

JUIN 2024

SAVOIR &
COMPRENDRE

AVANCÉES
DE LA
RECHERCHE



Avancées 2024 dans les dystrophies musculaires congénitales



Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2024, présente les actualités de la recherche de ces 12 derniers mois concernant les dystrophies musculaires congénitales : essais ou études cliniques en cours, publications scientifiques et médicales...

AFM-TÉLÉTHON
INNOVER POUR GUÉRIR





Sommaire

Rédaction

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

Validation

▪ Dr. J. Andoni Urtizbera,
Institut de Myologie, Paris
▪ Nathalie Loux
Direction des Opérations et de
l'Innovation Scientifiques de
l'AFM-Téléthon, Evry

Les dystrophies musculaires congénitales.....	4
4 faits marquants de ces 12 derniers mois	6
Une étude d'histoire naturelle de la DMC-LAMA2 en France.....	6
Un nouveau gène en cause dans les DMC.....	6
Collagénopathies : des pistes thérapeutiques à l'étude	6
Les DMC sont de mieux en mieux connues.....	6
Des rendez-vous médico-scientifiques dans les DMC.....	7
Conférence médico-scientifique de la MDA 2024	7
Réunion du réseau français des pathologies de l'enveloppe nucléaire.....	7
Réunions du consortium DMC-LAMA2.....	7
Conférence 2023 de l'Iowa Wellstone sur les dystroglycanopathies.....	8
Études observationnelles.....	8
Qu'est-ce qu'une étude observationnelle ?	8
Les registres de patients DMC	8
Registre CMDIR	9
Global FKRP Registry.....	9
Registre REMUDY	10
OPALE : l'observatoire des laminopathies et émerinopathies	10
Global Registry for COL6-related dystrophies.....	11
Registre SWISS-Reg-NMD	11
Études cliniques dans plusieurs DMC	13
Fonction respiratoire dans les DMC liées à <i>SEPN1</i> et <i>LAMA2</i>	13
Fragilité osseuse dans les DMC liées à <i>SEPN1</i> et <i>LAMA2</i>	13
Histoire naturelle de patients néerlandais.....	13
Critères d'évaluations dans les DMC liées à <i>SEPN1</i> et <i>LAMA2</i>	14
Caractérisation clinique des dystroglycanopathies.....	14
Histoire naturelle dans les DMC liées à <i>COL6</i> et à <i>LAMA2</i>	15
DMC liée à <i>COL6</i> – matrice extracellulaire	15
Évolution du niveau d'expression du collagène VI.....	15
Évolution clinique de la myopathie de Bethlem.....	15
DMC liée à <i>LAMA2</i> – matrice extracellulaire.....	16
Lancement d'une nouvelle étude d'histoire naturelle en France.....	16
Les atteintes cérébrales et musculaires sont-elles corrélées ?.....	17
Atteinte nerveuse dans la mérosinopathie.....	17
Dérégulation de l'autophagie dans la DMC 1A.....	17
DMC liée à <i>FKRP</i> – dystroglycanopathie.....	18
Phénotype et génotype de patients indiens.....	18
DMC liée à <i>LMNA</i> – enveloppe nucléaire	18
Modulateurs d'expression clinique des laminopathies	18
DMC liée à <i>TRIP4</i> – enveloppe nucléaire.....	19
Extension de l'éventail phénotypique des myopathies liées à <i>TRIP4</i>	19
DMC liée à <i>CHKB</i> – cytosol	19
Caractérisation de patients iraniens.....	19
DMC liée à <i>GGPS1</i> – cytosol	19
Un nouveau patient identifié	19
DMC liée à <i>INPP5K</i> – cytosol/réticulum endoplasmique	20
<i>INPPK5</i> et développement cérébral.....	20
DMC liée à <i>SNUPN</i> – cytosol/noyau.....	20
Une nouvelle forme de DMC	20



Recherche fondamentale et préclinique	21
Qu'est-ce que la recherche fondamentale et préclinique ?.....	21
DMC liée à <i>COL6</i> – matrice extracellulaire.....	21
CRISPR ou siRNA : « éteindre » l'allèle pathologique dominant	21
Spermidine : la nutraceutique à l'étude	22
DMC liée à <i>LAMA2</i> – matrice extracellulaire.....	23
LAMA1 comme compensateur du déficit en LAMA2	23
DMC liée à <i>SEPN1</i> – réticulum endoplasmique	24
L'AUDC : une piste thérapeutique possible.....	24





Les dystrophies musculaires congénitales

DMC

Survenant dès la naissance ou dans les premiers mois de vie, les dystrophies musculaires congénitales (DMC) regroupent des maladies rares très diverses caractérisées par une faiblesse progressive des muscles du tronc et des membres, avec parfois des atteintes d'autres organes (cœur, cerveau, yeux...).

Principaux symptômes

-  **Atteinte des muscles** qui manquent de tonus (hypotonie) responsable des difficultés motrices et fréquemment associée à des difficultés respiratoires et/ou pour s'alimenter.
-  **Déformations orthopédiques** telles qu'un raccourcissement des muscles et de leurs tendons (rétractions musculo-tendineuses à l'origine de déformations squelettiques).
-  **Ces symptômes sont variables** d'une forme de DMC à l'autre, voire d'une personne à l'autre, même à l'intérieur d'une même famille.

Prise en charge



- Traiter les différents symptômes, notamment orthopédique,
 -  avec une **prise en charge pluridisciplinaire** dans les Centres de références ou de compétence.
- Prévenir les éventuelles complications**, en particulier au
 -  niveau des muscles, des articulations, de l'appareil respiratoire, du cœur et du tube digestif.
-  **Améliorer la qualité de vie.**

Diagnostic

Diagnostic clinique



Examen clinique par le médecin : caractériser et quantifier le déficit musculaire



Diagnostic génétique

A partir d'une prise de sang, plus rarement à partir d'un échantillon de muscle : définir le gène en cause

En chiffres



0,6 à 0,9 personnes atteintes de DMC sur 100 000



52 articles scientifiques publiés entre mai 2023 et mai 2024 (PubMed®)



8 études cliniques dont **2** en France (ClinicalTrials.gov au 31/05/24)



À quoi sont-elles dues ?

- Plus de 30 gènes codant des protéines nécessaires au bon fonctionnement de la fibre musculaire.
- Un mode de transmission **autosomique récessive** dans l'immense majorité des cas.
- Selon les gènes ou protéines impliqués, on distingue à ce jour **six groupes de DMC**.

DMC liées à des anomalies de la matrice extracellulaire

Nom	Gène
DMC de type Ullrich (UCMD)	COL6A1, A2, A3
DMC avec déficit en mérosine (DMC 1A)	LAMA2
DMC liée à COL12A1	COL12A1
DMC liée à ITGA7	TGA7
DMC liée à ITGA9	ITGA9

DMC liées à des anomalies du trafic membranaire

DMC liée à TRAPPC11	TRAPPC11
DMC liée à TRAPPC2L	TRAPPC2L
DMC liée à GOSR2	GOSR2
DMC liée à BET1	BET1

DMC liées à des anomalies de l'enveloppe nucléaire

DMC associées aux lamines A/C	LMNA
DMC liée à la nesprine-1	SYNE1
DMC liée à TRIP4	TRIP4

Alpha-dystroglycanopathies

DMC de Fukuyama	FKTN
DMC 1B	Gène encore inconnu
DMC 1C	FKRP
DMC 1D	LARGE1
Syndrome muscle-œil-cerveau (MEB)	B3GALNT2; B4GAT1; CRPPA; DAG1; DPM1; DPM2; DPM3; FKRP; FKTN; GMPPB; ISPD; LARGE1; POMK; POMT1; POMT2; POMGnT1; POMGnT2; TMEM5 (RXYLT1)
Syndrome de Walker-Warburg (WWS)	B3GALNT2; B4GAT1; CRPPA; DAG1; DPM1; DPM2; FKRP; FKTN; GMPPB; ISPD; LARGE1; POMK; POMT1; POMT2; POMGnT1; POMGnT2; TMEM5 (RXYLT1)

DMC liées à des anomalies des protéines du réticulum endoplasmique

DMC liée à SEPNI (syndrome de la colonne raide)	SELENON (SEPNI)
---	-----------------

Autres DMC (défaut de protéines du cytosol...)

DMC mégaconiale	CHKB
DMC liée à INPP5K	INPP5K
DMC liée à GGPS1	GGPS1

Pour en savoir plus sur les DMC

www.afm-telathon.fr/fr/fiches-maladies/dystrophies-musculaires-congenitales



4

faits marquants de ces 12 derniers mois

**Une étude d'histoire naturelle de la DMC-LAMA2 en France**

▪ L'AFM-Téléthon, l'association LAMA2 France et des cliniciens du réseau Filnemus et de l'Institut de Myologie ont collaboré pour lancer cette année la toute première étude prospective nationale d'histoire naturelle de la mérosinopathie (DMC liée au gène *LAMA2*).

**Un nouveau gène en cause dans les DMC**

▪ Avec l'identification de l'implication du gène *SNUPN*, une nouvelle forme de DMC récessive a été découverte cette année. Elle marque l'entrée des « snurportinopathies » dans le paysage des maladies neuromusculaires. Cette forme a la particularité d'être causée par des anomalies de la maturation (épissage) de l'ARN et de provoquer, entre autres, des anomalies de la structure des myofibrilles.

**Collagénopathies : des pistes thérapeutiques à l'étude**

▪ Le développement de nouvelles biothérapies dans les myopathies liées au collagène (dont la DMC de type Ullrich) se poursuit. Aux États-Unis, la faisabilité et l'efficacité de deux approches d'inactivation de la copie pathologique du gène *COL6* ont été évaluées en 2024 sur des modèles cellulaires. Les méthodes plus « classiques » ne sont pas ignorées pour autant. Une équipe italienne réaffirme la pertinence de la thérapie par l'alimentation, notamment la supplémentation en spermidine, un composé qui stimule l'autophagie, un processus altéré dans les DMC liée à *COL6*.

**Les DMC sont de mieux en mieux connues**

▪ Descriptions de patients iraniens, néerlandais ou encore indiens, descriptions de nouveaux symptômes, étude de mécanismes pathologiques... les connaissances sur les DMC s'accumulent et la compréhension de leurs mécanismes de survenue s'affine.



Des rendez-vous médico-scientifiques dans les DMC

Conférence médico-scientifique de la MDA 2024

- L'édition 2024 du congrès clinico-scientifique de la *Muscular Dystrophy Association (MDA)* a eu lieu du 3 au 6 mars 2024 aux États-Unis à Orlando, Floride, à la fois en ligne et en présentiel. Cette année encore, la conférence confirme sa popularité : près de 1 700 participants sur place et presque 390 en ligne, plus de 370 posters, 43 présentations orales réparties dans plus de 32 sessions...
- Cette réunion médico-scientifique présentant les dernières avancées de la recherche préclinique, translationnelle et clinique continue de rassembler un large public. De nombreuses compagnies pharmaceutiques y étaient présentes, dont *Biogen*, *Edgewise Therapeutics*, *ML Bio Solutions*, *Pfizer*, *Sanofi* et *Sarepta Therapeutics*, certaines d'entre elles étant directement impliquées dans le développement clinique de plusieurs DMC.

www.mdaconference.org

Réunion du réseau français des pathologies de l'enveloppe nucléaire

- La **22^e réunion annuelle du réseau français « Dystrophie Musculaire d'Emery-Dreifuss et autres pathologies de l'enveloppe nucléaire »** s'est tenue le vendredi 10 novembre 2023, en présentiel (Institut de Myologie, Paris) et par visioconférence. Cette journée a été l'occasion d'assister à plusieurs présentations cliniques ou fondamentales sur les laminopathies. Un point sur les dommages de l'ADN observés dans la DMC liée à *LMNA* a notamment été fait par Marine Leconte, chercheuse à l'Institut de Myologie.

www.institut-myologie.org/wp-content/uploads/2023/11/Programme-22eme-reunion-reseau-EDMD-Final.pdf

Réunions du consortium DMC-LAMA2



Flashback

En mars 2023 s'était déroulée à Barcelone la **deuxième conférence internationale sur les dystrophies musculaires liées à LAMA2**. Financé par l'EJP-RD, cet événement avait été l'occasion de rassembler chercheurs, cliniciens, et représentants de patients afin d'échanger et d'établir un réseau de collaboration international.

- Un des résultats tangibles de cette **deuxième conférence internationale sur les dystrophies musculaires liées à LAMA2** a été la création des « LAMA2-CMD consortium meetings ». Débutées en septembre 2023, ces réunions mensuelles rassemblent les parties prenantes des DMC afin de faire avancer les collaborations scientifiques et les efforts de recherche dans ce groupe de maladies. Les échanges sont enregistrés et accessibles aux membres du consortium LAMA2. La participation aux réunions est ouverte aux patients et à leurs organisations, après inscription sur le site de LAMA2 Europe.

www.maastrichtuniversity.nl/news/lama2-cmd-conference-barcelona

lama2.com/news/lama2-consortium-meetings/

L'EJP-RD (European Joint Programme on Rare Diseases) est un projet qui vise à créer un écosystème de recherche sur les maladies rares qui soit efficace et qui facilite le progrès et l'innovation pour le bénéfice de toutes les personnes atteintes d'une maladie rare. Il rassemble plus de 130 institutions qui collaborent à travers plus de 35 pays.



Conférence 2023 de l'Iowa Wellstone sur les dystroglycanopathies

▪ Les 23 et 24 juin 2023, à Iowa City (États-Unis), s'est déroulée la 13^e « **Dystroglycanopathies Patient & Family Conference** », un évènement annuel consacré au syndrome de Walker-Warburg (WWS), au syndrome muscle-œil-cerveau (MEB), à la DMC de Fukuyama, la DMC 1C et la DMC 1D, mais aussi à certaines myopathies des ceintures (LGMD).

Organisée depuis plus de dix ans par le centre Iowa Wellstone, cette conférence ouverte à tous rassemble des malades et leurs familles, des associations de patients, ainsi que des professionnels de santé permettant de rentrer en contact avec d'autres membres de la communauté et d'en apprendre plus sur la maladie (état de la recherche, gestion de la maladie au quotidien...).

La prochaine aura lieu du 13 au 14 juillet 2024, dans cette même ville.

wellstone.medicine.uiowa.edu/news-and-events

Études observationnelles

Qu'est-ce qu'une étude observationnelle ?

▪ Dans les études observationnelles (ou études cliniques), à la différence des études interventionnelles comme les essais cliniques, les éventuels actes pratiqués ou produits utilisés ne diffèrent pas de la prise en charge habituelle des participants.



Différents 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, comme les études d'histoire naturelle des maladies.

▪ **Rétrospective** : on étudie des données passées, collectées dans les dossiers de certains patients.

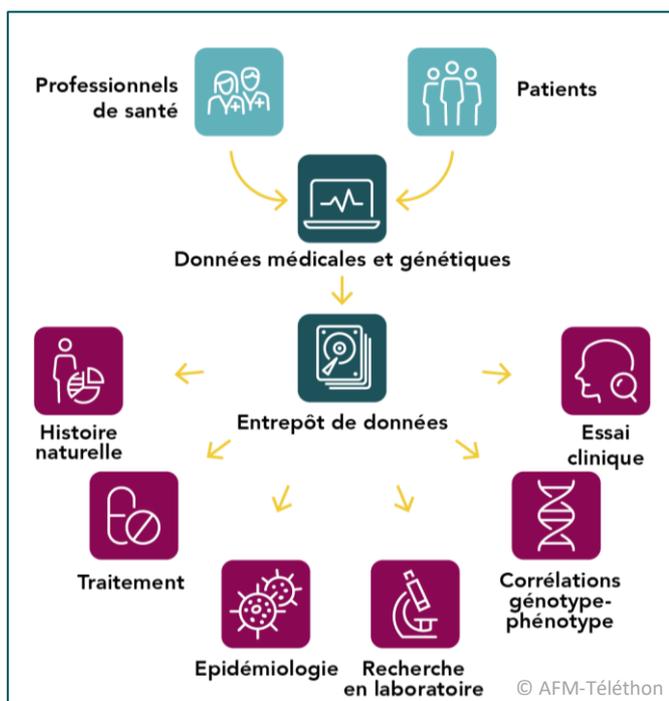
▪ **Permanente** : la collecte de données est « infinie », comme les registres de patients.

▪ Ces études contribuent à **mieux connaître 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 et préparer de futurs essais cliniques.

Les registres de patients DMC

▪ Les entrepôts de données médicales et les registres de patients en général, **collectent des informations sur les malades** et/ou permettent, entre autres, de trouver rapidement d'éventuels candidats à un essai clinique. Les registres peuvent être nationaux ; mais compte tenu de la rareté de certaines maladies, ils sont de plus en plus internationaux afin d'agréger les données d'un plus grand nombre de patients.

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



Les **bases de données** ou **entrepôts de données médicales** récoltent et centralisent les données médicales de personnes atteintes d'une même maladie, souvent sans limite de temps. L'analyse des données recueillies 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.

Registre CMDIR

- Le registre international des maladies musculaires congénitales, ou **CMDIR (Congenital Muscle Disease International Registry)**, a pour objectif de réaliser le recensement global de la communauté concernée par une maladie congénitale du muscle. Toutes les personnes atteintes d'une maladie musculaire congénitale avec ou sans confirmation génétique peuvent y enregistrer leurs données et notamment contribuer à une meilleure compréhension de l'histoire naturelle de ces maladies, faciliter le recrutement dans les études cliniques et accroître les moyens de sensibilisation aux maladies musculaires congénitales.
- Le promoteur de ce registre initié en 2009 est l'organisation de patients américaine *Cure CMD*. 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.

Registre CMDIR – étude CMDPROS1 (toutes maladies musculaires congénitales)



International



4 000 participants



Recrutement en cours



Suivi sur 20 ans

NCT01403402

www.cmdir.org/

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 les données de personnes atteintes d'une maladie due à des mutations du gène *FKRP* (recouvrant plusieurs types de DMC : la DMC 1C, le syndrome MEB, le syndrome de WWS, et par extension la LGMD R9).



Mieux connaître les maladies liées à FKR

- Les objectifs du *Global FKR Registry* sont de mieux cerner l'histoire naturelle et la fréquence de maladies liées au gène *FKRP*, et de faciliter l'identification des malades, notamment pour leur inclusion dans des études cliniques.
- Le patient rentre lui-même ses données sur un portail sécurisé : âge de début de la maladie, premiers symptômes, histoire familiale, fonction motrice et force musculaire, fonctions cardiaque et respiratoire, traitements, qualité de vie et douleurs.
- Ces données sont à mettre à jour annuellement, et peuvent être supprimées sur demande.

Global FKR Registry (DMC 1C, MEB, WWS, LGMD R9)



International



1000 participants
(tous âges)



Recrutement
en cours



Nov. 2013 – Déc. 2025
10 ans de suivi

NCT04001595

www.fkrp-registry.org

Registre REMUDY

- Le **Registry of MUScular DYstrophy (REMUDY)** a été développé en 2009 au Japon en collaboration avec Treat-NMD. Cette base de données nationale sert à collecter des informations sur l'histoire naturelle, l'épidémiologie et la prise en charge des patients japonais atteints de dystrophies musculaires, y compris les DMC. REMUDY rassemble notamment depuis 2011 un sous-ensemble de données de patients atteints de DMC de Fukuyama.



La **DMC 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.

Nakamura, H. et al. Orphanet J Rare Dis. 2013

Ishigaki, K. et al. Neuromuscul Disord. 2018

OPALE : l'observatoire des laminopathies et émerinopathies

- L'observatoire **OPALE** (pour **Observatory for PATients With Laminopathies and Emerinopathies**) est soutenu par l'AFM-Téléthon, et a pour objectif de recenser toutes les personnes atteintes de laminopathie ou d'émerinopathie en France. Il devrait permettre ainsi de mieux connaître l'histoire naturelle de ces maladies, d'établir des relations entre les mutations génétiques et leurs manifestations cliniques et d'identifier des patients pour la recherche et les futurs essais cliniques.

OPALE (DMC liée à LMNA, autres laminopathies, émerinopathies)



France



800 patients



Recrutement
en cours



Juil. 2013 – Juil. 2033
Suivi sur 10 ans

NCT03058185

www.afm-telethon.fr/fr/essais/laminopathie-ou-demerinopathie-lobservatoire-opale

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

treat-nmd.org/



Une banque de données génétiques des laminopathies

En parallèle d'OPALE, il existe depuis 2000 une base de données **UMD-LMNA** (pour *Universal Mutation Database for Laminopathies*), soutenue par l'AFM-Téléthon. Elle recueille et met à disposition des informations sur les données génétiques des personnes présentant des anomalies dans le gène *LMNA* publiées dans la littérature scientifique ou identifiées dans un laboratoire français.

www.umd.be/LMNA/

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) recueille des données médicales en provenance des patients et des cliniciens. Cet entrepôt de données de santé vise à identifier et caractériser la population atteinte de DMC d'Ullrich, de myopathie de Bethlem (LGMD R22 ; LGMD D5) ou de formes intermédiaires, et à décrire l'histoire naturelle de ces maladies.
- 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.



Global Registry for COL6-related dystrophies

Global Registry for COL6-related dystrophies (dystrophies musculaires liées au collagène VI)



International



1 000 participants
(tous âges)



Recrutement
en cours



Août 2018 – Oct. 2024
5 ans de suivi

NCT04020159

www.collagen6.org

Registre SWISS-Reg-NMD

- 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., sur cette population. À l'heure actuelle, le registre contient des données concernant la **DMC liée au déficit en mérosine (DMC 1A)**, les **myopathies liées au collagène de type VI (COL6)**, et d'autres maladies neuromusculaires comme l'amyotrophie spinale, la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) et de Becker (DMB).

SWISS-Reg-NMD (toutes maladies neuromusculaires)



Étranger



2 000 participants
(tous âges)



Recrutement
en cours



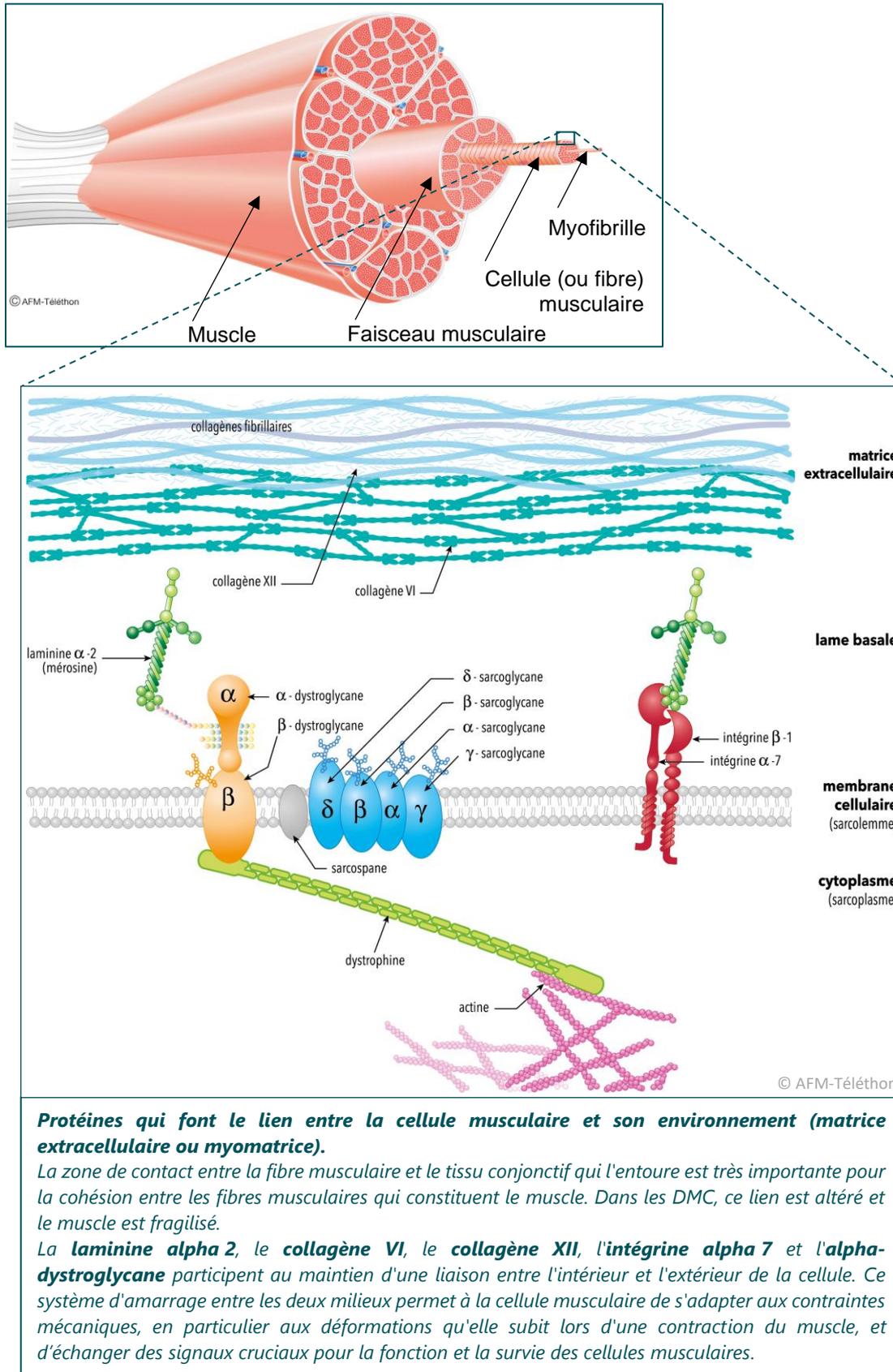
Juin 2018 – Janv. 2021
Jusqu'à 80 ans de suivi

NCT05102916

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

L'Alliance TREAT-NMD est un réseau international dédié aux maladies neuromusculaires, regroupant des spécialistes scientifiques et cliniciens et des associations de patients. À l'origine soutenue par la Commission européenne en tant que réseau Européen d'Excellence, l'Alliance TREAT-NMD continue 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.

www.treat-nmd.eu





Études cliniques dans plusieurs DMC

Fonction respiratoire dans les DMC liées à *SEPN1* et *LAMA2*

- Une étude d'histoire naturelle réalisée sur un an et demi auprès de 11 personnes atteintes de dystrophie musculaire congénitale (DMC) liée à *SEPN1* et de 26 autres malades atteints de DMC liée à *LAMA2* a clairement montré la fréquence élevée de l'atteinte respiratoire dans les deux maladies.
- La fonction respiratoire est **plus altérée dans la DMC liée à *SEPN1*** que dans la DMC liée à *LAMA2*, avec une ventilation mécanique plus fréquente et un dysfonctionnement du diaphragme plus sévère.
- Les tests de spirométrie et de force musculaire respiratoire apparaissent comme des outils d'évaluation clinique pertinents pour de futures études dans ces maladies, même chez les très jeunes patients (dès l'âge de cinq ans).

[Bouman, K. et al. Eur J Paediatr Neurol. 2024](#)

Fragilité osseuse dans les DMC liées à *SEPN1* et *LAMA2*



Les fractures de fragilisation

Elles surviennent chez les personnes ayant une structure osseuse affaiblie (diminution de la masse ou de la densité minérale osseuse, appelée aussi « ostéoporose »). Ce type de fracture est fréquemment rapportée dans les maladies neuromusculaires. Il est important d'identifier les populations à risque, notamment les personnes ayant déjà subi une fracture de fragilisation et qui restent exposées au risque de récurrence.

[Thériault, G. et al. CMAJ. 2023.](#)

- Une équipe de cliniciens néerlandais a réalisé une étude d'histoire naturelle prospective d'un an auprès de 10 personnes atteintes de DMC liée à *SEPN1* et 21 autres atteintes de DMC liée à *LAMA2* afin d'en évaluer la qualité osseuse et déterminer l'historique de fractures.
- Les résultats montrent que **90 % des patients ont une faible qualité osseuse**. Près de 40 % des malades atteints de DMC liée à *LAMA2*, et 50 % de ceux atteints de DMC liée à *SEPN1*, avaient un historique de fracture(s) de fragilisation des os longs (humérus, fémur, tibia...).
- Les auteurs indiquent n'avoir trouvé aucune différence de densité minérale osseuse entre le début et la fin de l'étude. Sur la base des recommandations internationales sur la prise en charge et le traitement de l'ostéoporose, un apport adéquat en calcium et en vitamine D ainsi qu'un suivi clinique standard, à l'aide notamment d'un scanner DEXA ou de l'indice de santé osseuse (BHI), pour tous les patients DMC-*LAMA2* ou *SEPN1* sont préconisés.

[Bouman, K. et al. Neuromuscul Disord. 2024](#)

Histoire naturelle de patients néerlandais

- Des cliniciens **néerlandais** rapportent les données cliniques et biologiques de 27 patients atteints de DMC liée à *LAMA2*. Chez ces malades d'un âge médian de 21 ans, les investigateurs montrent que :
 - douze avaient un début très précoce, mais ont survécu à l'âge adulte ;
 - les MFM 20 et 32, et l'accélérométrie se sont avérées être les outils les plus adaptés pour mesurer l'évolution de la maladie ;
 - une atteinte cardiaque est rare, mais non exceptionnelle.



La MFM : une échelle incontournable

- La Mesure de la Fonction Motrice (MFM) est une échelle permettant de mesurer les capacités motrices des adultes et des enfants atteints de maladie neuromusculaire.
 - Elle est reproductible, facile à appliquer (35 minutes) et adaptée, quelle que soit la sévérité de la maladie (participant 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.
- mfm-nmd.org/

- Ces données apportent des informations importantes concernant l'histoire naturelle de cette maladie, notamment dans le contexte d'essais thérapeutiques à venir.

Bouman, K. et al. Neurol Genet. 2023

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

- Les résultats mentionnés ci-dessus sont issus de l'étude d'histoire naturelle « **LAST STRONG** » (étude NL64269.091.17) débutée aux Pays-Bas en 2020 et portant sur 38 patients néerlandais atteints de DMC liées à *SEPN1* et à *LAMA2* qui s'est terminée cette année. L'étude était promue par le *Radboud University Medical Center* (RUMC) et les investigateurs s'étaient attelés à déterminer les critères d'évaluation les plus appropriés en vue de futurs essais cliniques dans ces maladies.

Étude **LAST STRONG** (histoire naturelle) – DMC liées à *SEPN1* (*SELENON*) ou *LAMA2*



Pays-Bas



38 participants
(tous âges)



Analyse en
cours



Août 2020 – mars 2024
1,5 ans de suivi

NCT04478981

- Afin d'analyser plus en détail et agrandir le jeu de données récoltées au cours de l'étude « **LAST STRONG** », le RUMC a lancé fin 2023 une nouvelle étude d'histoire naturelle, la « **LAST STRONG étendue** », qui suivra cette fois 40 patients atteints de DMC liées à *SEPN1* et à *LAMA2*.

Étude **LAST STRONG étendue** (histoire naturelle) – DMC liées à *SEPN1* (*SELENON*) ou *LAMA2*



Pays-Bas



40 participants
(tous âges)



Recrutement
en cours



Oct. 2023 – Sept. 2026
1,5 ans de suivi

NCT06132750

Le **National Institutes of Health** (NIH) est une institution gouvernementale des États-Unis en charge de la recherche médicale et biomédicale, l'équivalent de l'Inserm français.

Caractérisation clinique 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 de ces 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.

Préparation d'essais cliniques dans les dystroglycanopathies



États-Unis



190
(tous âges)



Recrutement
en cours



Avril 2006 – Juil. 2026
Récolte de données et
d'échantillons biologiques

NCT00313677

Histoire naturelle dans les DMC liées à *COL6* et à *LAMA2*

▪ Une équipe du *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS), aux États-Unis, conduit une étude d'histoire naturelle, menée **chez des enfants** atteints de myopathie liée à *COL6* ou à *LAMA2* jusqu'à l'âge de 5 ans. Il s'agit de recueillir les antécédents médicaux, de pratiquer un examen clinique de l'enfant, une échographie musculaire et des évaluations motrices, éventuellement des analyses de sang et d'urines.

Cette étude d'histoire naturelle préparerait le déploiement d'un futur essai clinique.

research.ninds.nih.gov/bonnemann-lab

DMC liée à *COL6* – matrice extracellulaire

Évolution du niveau d'expression du collagène VI

- En Italie, **69 patients** atteints de myopathie liée au collagène VI ont été examinés afin d'identifier des données cliniques innovantes pour mieux préparer les futurs essais cliniques.
- Pour la première fois, les quatre phénotypes connus de myopathies liées à *COL6* étaient rassemblés dans une seule étude : 33 patients étaient atteints d'une myopathie de Bethlem, 24 d'une DMC de type Ullrich, 7 d'une myopathie à phénotype intermédiaire et 5 d'une myosclérose.
- Les analyses des données des examens montrent une corrélation entre le niveau de déficit du collagène VI et la sévérité du phénotype clinique. Elles mettent également en évidence une **augmentation progressive de l'expression de la protéine COL6 avec l'âge**. Cette modulation temps-dépendante du collagène VI n'avait encore jamais été rapportée jusqu'ici. Bien que ce phénomène ne soit pas encore expliqué, les auteurs encouragent à prendre en compte cette découverte dans les essais cliniques de correction génétique dans les myopathies liées au collagène VI.

[Merlini, L. et al. Int J Mol Sci. 2023](#)

Évolution clinique de la myopathie de Bethlem

- Des médecins américains ont étudié rétrospectivement un groupe de **23 patients** atteints de myopathie de Bethlem afin de caractériser les manifestations de la maladie, les possibles prises en charge et le devenir des malades.

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



- Âgés en moyenne d'environ 12 ans (3 à 19 ans), les participants présentaient les **premiers symptômes** à un peu plus de **quatre ans en moyenne**. Une faiblesse musculaire était la plus fréquente (65 %) de ces manifestations, mais elle n'était associée au bon diagnostic que huit ans en moyenne après l'apparition des premiers signes de la maladie.

Près de 74 % des malades ont dû recourir à une aide technique, notamment pour la marche. Des **complications orthopédiques** (scoliose, déformations des pieds et des chevilles...) étaient présentes chez la quasi-totalité d'entre eux, et presque 87 % présentaient des rétractions tendineuses, le plus souvent aux chevilles (55 %) et aux coudes (40 %).

- Cette étude apporte des éléments supplémentaires démontrant que, bien que moins sévère que d'autres myopathies comme la dystrophie musculaire de Duchenne, la myopathie de Bethlem mène à une déformation progressive du système musculosquelettique et nécessite souvent le recours à une aide à la mobilité et/ou à des interventions chirurgicales.

[*Silverstein, R. S. et al. J Pediatr Orthop. 2023*](#)

DMC liée à *LAMA2* – matrice extracellulaire

Lancement d'une nouvelle étude d'histoire naturelle en France

- Financée par l'AFM-Téléthon, une étude coconstruite avec l'association LAMA2 France et des cliniciens et chercheurs du réseau FILNEMUS et de l'Institut de Myologie va commencer cet été 2024 chez les enfants et adolescents atteints de DMC liée à *LAMA2*.

- Maladie ultra-rare, avec seulement quelques 200 patients recensés en France, la DMC liée à *LAMA2* est également relativement mal connue. Cette nouvelle étude a donc pour objectif de consolider et d'amplifier nos connaissances. Il s'agit notamment de la première étude prospective française pour les patients pédiatriques atteints de cette maladie.

Une grande collaboration nationale

- L'étude menée en France, dont le promoteur est l'Institut de Myologie, rassemble quatre centres investigateurs : l'Institut I-Motion à Paris, le CHU de Montpellier, l'Hôpital Raymond-Poincaré de Garches et les Hospices civils de Lyon. Plus d'une vingtaine de professionnels de santé (neuropédiatres, kinésithérapeutes, radiologues...) seront impliqués.

- D'une **durée de trois ans**, l'étude inclura 40 jeunes (suivis ou pas dans un des quatre centres investigateurs) âgés de 2 à 15 ans atteints de DMC liée à *LAMA2* confirmée génétiquement et par biopsie musculaire. Elle s'attachera à déterminer chez eux les caractéristiques de la maladie et son évolution au cours du temps.

- Lors d'une **visite médicale tous les six mois**, et durant deux ans, les investigateurs évalueront ainsi l'atteinte musculaire (force, fonction motrice, capacités respiratoires, imagerie, prises de sang...), mais aussi les facultés cognitives des participants. Leur qualité de vie et la charge des soins pesant sur eux et leurs familles seront également étudiées.

- Les investigateurs espèrent aussi grâce à ce travail identifier des **critères d'évaluation** et des **biomarqueurs** fiables pouvant servir à déterminer l'efficacité des possibles futurs traitements de la DMC liée à *LAMA2*.



NatHis LAMA2 (histoire naturelle) – DMC liée à LAMA2



En France



40
(2 à 15 ans)



Étude en
préparation



Juin 2024 – Juin 2027
2 ans de suivi

NCT06354790

Les atteintes cérébrales et musculaires sont-elles corrélées ?

- Des cliniciens brésiliens ont compilé les données cliniques et les résultats d'imagerie cérébrale de patients atteints de DMC liée au gène *LAMA2* afin d'établir de potentielles corrélations entre les atteintes musculaires et cérébrales.
- Plus de 50 patients ont été inclus dans l'étude, dont une grande majorité de non marchants (85 %). Près de 20 % présentaient des anomalies malformatives significatives, environ 20 % une épilepsie et 15 % un déficit intellectuel.
- La présence des **malformations corticales était significativement corrélée à la sévérité du phénotype musculaire.**
- Les auteurs notent également l'existence possible d'un effet fondateur dans ce groupe de patients.

[Camelo, C. G. et al. J Neuromuscul Dis. 2023](#)

Atteinte nerveuse dans la mérosinopathie

- Au Japon**, des chercheurs se sont intéressés à la caractérisation des changements de structure et de **conduction nerveuse** éventuels dans les nerfs intramusculaires de trois enfants (âgés de moins de deux ans) atteints de DMC liée à *LAMA2*.

Le saviez-vous ?

DMC 1A : des effets sur le nerf peu étudiés

La mérosine est une protéine localisée dans la matrice extracellulaire des fibres musculaires, mais aussi dans certaines régions des tissus nerveux central et périphérique. Avec la forte présence de symptômes musculaires, et la concentration des efforts de recherche sur ces derniers, les impacts du déficit en mérosine sur le système nerveux ont reçu assez peu d'attention jusqu'ici.

- Ils observent une des gaines de **myéline significativement plus fine** que chez le groupe contrôle, mais les analyses ne mettent pas en évidence de démyélinisation.

Cette étude montre que la formation de la myéline peut être perturbée dans la DMC 1A et suggère un rôle possible de la mérosine dans la maturation de la myéline.

[Saito, Y. et al. Muscle Nerve. 2024](#)

Dérégulation de l'autophagie dans la DMC 1A

- L'autophagie est augmentée dans plusieurs dystrophies musculaires. Elle a été notamment démontrée chez la souris modèle de la DMC 1A. Une équipe italienne a cherché à confirmer l'existence de ce phénomène chez des patients en utilisant des biopsies musculaires de nouveau-nés atteints de mérosinopathie.
- Les analyses confirment ce qui a été observé dans le **modèle animal**, avec la présence de marqueurs (accumulation d'autophagosomes, surexpression de LC3B et ATG5...) indiquant une **hyperactivation de l'autophagie** dans

*La **démyélinisation** est la perte ou la destruction de la gaine de myéline, la couche de tissu qui recouvre et enveloppe les nerfs.*

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



cette maladie. Cette dérégulation de l'autophagie pourrait être caractéristique de la physiopathologie de la mérosinopathie.

[Mastrapasqua, M. et al. Eur J Transl Myol. 2023](#)

DMC liée à *FKRP* – dystroglycanopathie

Phénotype et génotype de patients indiens

▪ Une équipe du « *National Institute of Mental Health and Neurosciences* » de Bangalore en **Inde**, a analysé de façon rétrospective les **dossiers médicaux** de patients indiens atteints d'une dystrophie musculaire et porteurs d'une mutation du gène *FKRP*.

▪ À partir de 418 cas de dystrophie musculaire, les chercheurs ont identifié neuf patients avec des mutations *FKRP* : six avec une dystrophie musculaire des ceintures (LGMD) de type R9 et trois avec une DMC, chez qui la maladie a débuté entre l'âge d'un an et demi et sept ans. Dans la forme congénitale, les analyses montrent :

- un retard d'acquisition d'étapes de développement de la motricité globale, une faiblesse des muscles faciaux et une hypertrophie des mollets chez tous les patients ;

- une baisse de tonus musculaire (hypotonie), un retard de langage, des rétractions aux genoux et aux chevilles chez deux d'entre eux.

▪ Les biopsies musculaires des patients atteints de DMC montraient un aspect dystrophique du muscle. Le taux sanguin de CPK variait entre 3 800 et 7 000 U/L. Enfin, deux patients sur les trois n'avaient jamais pu marcher de manière autonome, tandis que le dernier avait conservé la marche en date du dernier examen.

[Unnikrishnan, G. et al. J Neuromuscul Dis. 2023](#)

DMC liée à *LMNA* – enveloppe nucléaire

Modulateurs d'expression clinique des laminopathies

▪ Une **étude observationnelle** française dans la DMC liée à *LMNA* est en cours. Financée par l'Inserm, elle collecte des échantillons biologiques et des informations phénotypiques de patients avec des mutations dans le gène *LMNA*. L'objectif des investigateurs est d'expliquer la **variabilité clinique** observée dans les laminopathies et d'identifier les facteurs affectant la sévérité de la maladie, en particulier les gènes dits « modificateurs » susceptibles de moduler les manifestations cliniques.

L'hyperCKémie est une augmentation anormale du taux de **créatine phosphokinase (CPK)** ou **créatine kinase (CK)**, une enzyme musculaire abondamment présente dans les cellules musculaires, qui est libérée dans la circulation sanguine en cas d'atteinte musculaire.

Étude « LMNAModifier »



France



40
(tous âges)



Recrutement
en cours



Juin 2022 – Juin 2027
5 ans de suivi

NCT05394506



DMC liée à *TRIP4* – enveloppe nucléaire

Extension de l'éventail phénotypique des myopathies liées à *TRIP4*

- À ce jour, des mutations du gène *TRIP4* ont été rapportées dans 16 familles : 12 dont la forme a été identifiée comme une myopathie congénitale, et quatre autres atteintes d'un phénotype ressemblant à l'amyotrophie spinale (SMA).
- Une équipe italienne rapporte **deux nouveaux cas**, une jeune fille de cinq ans et son frère de cinq mois d'origine pakistanaise, porteurs de la mutation homozygote pathogénique p. Arg46* (c.136C>T) du gène *TRIP4*. Ce variant génétique avait déjà été rapporté précédemment chez un bébé russe de deux mois chez qui une DMC liée à *TRIP4* (ou DMC de type Davignon-Chauveau) avait été diagnostiquée.
- À la différence du cas précédent, ces patients présentent une **polyneuropathie mixte sensitivo-motrice**. Il s'agit également de la première mise en évidence d'une neuropathie démyélinisante associée à un variant de *TRIP4*.
- Cette étude permet donc d'étendre le spectre phénotypique associé aux myopathies liées à *TRIP4*.

[Frongia, I. et al. J Neuromuscul Dis. 2024](#)

[Kozhanova, T. et al. Neuromuscular Diseases. 2021](#)

[Knierim, E. et al. Am J Hum Genet. 2016](#)

DMC liée à *CHKB* – cytosol

Caractérisation de patients iraniens

- Des chercheurs rapportent les données cliniques et biologiques de **13 patients iraniens** à qui l'on a diagnostiqué une myopathie mégaconiale (DMC liée à *CHKB*) en Iran ces dernières années. Les analyses de ces données montrent que :
- les 13 patients provenaient de 11 familles consanguines ;
- la présence constante de troubles moteurs d'intensité variable et de troubles cognitifs, avec chez certains des troubles du comportement ;
- des mitochondries de grande taille dans les biopsies musculaires ;
- onze variants pathologiques de *CHKB* retrouvés, dont six encore jamais décrits jusqu'ici.

De tels travaux contribuent à une meilleure connaissance de l'histoire naturelle de cette maladie extrêmement rare.

[Zemorshidi, F. et al. Neuromuscul Disord. 2023](#)

DMC liée à *GGPS1* – cytosol

Un nouveau patient identifié

- La DMC liée à *GGPS1* est une maladie identifiée seulement très récemment (2020), avec **seulement 26 cas décrits jusqu'ici**. Elle touche généralement les muscles, l'oreille interne, et les fonctions des cellules ovariennes.
- Une nouvelle équipe de cliniciens a décrit en 2024 le **27^e patient**, une jeune fille de 8 ans, atteinte de cette maladie. Elle présentait une faiblesse proximale et un taux élevé de transaminases hépatiques. En revanche, ses capacités auditives n'étaient pas atteintes, contrairement à 70 % des patients décrits précédemment.
- **L'atteinte hépatique est une nouveauté** du spectre des manifestations cliniques de la maladie. Aussi, à la différence des cas précédents, les



fonctions motrices de cette patiente étaient initialement non affectées, et n'ont commencé qu'à l'âge de trois ans.

- Les auteurs ont identifié chez elle une **mutation homozygote du gène GGPS1**, qui n'avait été rapportée jusqu'ici que sous l'état hétérozygote composé chez les autres malades.
- Cette nouvelle description étend un peu plus la variabilité phénotypique et génétique de cette maladie ultra-rare.

[Altassan, R. et al. Am J Med Genet A. 2024](#)

[Kaiyrzhanov, R. et al. Ann Clin Transl Neurol. 2022](#) [Foley, A. R. et al. Ann Neurol. 2020](#)

DMC liée à **INPP5K** – cytosol/réticulum endoplasmique

INPP5K et développement cérébral

▪ Les mécanismes pathologiques de la DMC liée à **INPP5K** (dystrophie musculaire congénitale autosomique récessive avec cataracte et déficience intellectuelle, ou **MDCCAID**) sont encore mal connus. Des études précédentes ont montré qu'**INPP5K** est grandement exprimé dans le cerveau humain en développement ou adulte, dans l'œil et dans le muscle squelettique.

▪ En Allemagne, une équipe de recherche de l'Université d'Iéna a utilisé des **lignées cellulaires de neuroblastomes** pour étudier *in vitro* les effets d'un déficit d'**INPP5K** sur le tissu nerveux.

▪ Les investigateurs ont pu démontrer que **l'inactivation du gène INPP5K** dans ce modèle cellulaire **perturbe la différenciation neuronale** (notamment le développement et le maintien des dendrites), ce qui pourrait expliquer les manifestations neurologiques observées chez les patients atteints de DMC liée à **INPP5K**, en particulier l'atrophie cérébrale ou cérébelleuse.

▪ Enfin, la glycosylation des protéines est également affectée dans ce modèle cellulaire, ce qui concorde avec l'hypo-glycosylation de la protéine alpha-dystroglycane observée chez les patients.

[Manzillo, A. et al. Front Mol Neurosci. 2024](#)

DMC liée à **SNUPN** – cytosol/noyau

Une nouvelle forme de DMC

▪ Deux études internationales suggèrent que le **gène SNUPN** pourrait être à l'origine d'un panel d'expression allant d'une dystrophie musculaire congénitale (DMC) à une myopathie des ceintures (LGMD).

▪ Le passage en revue des données de **23 patients** (12 femmes et 11 hommes, âgés de 3 à 36 ans) répartis sur trois continents, tous porteurs d'une anomalie du gène **SNUPN**, montre :

- un **début dans l'enfance** dans tous les cas, et avant deux ans chez la plupart ;
- une **faiblesse progressive des muscles proximaux** des bras et des jambes, souvent associée à une atteinte distale chez tous ;
- des **difficultés respiratoires** sévères et des **rétractions** importantes et diffuses chez une majorité des malades ;
- des **atteintes non musculaires**, notamment du cerveau et des yeux, chez plusieurs d'entre eux.

▪ Chaque patient étudié présentait une mutation homozygote du gène **SNUPN** codant pour la protéine snurportine, laquelle joue un rôle dans la maturation de l'ARN.

Les muscles squelettiques sont les muscles attachés au squelette. En se contractant, ils font bouger les différentes parties de notre corps. Sous le contrôle de la volonté, ils sont également appelés muscles volontaires ou encore muscles striés à cause de leur aspect striés au microscope.

Initialement cultivées dans les années 1940 pour le diagnostic de cancers, les **lignées cellulaires de neuroblastomes** sont aujourd'hui communément utilisées comme modèles cellulaires pour l'étude de diverses pathologies. Elles servent notamment à investiguer leurs effets sur la différenciation du tissu nerveux en réponse aux changements biologiques entraînés par la maladie.

[Harenza, J. L. et al. Sci Data. 2017 ;](#)
[Thiele, C. J. J. Human Cell Culture. Lancaster, UK: Kluwer Academic Publishers. 1998.](#)

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.



Les recherches chez l'animal (drosophile) confirment les effets délétères des mutations de *SNUPN*, notamment sur les fonctions motrices et l'espérance de vie.

[Iruzubieta, P. et al. Brain. 2024](#) [Nashabat, M. et al. Nat Commun. 2024](#)

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 fonctionnements de l'organisme, notamment les causes et processus pathologiques provoquant la maladie.

La recherche fondamentale est donc, en général, la première étape, essentielle, dans le processus de développement de nouveaux traitements.

Elle précède les recherches précliniques et cliniques, et permet de produire un socle de connaissances sur lequel ces deux dernières peuvent se baser.

▪ Les études précliniques constituent une étape d'exploration 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.

www.inserm.fr/nos-recherches/recherche-fondamentale

DMC liée à *COL6* – matrice extracellulaire

CRISPR ou siRNA : « éteindre » l'allèle pathologique dominant

▪ Certaines myopathies liées au collagène VI (*COL6*) sont des **maladies dites dominantes-négatives** ; la présence d'un allèle muté suffit à entraîner des symptômes musculaires. Cependant, chez un patient non atteint, les gènes du collagène sont dits « **haplo-suffisants** » : en l'absence d'une mutation pathologique, une seule copie du gène permet la bonne production de protéine de collagène (nécessaire notamment au maintien de la matrice extracellulaire).

▪ Carsten Bönneman, du NINDS aux États-Unis, et son équipe ont publié cette année les résultats de leur évaluation de deux approches thérapeutiques (CRISPR/Cas9 et siRNA) ciblant **l'inactivation d'allèles pathologiques** dans les dystrophies musculaires liées à *COL6*. Les chercheurs se sont appuyés sur la caractéristique haplo-suffisante du gène *COL6A1*. En inactivant la copie mutée du gène, ils espéraient pouvoir permettre à la copie saine seule d'assurer la synthèse d'une protéine *COL6* fonctionnelle permettant de prévenir l'apparition de la maladie.

 **CRISPR/Cas9 et siRNA** sont deux approches différentes pour stopper la chaîne de production d'une protéine délétère.

CRISPR/Cas9 modifie directement, et de façon permanente l'ADN et empêche la reconnaissance du message génétique par la machinerie cellulaire ; la transcription du gène pathologique n'a pas lieu. Par la suite, la cellule ainsi modifiée transmettra et répandra cette correction lors de la prolifération cellulaire.

Le poisson-zèbre est un modèle animal très utilisé en biologie du développement. Son rythme de vie est adapté au travail de recherche en laboratoire et ses embryons sont totalement transparents, ce qui permet d'observer directement le développement des organes sans recourir à des techniques longues ou sophistiquées.

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. Pour un même gène, chaque personne possède deux allèles, hérités chacun d'un parent. 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.*



siRNA permet à la transcription de se réaliser, mais stoppe l'étape suivante (traduction) de se dérouler en perturbant l'ARNm, le gabarit servant à la création de la protéine en cause. C'est une solution à temporalité plus réduite avec une inactivation du gène en général incomplète. Mais elle est aussi souvent moins complexe à mettre en place que l'approche CRISPR, et est réversible donc potentiellement plus sûre.

CRISPR/Cas9 est efficace

- Ils se sont intéressés dans une première étude à la mutation (c.868G>A ; G290R), récurrente chez les patients atteints de dystrophie musculaire liée à *COL6*, qu'ils ont corrigée via l'approche **CRISPR/Cas9** dans des **fibroblastes** issus de patients atteints de dystrophie musculaire liée à *COL6*.
- La méthode fonctionne : les analyses montrent une édition génomique réussie, une inactivation spécifique de l'allèle muté, et une **amélioration de la matrice extracellulaire collagénique** dans les fibroblastes issus de patients.

Les **fibroblastes** sont les cellules du tissu conjonctif. Ils produisent les composés de la matrice extracellulaire (laminine, collagène...).



Le système CRISPR/Cas9

Cette technique permet de réaliser des modifications dans le génome (méthode dite de « *gene editing* » ou édition génomique). Le principe consiste à cibler une séquence d'ADN ou un gène dans une cellule pour le modifier, le réparer, l'enlever...

L'approche siRNA aussi

- Dans une deuxième étude, l'équipe de Carsten Bönneman s'est penchée sur une autre mutation génétique (c.877G>A ; G293R), notamment en cause chez certains patients atteints de DMC de type Ullrich, qu'ils ont cette fois-ci inactivée via **siRNA**.
- Le traitement de fibroblastes dérivés de patients **réduit efficacement le nombre de transcrits mutés** tout en maintenant des niveaux normaux de transcrits sains. Ces derniers sont capables de restaurer la sécrétion et l'assemblage de la matrice de collagène en diminuant l'effet dominant négatif.

Des recherches à poursuivre *in vivo*

- CRISPR/Cas9 et siRNA sont donc des approches thérapeutiques prometteuses pour désactiver un allèle dominant pathologique (présent dans plus de 65 % des variants pathologiques de *COL6*), mais des travaux supplémentaires seront nécessaires pour s'assurer de ne pas cibler et altérer involontairement l'allèle sain. Les chercheurs se préparent au test de ces outils moléculaires sur des souris modèles de la DMC de type Ullrich.

Bolduc, V. et al. bioRxiv. 2024 *Brull, A. et al. Mol Ther Nucleic Acids. 2024*

Spermidine : la nutraceutique à l'étude

- Une des caractéristiques des myopathies liées à *COL6*, comme la DMC de type Ullrich, est une autophagie affaiblie. La spermidine, un nutraceutique qui stimule l'autophagie, est un composé qui a montré son innocuité et de nombreux bénéfices chez l'homme comme chez divers modèles animaux.



Qu'est-ce qu'un nutraceutique ?

Combinaison des mots « nutriment » et « pharmaceutique », les **nutraceutiques** (ou *nutraceuticals* en anglais) ou « **aliments** » sont des substances dérivées de produits alimentaires et qui ont des propriétés physiologiques et confèrent une protection contre certaines maladies. Ils sont donc un sous-ensemble des **compléments alimentaires** qui ont une **action thérapeutique** et pas (seulement) nutritionnelle, même s'ils cherchent aussi à

Dans le cas d'une mutation hétérozygote, on parle d'**effet dominant négatif** lorsque la protéine codée par un allèle muté non seulement perd sa fonction, mais interfère aussi avec celle de l'allèle normal. Ce dernier n'est pas suffisant pour compenser la perte de fonction.

Hanna, N. et al. Med Sci (Paris). 2005.

www.academie-medecine.fr



améliorer la santé : le **ginseng**, l'**échinacée** ou encore **les oméga-3** en sont des exemples. La **spermidine** est aussi un nutraceutique, avec des effets protecteurs contre le cancer notamment. Elle est trouvée dans plusieurs aliments, comme le soja ou le germe de blé – elle est aussi présente dans le sperme, où elle a été identifiée pour la première fois, d'où son nom. À la différence des molécules dites « pharmaceutiques », les nutraceutiques ne sont pas protégés par des brevets et ne tombent pas sous l'autorité des agences de santé et/ou réglementaires.

- L'administration de **spermidine** pendant un mois à des souris modèles chez lesquelles le gène *COL6A1* avait été inactivé, avait précédemment montré une réactivation de l'autophagie, et une réduction d'anomalies de la fibre musculaire. Mais elle n'induisait pas d'améliorations fonctionnelles.
- Une nouvelle étude de la même équipe montre que plus de **trois mois** de traitement avec la même molécule permettent de **restaurer la force musculaire** des souris, et d'impacter aussi positivement d'autres structures perturbées par la maladie, comme les mitochondries et la jonction neuromusculaire, sans effets secondaires notables.
- Cette étude apporte des éléments en faveur de l'évaluation de la spermidine dans de futurs essais cliniques pour les myopathies liées à *COL6*.
[Gambarotto, L. et al. Autophagy. 2023](#)

DMC liée à *LAMA2* – matrice extracellulaire

LAMA1 comme compensateur du déficit en *LAMA2*

- La laminine 1 (*LAMA1*) est une protéine qui partage de nombreuses ressemblances avec la laminine 2 (*LAMA2*). L'utilisation de *LAMA1* comme molécule compensatrice du déficit en *LAMA2*, tel qu'observé chez les patients atteints de mérosinopathie, est une approche thérapeutique à l'étude.
- Cette année, une équipe de *Modalis Therapeutics* a publié les résultats de l'application de leur technologie CRISPR-GNDM® chez une souris modèle de la DMC 1A permettant la compensation du déficit en *LAMA2* par l'activation de l'expression du gène *LAMA1*.

 La technologie **CRISPR-GNDM®** (*CRISPR-Guide Nucleotide Directed Modulation*) s'appuie sur le système CRISPR/Cas9 pour apporter à un endroit précis du génome un élément de régulation qui active l'expression d'un gène ciblé. Il s'agit donc d'édition dite « épigénétique », puisqu'elle permet de réguler l'expression du génome en y introduisant un facteur de contrôle, mais sans en altérer l'information génétique.

Les animaux montraient notamment une expression durable de *LAMA1*, une amélioration de la force musculaire et une augmentation considérable de leur survie.

- Le gène *LAMA1* peut également être activé en modifiant directement la séquence d'ADN de l'hôte via l'approche CRISPR/Cas9. Une équipe chinoise s'est intéressée à l'efficacité de cette méthode sur des souris présentant une forme sévère de DMC 1A. Ils observent que les souris traitées montrent une survie médiane quasiment doublée ainsi que des améliorations de leur poids et de leur force de préhension.
- Ces études montrent que la compensation du déficit en *LAMA2* par l'activation de l'expression de *LAMA1* est faisable, bien que son innocuité et son efficacité à plus long terme doivent être confirmées.
[Liu, Y. et al. J Genet Genomics. 2024](#) [Qin, Y. et al. bioRxiv. 2024](#)



DMC liée à *SEPN1* – réticulum endoplasmique

L'AUDC : une piste thérapeutique possible

- La DMC liée à *SEPN1* est due à un déficit en sélénoprotéine (*SEPN1*), localisée dans la membrane du **réticulum endoplasmique** (RE) et impliquée dans la régulation du flux calcique entre l'intérieur du RE et le cytosol de la cellule. L'absence de *SEPN1* rend les cellules plus sensibles au **stress du réticulum endoplasmique** (SRE), qui peut entraîner des dysfonctionnements (protéines mal repliées...), voire la mort cellulaires.
- Il avait déjà été montré dans des modèles animaux de la DMC liée à *SEPN1* la surexpression de la protéine *ERO1*, un contributeur majeur du SRE. Une équipe de recherche européenne met cette fois-ci en évidence que l'inactivation du gène *ERO1* dans un modèle murin de la maladie permet d'atténuer le SRE et d'améliorer la fonction du muscle diaphragmatique.

Le **réticulum endoplasmique** est un réseau complexe de cavités à l'intérieur du cytoplasme de la cellule où se déroule la fabrication des protéines et de lipides. Celui de la cellule musculaire est appelé **réticulum sarcoplasmique**. Il joue un rôle supplémentaire essentiel lors de la contraction musculaire en libérant et en recaptant le calcium qu'il contient, indispensable à la contraction.

Le **stress du réticulum endoplasmique** (RE) est produit par l'accumulation de protéines mal conformées dans le RE et conduit à l'activation d'une réponse adaptative, la réponse UPR (unfolded protein response).



Les acteurs du repliement des protéines

Une **protéine chaperonne** permet aux protéines en cours de synthèse de prendre leur forme dans l'espace (repliement tridimensionnel adéquat), évitant ainsi la formation d'agrégats. Beaucoup de protéines chaperonnes sont des protéines dites « de choc thermique » (*Heat shock proteins*, ou Hsp), car elles sont exprimées, notamment, en réponse à des variations de température. La structure des protéines est en effet sensible à la chaleur : elles se dénaturent et perdent leur action biologique. Le rôle des protéines chaperonnes est de prévenir les dommages potentiellement causés par la chaleur, ou par d'autres types de « stress » cellulaires, sur la structure des protéines.

Des composés spécifiques, appelés **chaperons pharmacologiques**, sont capables de se lier à ces protéines défectueuses et de les stabiliser afin de leur donner une conformation et récupérer une fonctionnalité.

Un repositionnement de médicament à investiguer

À la suite de cette découverte, les chercheurs ont poursuivi la réduction du SRE comme piste thérapeutique, et ont utilisé **l'AUDC** (acide ursodésoxycholique, ou TUDCA en anglais), un **chaperon pharmacologique** qui aide au bon repliement des protéines dans le RE. Ils montrent que trois semaines d'administration d'AUDC aux souris déficitaires en *SEPN1* permettent de **recouvrer les capacités de transport calcique** des fibres musculaires et d'améliorer l'état du diaphragme.

Cette étude met donc en avant le rôle d'*ERO1* dans la pathogenèse de la DMC liée à *SEPN1* et sa pertinence en tant que cible thérapeutique potentielle. Les résultats montrent également l'intérêt de considérer l'AUDC, une molécule déjà testée et approuvée pour le traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP), comme candidat-médicament dans la DMC liée à *SEPN1* et de réaliser son évaluation dans un essai clinique.

Germani, S. et al. Cell Rep Med. 2024



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

 www.afm-telathon.fr > actualités dans les dystrophies musculaires congénitales