de réparation de la membrane de la fibre musculaire. Elle participe ainsi à réparer le muscle lorsqu'il est abîmé. En son absence, les cellules musculaires sont fragilisées et dégénèrent.

- Une supplémentation alimentaire pendant 10 semaines de N-acétylcystéine, un antioxydant, a entraîné une diminution des signes de stress oxydatif dans les muscles de la cuisse et du mollet d'une souris modèle de dysferlinopathies (souris *Bla/J*). Elle a aussi amélioré la force de préhension des souris, sans effet sur leur poids.

N-Acetylcysteine Reduces Skeletal Muscles Oxidative Stress and Improves Grip Strength in Dysferlin-Deficient Bla/J Mice.

García-Campos P, Báez-Matus X, Jara-Gutiérrez C *et al.*
Int J Mol Sci. 2020 (Juin)

- Une équipe américaine a montré que la galectine 1 améliore les capacités de réparation membranaire des fibres musculaires déficientes en dysferline, notamment en stabilisant de façon mécanique la membrane de la cellule musculaire.

De plus, un traitement d'une semaine par galectine 1 diminue les marqueurs de l'inflammation dans une souris déficiente en dysferline. Autant d'arguments pour les auteurs de ces travaux en faveur de l'intérêt potentiel de la galectine 1 dans le traitement des dysferlinopathies.

Treatment with galectin-1 improves myogenic potential and membrane repair in dysferlin-deficient models

Vallecillo-Zúniga ML, Rathgeber MF, Poulson PD *et al.*
PLoS One. 2020 (Sep)

Galectin-1 Improves Sarcolemma Repair and Decreases Inflammatory Response in LGMD2B Models

Van Ry PM, Vallecillo-Zúniga ML, Rathgeber MF *et al.*
Poster #40. MDA Clinical & Scientific Conference 2021

Le **stress oxydatif** correspond à une situation où la cellule ne contrôle plus la présence excessive de molécules toxiques : les radicaux libres.

Les radicaux libres sont issus de la transformation de l'oxygène qui est utilisé par les cellules pour leur fonctionnement, via les mitochondries (respiration cellulaire). Ils sont toxiques car ils oxydent d'autres molécules et endommagent la cellule.



- En traitant des cellules souches musculaires atteintes de dysferlinopathie par de la boldine, une équipe de chercheurs chiliens a restauré leur différenciation en muscle (et non en tissu graisseux).

Des souris atteintes de dysferlinopathie traitées pendant huit semaines par la boldine ont progressivement récupéré des performances motrices normales et ont vu leurs lésions musculaires s'améliorer.

Blockade of Hemichannels Normalizes the Differentiation Fate of Myoblasts and Features of Skeletal Muscles from Dysferlin-Deficient Mice

Cea LA, Fernández G, Arias-Bravo G *et al.*

Int J Mol Sci. 2020 (Aout).

La boldine est une substance extraite d'un arbre appelé boldo (Peumus boldus) d'origine chilienne, dont les feuilles sont utilisées en Amérique du Sud à des fins culinaires. Les feuilles de boldo ont des vertus diurétiques, hépatotoniques et sédatives. Elles entrent traditionnellement dans la composition des produits visant à aider la digestion.



Dans la myopathie GNE

La myopathie GNE (encore appelée myopathie de Nonaka, myopathie à inclusions héréditaire (hIBM), myopathie distale à vacuoles bordées ou myopathie épargnant le quadriceps) est une myopathie distale liée à des anomalies du gène *GNE* qui code une enzyme impliquée dans la synthèse de l'acide sialique.

Dans la myopathie GNE, cette enzyme est défectueuse : l'acide sialique est produit en quantité très insuffisante.


Des études descriptives

Registre GNEM-DMP


Créé par l'Alliance *TREAT-NMD* et le laboratoire *Ultragenyx Pharmaceuticals*, le registre international *GNEM-DMP* collecte des données médicales et sur la qualité de vie de toute personne atteinte de myopathie GNE.

Une étude d'histoire naturelle est en cours à partir du registre *GNEM-DMP*.

Étude de l'histoire naturelle de la myopathie GNE



**En France
et à l'étranger**



319 participants

Essai terminé, données en cours d'analyse

15 ans de suivi

Créé en 2013

NCT01784679

Un suivi pendant 3 ans de 87 participants vivants en France, en Bulgarie, au Canada, aux États-Unis et au Royaume-Uni montre un déclin lent et progressif de la force musculaire. Les outils de mesure utilisés, notamment un dynamomètre manuel et une échelle fonctionnelle de mesure d'activités motrices spécifique de la GNE (GNEM-FAS) s'avèrent suffisamment sensibles pour le suivi de cette maladie d'évolution lente ; ils pourront ainsi être utilisés dans de futurs essais cliniques dans la myopathie GNE.

Results from a 3-year Non-interventional, Observational Disease Monitoring Program in Adults with GNE Myopathy

H Lochmüller, A Behin, Ivailo Tournev *et al.*
J Neuromuscul Dis. 2021 (Janv).


L'IRM pour évaluer l'atteinte musculaire

• L'étude ClinBio-GNE est une étude d'histoire naturelle menée sur trois ans à l'Institut de Myologie (Paris) chez dix personnes atteintes de myopathie GNE. L'objectif est d'évaluer parmi différents examens lesquels peuvent être utilisés pour les essais cliniques : évaluation de la force musculaire, *Myotools*, distance parcourue en 6 minutes de marche, IRM pour quantifier le degré de remplacement des cellules musculaires abimées par des cellules graisseuses (infiltration graisseuse) ...


Les "**Myotools**" sont des instruments de mesure développés à l'Institut de Myologie (Paris), qui permettent de faire des mesures fonctionnelles (*MoviPlate*) et de mesurer la force musculaire (*MyoGrip*, *MyoPinch*) des membres supérieurs. Ils permettent de mesurer des niveaux de force très faibles et de détecter une perte ou un gain de force minime, ce qui les rend particulièrement adaptés à l'évaluation et au suivi des enfants et des adultes atteints de maladie neuromusculaire.




Étude ClinBio-GNE




En France




10 participants (18 à 65 ans)



Essai terminé, premiers résultats publiés



3 ans de suivi



Juil 2014 – Mai 2018

NCT02196909

L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM)
 Cet examen permet d'obtenir des images en coupe ou en volume d'un organe ou d'une région du corps humain. Elle permet de voir l'infiltration graisseuse anormale des muscles.
 Dans la myopathie GNE, celle-ci est visible au niveau des muscles des membres inférieurs, tout en épargnant relativement le quadriceps (le muscle situé en avant de la cuisse).
 L'IRM standard ne permet pas, cependant, de détecter précocement des modifications musculaires plus subtiles. C'est tout l'intérêt de l'IRM dite « quantitative » (qIRM) qui permet de mesurer les surfaces atteintes, les pourcentages de graisse, d'eau...

Les premiers résultats de l'étude ClinBio-GNE montre que l'IRM quantitative détecte des modifications musculaires même sur un an.
 Les auteurs suggèrent que les indices d'activité de la maladie (en IRM quantitative) pourraient servir de biomarqueurs de l'évolution de la myopathie GNE et aider à prédire la progression musculaire de la maladie.

Quantitative nuclear magnetic resonance imaging detects subclinical changes over 1 year in skeletal muscle of GNE myopathy

Gidaro T, Reyngoudt H, Le Louër J *et al.*
J Neurol. 2020 (Jan)

Relationship between markers of disease activity and progression in skeletal muscle of GNE myopathy patients using quantitative nuclear magnetic resonance imaging and 31 P nuclear magnetic resonance spectroscopy

Reyngoudt H, Marty B, Araújo ECA *et al.*
Quant Imaging Med Surg. 2020 (Juil)

- Une autre étude d'histoire naturelle est en cours aux États-Unis.

Étude prospective d'histoire naturelle



Aux États-Unis



125 participants (4 à 80 ans)



Recrutement en cours



Démarré en 2011

NCT01417533

Après avoir réalisé des IRM chez 31 patients atteints de myopathie GNE, les chercheurs confirment eux aussi que les résultats de cet examen sont de

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



bons biomarqueurs pour évaluer l'étendue et le retentissement de l'atteinte musculaire dans la myopathie GNE.

Skeletal muscle magnetic resonance biomarkers in GNE myopathy

Chia-Ying Liu, Jianhua Yao, William C Kovacs et al
Neurology. 2020 (Nov)

D'autres atteintes rares possibles

- Une équipe indienne a décrit l'atteinte musculaire chez 65 personnes atteintes de myopathie GNE. Elle a montré que l'atteinte musculaire est modérée et que, dans leur cohorte, des muscles proximaux (au niveau des hanches) sont précocement atteints.

Early and Consistent Pattern of Proximal Weakness In GNE Myopathy

Satish V Khadiolkar, Amit D Chaudhar, Madhu B Singla et al.
Muscle Nerve. 2020 (Nov)

- Une publication franco-italienne décrit 3 patients chez qui les anomalies du gène *GNE* ont entraîné une neuropathie motrice se manifestant, comme la myopathie GNE, par une faiblesse musculaire au niveau des jambes.



Les nerfs périphériques moteurs

Ils transmettent l'ordre de se contracter du cerveau jusqu'aux muscles. Ils sont nécessaires aux mouvements. Lorsqu'ils sont atteints, les muscles sont moins sollicités, ils ont tendance à perdre de leur force et diminuer de volume.

Les auteurs suggèrent que le retentissement sur les nerfs moteurs des anomalies GNE est sous-estimé et influe sur l'évolution de la maladie.

Motor axonal neuropathy associated with GNE mutations

Nicolae Greco, Luisa Villa, Michele Cavalli et al.
Muscle Nerve. 2020 (Oct)

De rares conséquences sur la grossesse

Une équipe japonaise a envoyé un questionnaire à 120 femmes atteintes de myopathie GNE inscrites dans le registre national. Quarante-quatre femmes ayant eu au moins une grossesse ont répondu, permettant de documenter 81 grossesses.

Il n'y a pas eu d'aggravation de la maladie ou de complications obstétricales ni pour les mères ni pour leurs enfants dans la grande majorité des cas, malgré une menace de fausse-couche légèrement plus élevée chez les femmes dont la maladie s'était déjà déclarée au moment de la grossesse.

Pregnancy in GNE myopathy patients: a nationwide repository survey in Japan

Wakako Yoshioka, Naoyuki Miyasaka, Ryo Okubo et al.
Orphanet J Rare Dis, 2020 (Sep)

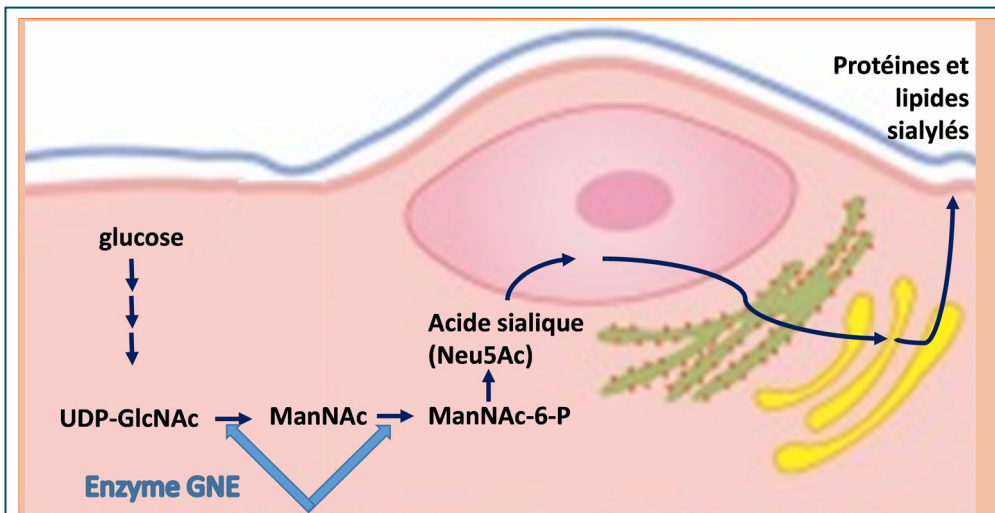
Rôle de la protéine GNE

La fonction de l'enzyme GNE est bien connue : elle participe à un ensemble de réactions chimiques permettant aux cellules de fabriquer de l'acide sialique à partir du glucose. Pourtant, les conséquences des anomalies du gène *GNE* sur les cellules musculaires et leur fonctionnement sont encore mal connus.



L'acide sialique

L'acide sialique est un dérivé du glucose (c'est un sucre) qui peut être accroché à la surface de certaines protéines et de certains lipides, c'est ce que les scientifiques appellent la sialylation. Il existe de nombreux protéines et lipides sialylés qui exercent des fonctions variées dans les cellules.



La fabrication de l'acide sialique

L'acide sialique est fabriqué à partir d'un sucre, en plusieurs étapes qui se déroulent dans le cytoplasme des cellules. Il est ensuite transporté à l'intérieur du noyau (où il est activé) et gagne enfin l'appareil de Golgi où il est ajouté à des protéines ou lipides en cours de fabrication et destinés à la surface (membrane) des cellules.

Alors que l'enzyme GNE est présente dans la plupart des tissus du corps humain, ses anomalies n'ont de conséquences qu'au niveau de certains muscles.

- Des chercheurs ont comparé le niveau de sialylation dans des cellules musculaires provenant de 3 personnes atteintes de myopathie GNE et dans celles de 3 personnes indemnes de la maladie. S'ils ont pu mettre en évidence quelques variations d'une personne à l'autre, ils n'ont pas identifié de perturbations de la sialylation qui seraient caractéristiques des personnes atteintes de myopathie GNE.

Les auteurs suggèrent qu'en plus de son rôle dans la synthèse de l'acide sialique, l'enzyme GNE possède une autre fonction qui serait à l'origine de l'atteinte des cellules musculaires.

[The glycomic sialylation profile of GNE Myopathy muscle cells does not point to consistent hyposialylation of individual glycoconjugates.](#)

Sela I, Goss V, Becker-Cohen M, Dell A *et al.*
Neuromuscul Disord. 2020 (Aout)

- Une seconde équipe a analysé l'ensemble des gènes impliqués dans le métabolisme de l'acide sialique (depuis sa synthèse jusqu'à sa dégradation) dans différentes populations de cellules, dont des cellules musculaires saines et des cellules musculaires prélevées chez des personnes atteintes de myopathie GNE.

Ces gènes sont exprimés en très petite quantité dans les cellules musculaires, ce qui pourrait expliquer que les conséquences d'anomalies sur le gène GNE s'y fassent particulièrement ressentir. De plus, les chercheurs ont mis en évidence certaines interactions spécifiques aux cellules musculaires (avec les gènes *ANLN*, *MYO16* et *PRAMEF25*), qui pourraient donc être impliquées dans l'atteinte des muscles.

[Tissue specific expression of sialic acid metabolic pathway: role in GNE myopathy](#)

Kapila Awasthi, Alok Srivastava, Sudha Bhattacharya *et al.*
J Muscle Res Cell Motil. 2020 (Oct)



Le ManNAc à l'essai

Une approche thérapeutique consiste à utiliser un précurseur de l'acide sialique, le ManNAc (ou N-acétyl-D-mannosamine) pour compenser la perte de l'activité de l'enzyme GNE et restaurer un bon niveau de fabrication de l'acide sialique.

Phase I Tolérance

- Un traitement par le ManNAc a rétabli une production d'acide sialique normale dans le rein et les muscles de souris modèles de myopathie GNE.
- Afin de s'assurer que la molécule est bien tolérée et efficace dans la myopathie GNE, le ManNAc a fait l'objet de plusieurs essais cliniques.
- Le premier essai chez l'homme du ManNAc, un essai de phase I, randomisé, en double aveugle, contre placebo, a été réalisé aux États-Unis chez 22 personnes atteintes de myopathie GNE, âgées de 18 à 70 ans. Au cours de cet essai d'une durée de 8 mois et mené par le *National Human Genome Research Institute*, les participants ont reçu par voie orale, en dose unique, soit 3g, 6g ou 10g de ManNAc, soit le placebo.

Les doses de 3 et 6g de ManNAc ont été bien tolérées par les participants (la dose de 10g a provoqué des diarrhées ou des nausées).


L'étude du devenir dans l'organisme (pharmacocinétique) du ManNAc a mis en évidence une absorption rapide du produit. L'administration de ManNAc a entraîné une augmentation significative de la quantité d'acide sialique dans le sang.

Les auteurs concluent que la dose de 6g serait la dose optimale à utiliser dans de futurs essais cliniques.


- Fort de ces résultats, le *National Human Genome Research Institute* a conduit, entre 2015 et 2018, un essai de phase II du ManNac chez 12 participants aux États-Unis (NCT02346461).

Phase II Effet/Dose


Essai de phase II




Aux États-Unis




12 participants (18 à 65 ans)



Essai terminé, données en cours d'analyse



30 mois de suivi



Janv. 2015 – Nov. 2018

NCT02346461

Ses résultats ont été publiés en juillet 2021. Si le produit peut entraîner une gêne gastro-intestinale, il est globalement bien toléré et n'entraîne aucun effet secondaire grave (jusqu'à 2,5 ans après le début du traitement pour les premiers patients traités).

Au bout de 3 mois, la quantité d'acide sialique présente dans le sang est augmentée.

Après un an de traitement, les médecins ont pu mettre en évidence un ralentissement de la progression de l'atteinte musculaire, lequel s'est confirmé après 18 mois de traitement.

[Safety and efficacy of N-acetylmannosamine \(ManNAc\) in patients with GNE myopathy: an open-label phase 2 study.](#)

Carrillo, N., Malicdan, M.C., Leoyklang, P. et al.
Genet Med 2021 (Juil)



- Une autre analyse, uniquement pharmacocinétique, a été publiée en mars 2021. Utilisant les données des essais de phase I et II, elle modélise le lien entre la quantité de ManNAc apportée et la production d'acide sialique par l'organisme.


Population Pharmacokinetic Model of N-acetylmannosamine (ManNAc) and N-acetylneuraminic acid (Neu5Ac) in Subjects with GNE Myopathy

Scott Van Wart, Donald E Mager, Cindy J Bednasz *et al.*


Drugs R D . 2021 (Avr)

- Ces deux publications fournissent des données et outils nécessaires pour mettre en place un nouvel essai clinique de plus grande ampleur et contre placebo du ManNAc. Un essai, promu par la compagnie pharmaceutique *Leadiant Biosciences* est en préparation aux États-Unis


Essai MAGiNE




Aux États-Unis




51 participants (18 à 70 ans)



Essai en préparation



2 ans de suivi



Aout 2021 – Aout 2024

NCT04231266

Phase II
Effet/Dose



Dans la myopathie distale liée à VCP

La myopathie distale liée au gène *VCP*, ou myopathie à inclusions associée à une maladie de Paget osseuse et à une démence fronto-temporale, est due à des anomalies du gène *VCP*.

Le registre *Cure VCP disease*

- L'association *Cure VCP disease* a créé en 2018 un registre dédié à cette maladie. L'objectif est d'aider les chercheurs à identifier d'éventuels participants pour les essais cliniques.

Registre *Cure-VCP disease*



À l'étranger



Créée en 2018



70 participants inclus,
recrutement en cours

WEB <https://www.curevcp.org/patient-registry>

Une première analyse des données du registre a été publiée en septembre 2020. Sur les 59 personnes ayant répondu à un questionnaire :

- 90% sont atteints d'une myopathie à inclusions se manifestant à l'âge adulte (vers 40 ans)
- 29% sont atteints d'une maladie osseuse de Paget et 14% d'une démence fronto-temporale, d'apparition plus tardive (entre 45 et 55 ans en moyenne).

La majorité des participants (59%) a répondu avoir une qualité de vie bonne voire excellente même s'ils ressentent une gêne pour certains gestes du quotidien comme monter des escaliers, se relever de la position assise, avaler...

À l'occasion du premier congrès de l'association *Cure VCP disease*, 22 participants atteints de myopathie liée à *VCP* ont été examinés afin de décrire la répartition de l'atteinte musculaire : elle est distale et/ou proximale et prédomine au niveau des jambes, même si les bras ou le visage peuvent aussi être atteints.

Phenotypic diversity in an international *Cure VCP Disease* registry

Chiseko Ikenaga, Andrew R Findlay, Michelle Seiffert *et al.*
Orphanet J Rare Dis. 2020 (Sep)

Une piste thérapeutique à confirmer

La protéine *VCP* (ou *valosin-containing protein*) est impliquée dans la myopathie à inclusions associée à une maladie de Paget osseuse et à une démence fronto-temporale. Elle intervient dans la dégradation de protéines par le protéasome.

- Les céramides sont des lipides présents dans les cellules qui participeraient aux mécanismes pathologiques dans la myopathie liée à *VCP*.

Le **protéasome** est un complexe enzymatique responsable de la dégradation des protéines mal repliées, dénaturées ou obsolètes pour la cellule.

**Les céramides sont-ils toxiques pour le muscle ?**

Les recherches ont montré que les céramides sont augmentés dans les muscles de souris atteintes de myopathie liée à VCP. Les chercheurs ont fait l'hypothèse qu'ils sont toxiques pour les muscles atteints de dysferlinopathie. Un régime alimentaire visant à diminuer la quantité de céramides (régime enrichi en lipides) atténue l'atteinte musculaire et prolonge la survie des souris atteintes de la maladie. Cela renforce l'idée que les céramides sont impliqués dans les mécanismes pathologiques en cause dans la myopathie liée à VCP.

Sur des cellules musculaires modèles de myopathie liée à VCP, des chercheurs ont montré :

- qu'en augmentant la production de céramides, cela augmente les perturbations cellulaires,
- qu'en diminuant la quantité de céramides avec des inhibiteurs de leur production, les perturbations cellulaires sont améliorées.

Trois inhibiteurs différents ont été testés, avec les mêmes bénéfices : L-cyclosérine, myriocin et ARN14494.

Ceramide contributes to pathogenesis and may be targeted for therapy in VCP inclusion body myopathy

Lan Weiss Kwang-Mook Jung , Angele Nalbandian *et al.*
Hum Mol Genet. 2021 (Jan).



Dans la myopathie distale de Laing (MYH7)

La myopathie distale de Laing est due à des anomalies au niveau du gène *MYH7*. Ce gène code une chaîne lourde de la myosine, une protéine essentielle à la contraction musculaire. Chaque myosine est constituée de 2 chaînes lourdes.

- Longtemps considérée comme extrêmement rare (seuls quelques familles atteintes étaient connues dans le monde), de nouveaux cas sont régulièrement identifiés grâce à l'utilisation des techniques de séquençage de nouvelle génération et la maladie est de mieux en mieux décrite.

La myopathie de Laing a été initialement caractérisée par une faiblesse des muscles extenseurs des orteils (« gros orteil tombant ») et des chevilles (tendance à trébucher) commençant dans l'enfance et s'étendant lentement aux extenseurs des doigts et aux muscles fléchisseurs de la nuque.

- Dans un article publié en novembre 2020, des chercheurs espagnols rapportent une étude en imagerie musculaire chez 42 personnes atteintes de myopathie liée au gène *MYH7* appartenant à treize familles. Les auteurs confirment l'atteinte préférentielle des muscles de l'avant de la jambe (jambier antérieur, long extenseur du gros orteil, extenseur commun des orteils). Dans 12% des cas, elle constitue la seule atteinte musculaire.

D'autres groupes musculaires, comme les petits muscles des pieds, ou, plus rarement, les muscles des mollets, des cuisses, des hanches ou du dos, peuvent être atteints.

Le suivi des examens d'imagerie successifs a également permis d'établir une histoire naturelle de la maladie ce qui pourrait s'avérer utile dans le cadre de futurs essais.

A study of the phenotypic variability and disease progression in Laing myopathy through the evaluation of muscle imaging

N Muelas, M Frassetto, F Más-Estellés *et al.*
Eur J Neurol. 2020 (Nov).

- Trois autres publications portant sur un total de 18 personnes atteintes de myopathie liée à *MYH7* montrent qu'une atteinte respiratoire ou cardiaque est possible et nécessite une surveillance adaptée.

Laing Myopathy: Report of 4 New Families With Novel MYH7 Mutations, Double Mutations, and Severe Phenotype

Catherine E Alessi, Qian Wu, Charles H Whitaker *et al.*
J Clin Neuromuscul Dis. 2020 (Sep)

Clinical features and genotypes of Laing distal myopathy in a group of Chinese patients, with in-frame deletions of MYH7 as common mutations

Meng Yu, Ying Zhu, Yuanyuan Lu *et al.*
Orphanet J Rare Dis. 2020 (Dec)

MYH7 - related disorders in two Bulgarian families: novel variants in the same region associated with different clinical manifestation and disease penetrance

Slavena Ateina, Tihomir Todorov, Ales Maver *et al.*
Neuromuscular Disorders 2021 (juil)

Les **techniques de séquençage de nouvelle génération** permettent de rechercher de nouveaux gènes ou d'identifier de nouvelles anomalies génétiques dans des gènes connus. Elles sont plus rapides et plus précises que les techniques standard.



Dans la myopathie distale liée à ADSSL1

La myopathie distale liée à ADSSL1 a été décrite pour la première fois en 2016 dans des familles coréennes.

L'ADSSL1 est une enzyme spécifique du muscle squelettique où elle est fortement exprimée. Elle participe à la production d'ATP (adénosine triphosphate), une molécule qui fournit l'énergie nécessaire à la contraction musculaire en permettant la synthèse d'un précurseur de l'ATP, l'adénosine monophosphate (AMP).

- En avril 2020, un article a présenté pour la première fois des cas non coréens (d'origine turque et indienne) et montré qu'une atteinte musculaire proximale est aussi possible.

Expanding the disease phenotype of ADSSL1-associated myopathy in non-Korean patients.

Mroczek M, Durmus H, Bijarnia-Mahay S *et al.*
Neuromuscul Disord. 2020 (Fév)

- Une équipe japonaise s'est intéressée à la prévalence et au phénotype de cette pathologie au Japon. Son analyse des informations recueillies entre janvier 1978 et mars 2019 dans la base de données du Centre National de Neurologie et de Psychiatrie de Tokyo a retrouvé 63 personnes (appartenant à 59 familles) présentant des anomalies du gène ADSSL1. Celles-ci sont facilement fatigables et avaient manifesté dès l'enfance des difficultés pour courir. Les premiers signes importants de la maladie (difficultés pour monter des escaliers ou se relever) sont apparus vers l'âge de 24 ans en moyenne. La grande majorité des personnes peut marcher sans aide.

Plus de la moitié (33/63) présente un déficit proximal et un déficit distal équivalents ; un tiers (21/63) a un déficit distal prédominant et seuls 9 personnes ont un déficit proximal plus important que le déficit distal.

Parmi les autres atteintes possibles, les auteurs citent une faiblesse des muscles du visage et du cou, des difficultés pour avaler ou mâcher, une atteinte respiratoire pouvant nécessiter dans quelques cas une assistance respiratoire ou, plus rarement, une atteinte cardiaque.

ADSSL1 myopathy is the most common nemaline myopathy in Japan with variable clinical features.

Saito Y, Nishikawa A, Iida A *et al.*
Neurology. 2020 (Juil)

Dans la myopathie distale de Udd (TTN)

Décrite au début des années 1990, la myopathie distale de Udd débute généralement après 40 ans. La faiblesse musculaire est limitée aux muscles des jambes (pieds tombants gênant la marche) et progresse peu et lentement.

Avec les progrès des techniques de séquençage de l'ADN, le gène de la titine TTN, en cause dans la myopathie de Udd, a aussi été impliquée dans d'autres formes de myopathies, en particulier des formes débutant à la naissance (titinopathie congénitale).

*La **prévalence** est une estimation statistique du nombre de personnes atteintes par une maladie dans une population donnée, correspondant au nombre total d'enfants ou adultes concernés à un moment donné et sur un territoire.*

*Le **phénotype** est l'ensemble des caractéristiques physiques d'un individu (couleur des cheveux, des yeux ou manifestation d'une maladie...).*

*Le **séquençage de l'ADN** permet d'identifier les variations dans certains gènes, des « variants génétiques », lesquels peuvent ensuite être reliés ou non à l'apparition d'une maladie génétique, notamment par comparaison avec des variations génétiques (variants) connues.*



Le saviez-vous ?

Récessif ou dominant ?

Il existe aussi une forme de titinopathie distale plus sévère que la myopathie de type Udd et commençant à l'adolescence. Elle se transmet sur le mode récessif : les 2 exemplaires du gène *TTN* sont mutés.

La myopathie de Udd quant à elle se transmet sur le mode dominant : un seul exemplaire du gène *TTN* est muté.

- Le consortium international dédié aux titinopathies a compilé les données cliniques et biologiques de 123 personnes porteuses d'anomalies du gène *TTN* dont 100 avaient déjà été publiées.

La moitié des cas concernait des nouveau-nés (manque de tonus musculaire ou retard des acquisitions motrices). Leurs mutations étaient présentes tout au long du gène *TTN*.

- Les autres cas présentaient une myopathie distale ou une insuffisance respiratoire au premier plan (comme dans le syndrome HMERF pour *Hereditary Myopathy with Early Respiratory Failure*). Dans ces dernières formes, la plupart des mutations étaient retrouvées vers la fin du gène *TTN* (dans les derniers exons).

- Ces corrélations génotype-phénotype, aussi imparfaites soient-elles, sont utiles à une meilleure connaissance des titinopathies.

Genotype-phenotype correlations in recessive titinopathies

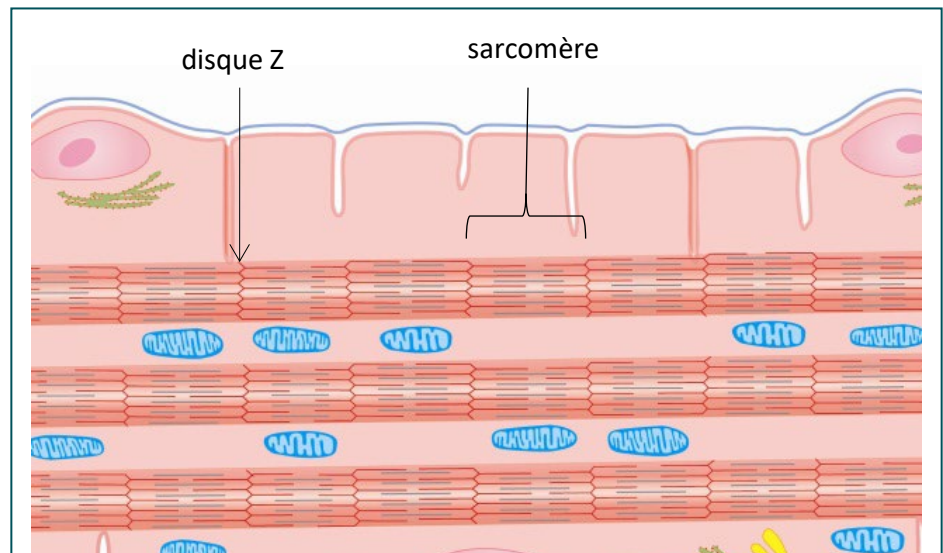
Savarese M, Vihola A, Oates E *et al.*

Genet Med. 2020 (Déc)

Une protéine du sarcomère

Le sarcomère est la structure responsable de la contraction musculaire. La répétition des sarcomères dessine, tout le long de la myofibrille, une striation régulière, visible au microscope.

La **myofibrille** est la structure à l'intérieur de la cellule musculaire responsable de sa contraction. Localisée dans le cytoplasme, elle parcourt la cellule sur toute sa longueur. Lors de la contraction musculaire, les filaments qui la constituent, coulissent les uns par rapport aux autres et la cellule se raccourcit.



La contraction des sarcomères

Un sarcomère est constitué de myofilaments qui peuvent en glissant les uns le long des autres contracter ou étirer la taille de celui-ci. Il en résulte la contraction des myofibrilles et celle de la cellule musculaire.

La titine est une protéine élastique de très grande taille sur laquelle s'accrochent plusieurs protéines du muscle. Elle joue un rôle important lors



de la mise en place des sarcomères et maintient, avec les protéines qui lui sont associées, l'architecture des myofibrilles à l'intérieur des muscles. Les anomalies du gène de la titine sont impliquées dans plusieurs maladies différentes du muscle et du cœur, notamment une forme de myopathie distale (myopathie de Udd) et une forme de dystrophie musculaire des ceintures (LGMD R10).

Le saviez-vous ?

Une géante structurante : la titine

La titine est une protéine clé de l'unité de contraction élémentaire du muscle, le sarcomère : elle en régule l'élasticité.

- Elle constitue l'armature essentielle de l'appareil contractile de la fibre musculaire et interagit avec de nombreuses autres protéines du sarcomère.
- Découverte il y a presque 50 ans et nommée « connectine », c'est la plus grosse protéine humaine connue.
- Cependant, sa taille (38 000 acides aminés, codés par la plus grande séquence codante connue dans la nature : plus de 100kb décryptées en 2001) a rendu difficile l'étude directe du gène *TTN*.

- Des chercheurs suédois et allemands ont démontré dans un modèle de souris que l'absence ou le déficit en titine entraîne un désassemblage du sarcomère, une déformation du disque Z, une perte de force et une perte préférentielle des filaments épais de myosine.

Maintenance of sarcomeric integrity in adult muscle cells crucially depends on Z-disc anchored titin

Swist S, Unger A, Li Y *et al.*
Nat Commun. 2020 (Sep).



La créatine phosphokinase (CPK ou créatine kinase, CK) est une enzyme musculaire qui joue un rôle dans la production d'énergie directement utilisable par les cellules. Abondamment présente dans les cellules musculaires, elle est libérée dans la circulation sanguine en cas d'atteinte musculaire. Son dosage dans le sang est utile au diagnostic de certaines myopathies.

Dans la myopathie liée à ANO5

La myopathie distale liée à ANO5 commence chez le jeune adulte (entre 20 et 40 ans) par des difficultés pour marcher (tendance à marcher sur la pointe des pieds) ou pour pratiquer un sport.

Le gène ANO5 est aussi impliqué dans une myopathie des ceintures (LGMD R12). Il code l'anoctamine 5, dont le rôle est encore très mal connu (elle jouerait un rôle dans la réparation des membranes des cellules musculaires).

- Une équipe franco-mexicaine rapporte les observations de cinq personnes porteuses d'anomalies du gène ANO5 appartenant à quatre familles différentes.

Parmi elles, seule une personne était atteinte d'une myopathie distale et deux présentaient une myopathie des ceintures (atteinte proximale).

Deux personnes avaient une force musculaire normale mais présentaient des perturbations du bilan sanguin évocatrices d'une atteinte musculaire (augmentation des CPK) associés ou non à des douleurs musculaires (myalgies).

Phenotypic Spectrum of Myopathies with Recessive Anoctamin-5 Mutations

Vázquez J, Lefevre C, Escobar RE et al.

J Neuromuscul Dis. 2020;7(4):443-451.

Un rôle dans la réparation de la membrane des cellules musculaires

Le saviez-vous ?

Les premières étapes de la réparation de la membrane

Le muscle sain a de solides mécanismes pour réparer une déchirure de la membrane plasmique (sarcolemme) grâce aux interactions coordonnées de diverses protéines, lipides, organites et petites molécules.

- L'une des réponses les plus rapides à une lésion membranaire est l'accumulation au niveau de la lésion de différentes annexines. Les annexines sont des protéines dont le rôle dans la réparation membranaire de divers types de cellule est bien établi.
- L'augmentation du calcium intracellulaire due à la lésion de la membrane provoque la liaison de l'annexine A2 à la dysferline entraînant ainsi une accumulation de dysferline et de vésicules contenant de la dysferline sur le site de la lésion.
- De même, l'anoctamine 5 apparaît rapidement au niveau de la membrane plasmique de fibres musculaires endommagées.

- Des biologistes américains ont étudié les mécanismes du défaut de réparation membranaire en cas de déficit en anoctamine 5.

Ils ont découvert que l'absence d'anoctamine 5 désorganise le transport des annexines sur le site lésionnel, ce qui, en bouleversant l'architecture du « bouchon de réparation » constitué par les annexines, altère le processus d'autoréparation des cellules musculaires.

ANO5 ensures trafficking of annexins in wounded myofibers

Foltz SJ, Cui YY, Choo HJ, Hartzell HC.

J Cell Biol. 2021 (Mar)

- Une équipe franco-américaine a montré que l'anoctamine 5 intervient aussi au niveau du réticulum endoplasmique pour réguler les flux de calcium.

Endoplasmic reticulum maintains ion homeostasis required for plasma membrane repair

Chandra G, Sreetama SC, Mázala DAG, Charton K, VanderMeulen JH, Richard I, Jaiswal JK.



J Cell Biol. 2021 (Mai).

Coping with the calcium overload caused by cell injury: ER to the rescue

Chandra G, Mázala DAG, Jaiswal JK.

Cell Stress. 2021 (Avr).

▪ Selon sa localisation au niveau de la membrane cellulaire (où elle contribue à la formation du bouchon de réparation) ou au niveau du réticulum endoplasmique (où elle régule l'entrée du calcium), l'anoctamine 5 ne jouerait pas les mêmes rôles, mais les deux contribueraient à une réparation de la membrane cellulaire efficace.

ANOS in membrane repair – Status: "It's complicated"

Gerke V, Rescher U.

Cell Calcium. 2021 Apr 27;97:102415.

Dans la myopathie distale liée à la desmine

La desmine est une protéine filamenteuse (elle fait partie des « filaments intermédiaires ») spécifique du muscle qui relie les disques Z aux noyaux et à la membrane des cellules musculaires. Elle joue un rôle pour préserver l'intégrité des cellules musculaires en réponse au stress mécanique.

Elle est impliquée dans une forme de myopathie myofibrillaire distale ainsi que dans des maladies du muscle cardiaque.

▪ Une équipe allemande a montré que la desmine intervient aussi au niveau de la structure et du fonctionnement des jonctions neuromusculaires.

Lack of Desmin in Mice Causes Structural and Functional Disorders of Neuromuscular Junctions

Nane Eiber, Franziska Fröb, Mirjam Schowalter *et al.*

Front Mol Neurosci. 2020 (Oct).

▪ Des chercheurs américains ont mis au point un nouveau modèle animal (rat) pour étudier les mécanismes en cause dans les desminopathies, identifier et tester d'éventuelles pistes thérapeutiques.

Generation of desminopathy in rats using CRISPR-Cas9

Henning T Langer, Agata A Mossakowski, Brandon J Willis *et al.*

J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2020 (Sep)

Dans la myopathie distale liée à la cavéoline 3

La cavéoline 3 est une protéine de la membrane spécifique des cellules musculaires. En cause dans des myopathies, dont une forme de myopathie distale, son mauvais fonctionnement est aussi associé au diabète, au cancer et à des maladies cardiovasculaires, d'où de nombreuses recherches sur son fonctionnement.

▪ Une revue de la littérature fait le point sur les rôles de la cavéoline 3 dans les cellules musculaires : elle intervient dans l'endocytose et l'exocytose, mécanismes par lesquels la cellule peut absorber du contenu de l'extérieur ou rejeter du contenu vers l'extérieur ; elle est aussi impliquée dans plusieurs voies de signalisation, prend part au développement et à la réparation des fibres musculaires, à la régulation des mitochondries...

A Role for Caveolin-3 in the Pathogenesis of Muscular Dystrophies

Bhola Shankar Pradhan, Tomasz J Prószyński

Int J Mol Sci. 2020 (Nov)

La jonction neuromusculaire est la zone de communication entre le nerf par qui le signal de contraction (influx nerveux) arrive et le muscle qui se contracte sous l'impulsion de l'influx nerveux.

Les voies de signalisation cellulaire permettent de transmettre un message à l'intérieur d'une cellule pour moduler son activité (croissance, division, différenciation, mort...). Le message peut provenir d'autres cellules de l'organisme ou de l'environnement extérieur. Son arrivée au niveau d'un récepteur de la cellule déclenche une cascade de réactions qui va modifier le comportement de la cellule.



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

WEB www.afm-telathon.fr > Voir toutes les actus > Maladies