

JUIN 2024

SAVOIR &  
COMPRENDRE

AVANCÉES  
DE LA  
RECHERCHE



# Avancées 2024 dans les myopathies des ceintures



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 myopathies des ceintures : essais ou études cliniques en cours, publications scientifiques et médicales...





## 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
- Stéphanie Lorain, cheffe de projet à la Direction des Opérations et de l'Innovation Scientifiques de l'AFM-Téléthon
- Mélanie Bordes, responsable du Groupe d'Intérêt LGMD de l'AFM-Téléthon

<b>Les myopathies des ceintures.....</b>	<b>4</b>
<b>5 faits marquants de ces 12 derniers mois .....</b>	<b>6</b>
LGMD R9 liée à <i>FKRP</i> : les pistes thérapeutiques se multiplient .....	6
Sarcoglycanopathies et thérapie génique : c'est au tour de la France.....	6
LGMD R2 liée à <i>DYSF</i> : la thérapie génique est possible.....	6
L'essai de la thérapie cellulaire chez l'homme prend du retard .....	6
La liste des LGMD continue de s'allonger .....	6
<b>Actualités dans les LGMD .....</b>	<b>7</b>
Une nouvelle fiche d'urgence médicale LGMD .....	7
Conférence médico-scientifique de la MDA 2024 .....	7
Atelier scientifique 2024 sur les LGMD.....	7
Première conférence européenne sur la LGMD R9.....	7
Conférence internationale 2023 sur les LGMD.....	8
Conférence sur les dysferlinopathies .....	8
Les rendez-vous à venir.....	8
<b>Essais cliniques .....</b>	<b>9</b>
Les essais cliniques en cours dans les LGMD .....	9
Essais cliniques portant sur plusieurs LGMD .....	10
Thérapie cellulaire : la greffe de cellules souches.....	10
Dispositif médical : l'exosquelette Abilitech™ .....	10
LGMD R1 ( <i>CAPN3</i> – calpaïnopathie) .....	10
L'essai clinique du VTA-100 n'aura finalement pas lieu .....	10
LGMD R2 ( <i>DYSF</i> – dysferlinopathie).....	11
Thérapie génique : le SRP-6004.....	11
LGMD R4 ( <i>SGCB</i> – bêta-sarcoglycanopathie) .....	11
Thérapie génique : le SRP-9003.....	11
LGMD R5 ( <i>SGCG</i> – gamma-sarcoglycanopathie).....	13
Thérapie génique : un essai va démarrer chez l'homme .....	13
LGMD R9 ( <i>FKRP</i> – dystroglycanopathie).....	14
Thérapie génique : premiers résultats encourageants pour l'ATA-100 ....	14
Thérapie génique : première injection du LION-101 aux États-Unis .....	15
Pharmacothérapie : le ribitol confirme son efficacité.....	15
Pharmacothérapie : l'efficacité clinique du ribose reste à démontrer .....	16
Pharmacothérapie : l'EDG-5506 ne convainc pas .....	16
<b>Études observationnelles .....</b>	<b>17</b>
Qu'est-ce qu'une étude observationnelle ? .....	17
Les registres de patients LGMD.....	17
Deux registres LGMD nationaux.....	18
Dix registres LGMD internationaux.....	18
Études cliniques dans plusieurs LGMD .....	19
Troubles respiratoires dans les LGMD.....	19
Mieux connaître les populations sous-représentées.....	19
Progression clinique dans les LGMD récessives.....	20
Vers un meilleur diagnostic moléculaire dans les LGMD .....	20
Focus sur la population tchèque de LGMD.....	21
Caractérisation des LGMD récessives dans le sud du Brésil .....	21
Description des LGMD en Chine.....	22
Fonctions motrice et pulmonaire dans les sarcoglycanopathies.....	22
Histoire naturelle des LGMD R1 et R4.....	22



Caractéristiques cliniques des dystroglycanopathies .....	23
GRASP-LGMD : mesures d'évaluation des LGMD .....	23
Biomarqueurs de fragilisation du sarcolemme dans les LGMD .....	24
Évolution des capacités motrices dans les LGMD .....	25
Diagnostic et évolution de la maladie en Chine .....	25
<b>LGMD D4 (CAPN3 – calpaïnopathie, autosomique dominante) .....</b>	<b>25</b>
Caractéristiques cliniques des calpaïnopathies dominantes .....	25
Mutation p. Lys254del : nécessaire mais pas suffisante .....	26
<b>LGMD R1 (CAPN3 – calpaïnopathie, autosomique récessive).....</b>	<b>26</b>
CALNATHIS : évolution de la fonction musculaire.....	26
Alternatives à la biopsie musculaire .....	26
<b>LGMD R2 (DYSF – dysferlinopathie) .....</b>	<b>27</b>
COS2 : histoire naturelle dans les dysferlinopathies.....	27
Différenciation de la dysferlinopathie par IRM .....	27
Les patients russes à l'étude .....	28
<b>LGMD R4 (SGCB – bêta-sarcoglycanopathie) .....</b>	<b>28</b>
Un effet fondateur en Inde .....	28
Une étude préalable à un futur essai de thérapie génique.....	28
<b>LGMD R9 (FKRP – dystroglycanopathie).....</b>	<b>29</b>
Sommeil et qualité de vie chez des patients norvégiens.....	29
Critères d'évaluation de la LGMD R9 pour de futurs essais.....	29
<b>LGMD R12 (ANO5 – anoctaminopathie).....</b>	<b>30</b>
Caractérisation de l'atteinte musculaire en IRM.....	30
Évolution de la maladie au cours du temps .....	30
<b>LGMD R18 (TRAPPC11) .....</b>	<b>31</b>
Un effet fondateur dans la population gitane.....	31
<b>LGMD R29 (SNUPN).....</b>	<b>31</b>
Une nouvelle forme de LGMD .....	31
<b>Études précliniques : les pistes thérapeutiques .....</b>	<b>32</b>
<b>LGMD R1 (CAPN3 – calpaïnopathie).....</b>	<b>32</b>
Faisabilité de l'édition génomique par CRISPR/Cas9 .....	32
<b>LGMD R2 (DYSF – dysferlinopathie) .....</b>	<b>32</b>
Preuve de concept : thérapie génique à double vecteur .....	32
<b>LGMD R9 (FKRP – dystroglycanopathie).....</b>	<b>33</b>
Thérapie génique et pharmacologie, la formule gagnante .....	33
<b>LGMD R21 (POGLUT1) .....</b>	<b>34</b>
Correction de mutation via CRISPR/Cas9 et rôle de <i>POGLUT1</i> .....	34
<b>Recherche fondamentale.....</b>	<b>35</b>
<b>LGMD R1 (CAPN3 – calpaïnopathie).....</b>	<b>35</b>
Calpaïne et flux de calcium .....	35
<b>LGMD R4 (SGCB), R6 (SGCG).....</b>	<b>35</b>
Un nouveau modèle de poisson-zèbre dans les sarcoglycanopathies .....	35
<b>LGMD R9 (FKRP – dystroglycanopathie).....</b>	<b>36</b>
Un nouveau modèle cellulaire pour tester la thérapie génique.....	36






## Les myopathies des ceintures

# LGMD


Aussi appelées « *Limb-Girdle Muscular Dystrophies* » (LGMD), les myopathies des ceintures concernent des patients présentant un déficit des muscles dits « des ceintures » survenant en général avant l'âge de 30 ans, sans atteinte du visage, et avec une progression relativement peu rapide.

### Principaux symptômes

-  **Déficit des muscles des ceintures** : muscles des épaules (ceinture scapulaire), des hanches (ceinture pelvienne) et des muscles qui en sont proches (haut des bras et cuisses).
-  **Très variables** allant d'une fatigabilité musculaire jusqu'à la perte de la marche.
-  Avec ou sans complications respiratoires et/ou cardiaques.

### Traitements

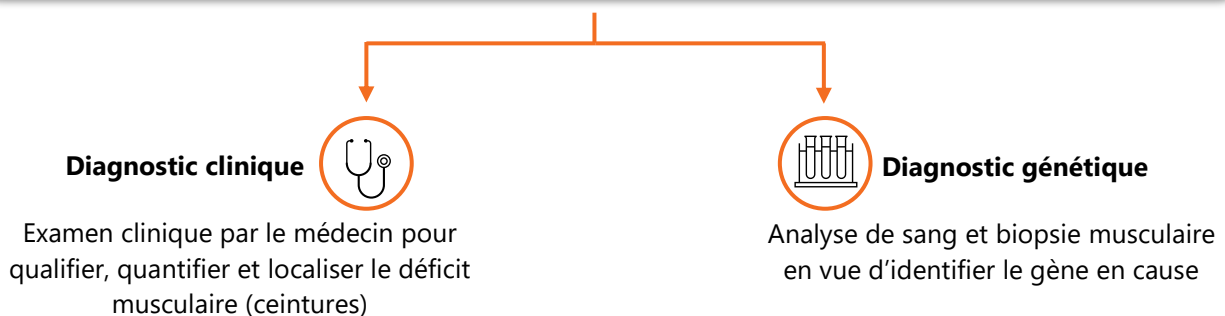


-  Traiter les différents symptômes avec **une prise en charge pluridisciplinaire**, notamment orthopédique, dans les Centres de référence ou de compétences neuromusculaires.



Des **thérapies innovantes**, comme la thérapie génique, sont en développement.

### Diagnostic



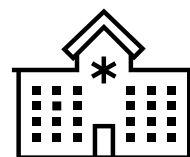
### En chiffres



**1 à 3** personnes atteintes de LGMD sur 100 000



**148** articles scientifiques publiés entre juin 2023 et mai 2024 (PubMed)



**11** essais cliniques dont **6** de thérapie génique (ClinicalTrials.gov au 31/05/24)

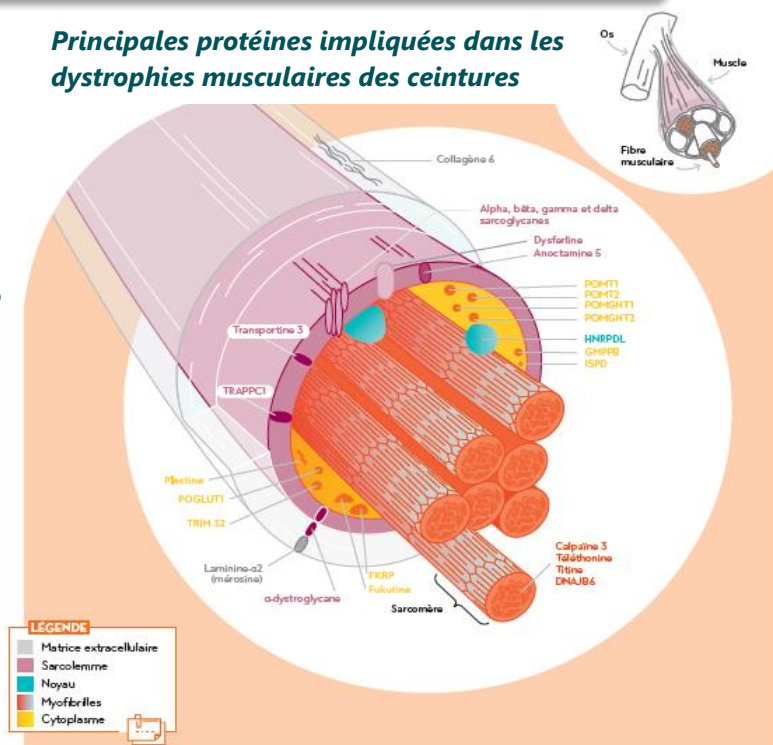


**Mode de transmission**

- **27 formes autosomiques récessives**  
De LGMD R1 à LGMD R27  
Dont 5 appellations :
  - Calpainopathies : LGMD R1
  - Dysferlinopathies : LGMD R2
  - Anoctaminopathies : LGMD R12
  - Sarcoglycanopathies : LGMD R3, R4, R5, R6
  - Dystroglycanopathies : LGMD R9, R11, R13, R14, R15, R16, R19, R20 et R24

- **5 formes autosomiques dominantes (beaucoup plus rares que les précédentes)**  
De LGMD D1 à LGMD D5

**Principales protéines impliquées dans les dystrophies musculaires des ceintures**



**Une nouvelle classification depuis 2018**

**AUTOSOMIQUE RECESSIF**

**AUTOSOMIQUE DOMINANT**

Nom	Gène	Protéine	Nom	Gène	Protéine
LGMD R1 (ex LGMD 2A)	<i>CAPN3</i>	Calpaïne 3	LGMD D1 (ex LGMD 1D)	<i>DNAJB6</i>	DNAJB6
LGMD R2 (ex LGMD 2B)	<i>DYSF</i>	Dysferline	LGMD D2 (ex LGMD 1F)	<i>TNPO3</i>	Transportine 3
LGMD R3 (ex LGMD 2D)	<i>SGCA</i>	α-sarcoglycane	LGMD D3 (ex LGMD 1G)	<i>HNRNPDL</i>	hnRNPDL
LGMD R4 (ex LGMD 2E)	<i>SGCB</i>	β-sarcoglycane	LGMD D4 (ex LGMD 1I)	<i>CAPN3</i>	Calpaïne 3
LGMD R5 (ex LGMD 2C)	<i>SGCG</i>	γ-sarcoglycane	LGMD D5 (ex LGMD 2A)	<i>COL6A1, -A2, -A3</i>	Chaîne α1, 2, 3 du collagène VI
LGMD R6 (ex LGMD 2F)	<i>SGCD</i>	δ-sarcoglycane			
LGMD R7 (ex LGMD 2G)	<i>TCAP</i>	Téléthonine			
LGMD R8 (ex LGMD 2H)	<i>TRIM32</i>	TRIM32			
LGMD R9 (ex LGMD 2I)	<i>FKRP</i>	FKRP			
LGMD R10 (ex LGMD 2J)	<i>TTN</i>	Titine			
LGMD R11 (ex LGMD 2K)	<i>POMT1</i>	POMT1			
LGMD R12 (ex LGMD 2L)	<i>ANO5</i>	Anoctamine 5			
LGMD R13 (ex LGMD 2M)	<i>FKTN</i>	Fukutine			
LGMD R14 (ex LGMD 2N)	<i>POMT2</i>	POMT2			
LGMD R15 (ex LGMD 2O)	<i>POMGnT1</i>	POMGnT1			
LGMD R16 (ex LGMD 2P)	<i>DAG1</i>	α et β dystroglycanes			
LGMD R17 (ex LGMD 2Q)	<i>PLEC</i>	Plectine			
LGMD R18 (ex LGMD 2S)	<i>TRAPPC11</i>	TRAPPC11			
LGMD R19 (ex LGMD 2T)	<i>GMPPB</i>	GMPPB			
LGMD R20 (ex LGMD 2U)	<i>ISPD</i>	ISPD			
LGMD R21 (ex LGMD 2Z)	<i>POGLUT1</i>	Protéine O-transférase 1			
LGMD R22	<i>COL6A1, -A2, -A3</i>	Collagène VI			
LGMD R23	<i>LAMA2</i>	Laminine α2 (mérosine)			
LGMD R24	<i>POMGNT2</i>	POMGNT2			
LGMD R25 (ex LGMD 2X)	<i>BVES</i>	POPDC1			
LGMD R26	<i>POPDC3</i>	POPDC3			
LGMD R27	<i>JAG2</i>	Jagged2			
LGMD R28	<i>HMGR</i>	HMG-CoA réductase			

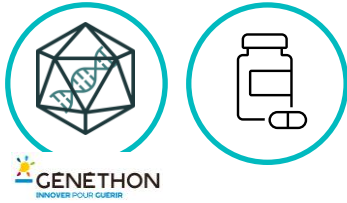
Pour en savoir plus sur les LGMD :

[www.afm-telathon.fr/fr/fiches-maladies/myopathie-des-ceintures](http://www.afm-telathon.fr/fr/fiches-maladies/myopathie-des-ceintures)



## 5

## Faits marquants de ces 12 derniers mois

**LGMD R9 liée à *FKRP*: les pistes thérapeutiques se multiplient**

- En cette année 2023-2024, les projecteurs sont braqués sur la LGMD R9. *Atamyo Therapeutics* a lancé son propre essai clinique de thérapie génique en Europe, et devient ainsi le deuxième laboratoire, après l'américain *AskBio*, qui évalue actuellement chez l'homme un gène-médicament pour cette maladie.
- Côté pharmacologie, le **ribitol**, développé par le laboratoire *ML Bio Solutions*, continue de faire ses preuves d'efficacité chez l'homme et est actuellement en phase III. En outre, les recherches en parallèle menées chez l'animal montrent que le ribitol pourrait même augmenter l'efficacité de la thérapie génique, la démonstration d'une synergie qui arrive à point nommé au vu des essais en cours.

**Sarcoglycanopathies et thérapie génique : c'est au tour de la France**

- Généthon l'avait déjà testée près de 15 ans auparavant dans la LGMD R5 liée à *SGCG* : la thérapie génique y est à nouveau à l'essai à partir de 2024 avec le **produit ATA-200** développé par *Atamyo Therapeutics*, un spin-off du laboratoire Généthon. Un espoir tangible pour la concrétisation de la thérapie génique dans cette maladie.

**LGMD R2 liée à *DYSF*: la thérapie génique est possible**

- La thérapie génique est une méthode complexe, encore plus lorsque des gènes de grande taille comme *DYSF* sont en jeu. L'approche de thérapie génique à double vecteur est une solution possible qui a été testée cette année avec succès chez la souris. Des résultats qui confirment [ceux de Généthon](#) plus de 10 ans auparavant.

**L'essai de la thérapie cellulaire chez l'homme prend du retard**

- L'essai **bASKet** en Allemagne, qui devait évaluer la transplantation chez l'homme de cellules souches de patients génétiquement corrigées par CRISPR/Cas9, était très attendu l'année passée. Mis en avant par [Nature Medicine](#), le journal le listait comme l'un des 11 essais cliniques à surveiller en 2023. Son début initialement prévu en juillet 2023 a été repoussé en 2024.
- La plus grosse déception vient du côté du **produit VT-100** développé par *Vita Therapeutics*. Cet essai, basé sur le même principe thérapeutique, mais dans la LGMD R1 spécifiquement, a lui été annulé à la suite d'une réévaluation de la stratégie de développement des programmes de la compagnie de biotechnologie.

**La liste des LGMD continue de s'allonger**

- Avec l'identification de l'implication du gène *SNUPN*, la **29<sup>e</sup> forme de LGMD récessive** a été découverte par deux équipes de recherche indépendantes, à quelques semaines d'intervalle. Cette nouvelle forme, qui marque l'entrée des « snurportinopathies » dans le paysage des maladies neuromusculaires, a la particularité d'être causée par des anomalies d'épissage de l'ARN et de provoquer, entre autres, des anomalies de structure des myofibrilles.





## Actualités dans les LGMD



### Une nouvelle fiche d'urgence médicale LGMD

- Afin d'améliorer la prise en charge des patients atteints de myopathie de ceintures en France, le groupe d'intérêt LGMD de l'AFM-Téléthon a produit, en collaboration avec le Pr Léonard Féasson (Saint-Étienne), une **fiche d'urgence médicale** spécifique aux LGMD.
- **Destinée au médecin urgentiste ou au SAMU**, on y retrouve des informations nécessaires à la prise en charge d'urgence : atteintes cardiorespiratoires, médicaments et procédures à éviter, conduite à adopter en cas de fracture...
- Les malades peuvent la télécharger et y indiquer leurs informations personnelles (nom, type de LGMD, médecin référent...) et la compléter en fonction des caractéristiques de leur maladie et de leur historique médical. Incluse dans un « kit d'urgence » lui aussi à disposition des intéressés, elle permettra de rassurer les patients et leur famille.

[www.lgmd.afm-telethon.fr/fiche-durgence-medicale-lgmd/](http://www.lgmd.afm-telethon.fr/fiche-durgence-medicale-lgmd/)

### Conférence médico-scientifique de la MDA 2024

- La **2024 MDA Clinical & Scientific Conference**, organisée par la *Muscular Dystrophy Association (MDA)*, a eu lieu du 3 au 6 mars 2024, à la fois en ligne et en présentiel, aux États-Unis (Orlando, Floride). Cette année encore, cette conférence confirme sa popularité : près de 1 700 participants sur site 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*.

[www.mdacconference.org](http://www.mdacconference.org)

### Atelier scientifique 2024 sur les LGMD

- Le 8 février 2024, la *Speak Foundation* a organisé le **2024 Limb-Girdle Muscular Dystrophy (LGMD) Scientific Workshop** à Rockville dans le Maryland aux États-Unis. Cet évènement, qui s'inspire de l'*Externally-led patient-focused drug development (EL-PFDD) meeting* de 2022, a réuni patients, experts médicaux, associations, autorités réglementaires, compagnies de biotechnologie... pour discuter des besoins des patients, et des moyens d'optimiser et d'accélérer le développement de nouvelles thérapies. L'atelier était focalisé sur les LGMD R1-R5 et R9. Plus d'une vingtaine d'experts du sujet étaient présents, comme Jerry Mendell, Lindsay Alfano, Douglas Sproule, Louise Rodino-Klapac ou encore Peter Kang.

[www.thespeakfoundation.com/scientific-workshop](http://www.thespeakfoundation.com/scientific-workshop)

### Première conférence européenne sur la LGMD R9

- Le 25 mai 2024, une conférence européenne dédiée aux patients atteints de LGMD R9 a eu lieu à Amsterdam. Organisée par le *John Walton Muscular Dystrophy Research Centre*, en collaboration avec, entre autres, le Groupe d'Intérêt LGMD de l'AFM-Téléthon, cet évènement inédit a rassemblé des patients, leur famille et des cliniciens et chercheurs experts venus des États-Unis et d'Europe pour un partage d'expériences et des discussions autour des progrès de la recherche et des essais cliniques.

[www.lgmd.afm-telethon.fr/conference-europeenne-lgmdr9-2i-fkrp-le-25-mai-2024-a-amsterdam/](http://www.lgmd.afm-telethon.fr/conference-europeenne-lgmdr9-2i-fkrp-le-25-mai-2024-a-amsterdam/)

*La recherche translationnelle est à l'articulation entre la recherche fondamentale (compréhension des mécanismes à l'origine des maladies) et la recherche clinique (évaluation de candidat-médicament chez l'Homme).*

*Elle implique une grande collaboration entre chercheurs et cliniciens : de la recherche fondamentale vers l'application au patient, mais également des observations faites sur le patient vers la recherche fondamentale.*

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

[www.thespeakfoundation.com](http://www.thespeakfoundation.com)



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

[www.enmc.org/](http://www.enmc.org/)

**TREAT-NMD** est un réseau international dédié aux maladies neuromusculaires, regroupant des spécialistes scientifiques et cliniciens et des associations de patients. Créé en 2012 à l'initiative de l'AFM-Téléthon et avec le soutien financier initial de la Commission européenne, **TREAT-NMD** a pour objectif d'accélérer le passage en clinique des recherches les plus prometteuses.

[www.treat-nmd.org/](http://www.treat-nmd.org/)

La **recherche** dans les maladies neuromusculaires est à la fois **fondamentale** (physiologie du muscle, identification des causes immunologiques/génétiques et des mécanismes de chacune des formes de maladie neuromusculaire...), **préclinique** (expérimentation/exploration de pistes thérapeutiques éventuelles sur des modèles biologiques), **clinique** (histoire naturelle de la maladie, amélioration du diagnostic et de la prise en charge, essais de traitements potentiels...).

## Conférence internationale 2023 sur les LGMD

- Après 2019 à Chicago et 2021 en ligne, la troisième édition de la **Limb-Girdle Muscular Dystrophy International Conference** est revenue en présentiel du 27 au 29 octobre 2023 à Washington D.C. (USA).
- Organisée par la *Speak Foundation*, elle a rassemblé des experts tels que les Dr Carsten Bönneman et Volker Straub, mais aussi des représentants d'associations (MDA et autres) ou de compagnies de biotechnologie (*ML Bio Solutions, Sarepta Therapeutics...*). Cette conférence était orientée principalement vers des patients et la communauté LGMD avec notamment des sessions sur l'état des lieux des essais en cours et en préparation, les développements précliniques de traitements innovants, des conseils pratiques... Pour ceux ne pouvant pas se déplacer, les sessions étaient également diffusées en streaming.

[www.lgmd-info.org/event/international-lgmd-conference-2023/](http://www.lgmd-info.org/event/international-lgmd-conference-2023/)

## Conférence sur les dysferlinopathies

- Du 8 au 11 mai 2024 s'est tenue la **Dysferlin Conference 2024** à Houston, au Texas. Unique en son genre, cet événement organisé par la *Jain Foundation* se focalise sur le gène de la dysferline et les maladies associées, dont la LGMD R2 liée à *DYSF*. Après presque dix ans d'absence, la conférence a permis aux scientifiques internationaux experts du domaine (Volker Straub, Harmen Reyngoudt, Ana Topf, Noah Weisleder...) de présenter les études et essais en cours dans ces maladies, ainsi que d'échanger sur les obstacles au développement thérapeutique et sur des collaborations possibles.

[www.jain-foundation.org/research/conferences/dysferlin-conference/](http://www.jain-foundation.org/research/conferences/dysferlin-conference/)

## Les rendez-vous à venir

### La conférence internationale de Treat-NMD

- La **8<sup>e</sup> édition de la conférence internationale du Treat-NMD** se tiendra du 6 au 8 février 2025 à Dubaï, aux Émirats arabes unis. Elle rassemblera chercheurs, patients, associations de patients, cliniciens et représentants de l'industrie pharmaceutique afin de discuter des challenges du développement de traitements dans les maladies neuromusculaires, de présenter les dernières avancées dans les soins, les mesures d'évaluation et les pistes thérapeutiques innovantes en cours d'étude ou à l'essai, et d'échanger des idées dans la recherche translationnelle. Les inscriptions ne sont pas encore ouvertes, mais vous pouvez déjà remplir en ligne un formulaire de manifestation d'intérêt pour cet événement.

[www.treat-nmd.org/event/the-8th-international-treat-nmd-conference/](http://www.treat-nmd.org/event/the-8th-international-treat-nmd-conference/)





## Essais cliniques

Les essais cliniques consistent à **évaluer chez l'homme un traitement potentiel** (qu'il s'agisse d'un candidat-médicament, d'un dispositif médical ou autre) afin de s'assurer de sa tolérance et de son efficacité dans une maladie donnée. Il est alors testé au cours **de phases successives (I, II, III, IV)**, lesquelles vont donner des réponses spécifiques sur le produit : est-il bien toléré ? Quelle est la dose optimale ? Est-il efficace et sur quels critères (marche, fonction motrice, respiration, fonction cardiaque...) ? Même après son éventuelle mise sur le marché, le produit utilisé en vie réelle continue d'être surveillé afin d'affiner les connaissances et d'identifier tout effet secondaire inattendu, grave ou moins grave, qui pourrait survenir.

[www.afm-telethon.fr/fr/vivre-avec-la-maladie/mon-parcours-de-soins/les-essais-cliniques-en-pratique](http://www.afm-telethon.fr/fr/vivre-avec-la-maladie/mon-parcours-de-soins/les-essais-cliniques-en-pratique)



## Les essais cliniques en cours dans les LGMD

TITRE DE L'ESSAI	FORME DE LGMD	APPROCHE THÉRAPEUTIQUE	DÉVELOPPEMENT CLINIQUE		
			PHASE I	PHASE II	PHASE III
<b>SRP-9003-101</b> <i>(Sarepta Therapeutics, États-Unis)</i>	<b>LGMD R4 (SGCB)</b>	<b>Thérapie génique</b>	<b>SRP-9003</b> Recrutement terminé		
<b>SRP-9003-102 (VOYAGENE)</b> <i>(Sarepta Therapeutics, États-Unis)</i>	<b>LGMD R4 (SGCB)</b>	<b>Thérapie génique</b>	<b>SRP-9003</b> Recrutement terminé		
<b>SRP-9003-301 (EMERGENCE)</b> <i>(Sarepta Therapeutics, multinational)</i>	<b>LGMD R4 (SGCB)</b>	<b>Thérapie génique</b>	<b>SRP-9003</b> Recrutement en cours		
<b>ATA-003-GSAR</b> <i>(Généthon – Atamyo Therapeutics, France)</i>	<b>LGMD R5 (SGCG)</b>	<b>Thérapie génique</b>	<b>ATA-200 (GNT0007)</b> Recrutement non commencé		
<b>ATA-001-FKRP</b> <i>(Généthon – Atamyo Therapeutics, France)</i>	<b>LGMD R9 (FKRP)</b>	<b>Thérapie génique</b>	<b>ATA-100 (GNT0006)</b> Recrutement en cours		
<b>LION-CS101</b> <i>(AskBio, États-Unis)</i>	<b>LGMD R9 (FKRP)</b>	<b>Thérapie génique</b>	<b>LION-101 (AB-1003)</b> Recrutement en cours		
<b>MLB-01-003</b> <i>(ML Bio Solutions, États-Unis)</i>	<b>LGMD R9 (FKRP)</b>	<b>Pharmacothérapie</b>	<b>BBP-418 (ribitol)</b> Recrutement terminé		
<b>MLB-01-005 (FORTIFY)</b> <i>(ML Bio Solutions, États-Unis)</i>	<b>LGMD R9 (FKRP)</b>	<b>Pharmacothérapie</b>	<b>BBP-418 (ribitol)</b> Recrutement en cours		
<b>DUNE Phase 2 Exercise Challenge</b> <i>(Edgewise Therapeutics, États-Unis)</i>	<b>LGMD R9 (FKRP)</b>	<b>Pharmacothérapie</b>	<b>EDG-5506 (sevasemten)</b> Recrutement terminé		
<b>bASKet</b> <i>(Myopax, Allemagne)</i>	<b>LGMD</b>	<b>Thérapie cellulaire</b>	<b>GenPHSats</b> Recrutement non commencé		

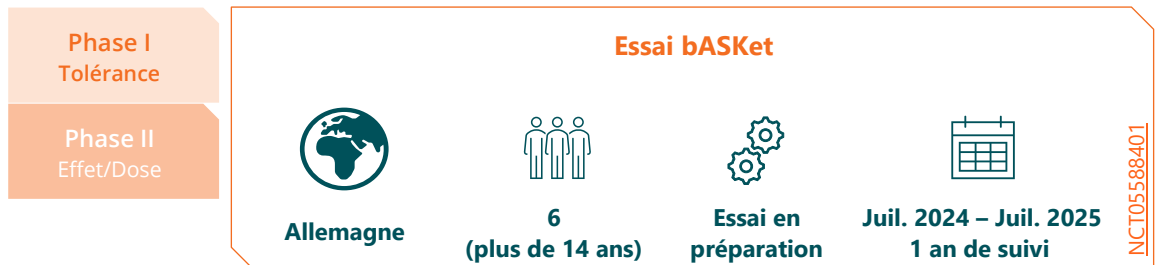


## Essais cliniques portant sur plusieurs LGMD

### Thérapie cellulaire : la greffe de cellules souches

- L'essai **bASKet** qui devait débuter en 2023 a malheureusement été repoussé à juillet 2024.
- La thérapie cellulaire qui sera évaluée dans cet essai de phase I-IIa vise à régénérer du muscle sain en **transplantant des cellules souches musculaires** (ou GenPHSats pour « *gene edited primary human satellite cells* ») prélevées chez le patient, corrigées *in vitro* via l'outil d'édition génomique CRISPR/Cas9, avant de lui être réinjectées (transplantation autologue). L'approche repose sur les [travaux de recherche](#) de l'équipe de Simone Spuler, cofondatrice de la société de biotechnologie *Myopax*.
- Six adolescents et/ou adultes atteints de LGMD (toutes formes confondues) sont prévus d'entrer dans l'étude. Ils devraient être suivis pendant un an pour évaluer notamment l'impact du traitement sur l'évolution de la structure et de la force musculaires.

[Müthel, S. et al. Mol Ther Nucleic Acids. 2023](#)    [Arnold, C. et al. Nat Med. 2022.](#)



### Dispositif médical : l'exosquelette Abilitech™

- Financée par la *Schulze Family Foundation* et *Abilitech Medical*, l'étude clinique américaine **Schulze** teste sur un an l'usage de l'Abilitech™, une **orthèse de bras robotisée**, chez des personnes atteintes de maladie neuromusculaire.

Le saviez-vous ?

Fondée en 2016, la compagnie Abilitech fait partie des sociétés comme Myomo, Orthopus ou Maxon qui tentent depuis plusieurs années de démocratiser l'usage des nouvelles technologies, telles que les exosquelettes, destinées à améliorer le quotidien des patients neuromusculaires dont les membres supérieurs ont une mobilité réduite.

Un **exosquelette** est un dispositif robotisé d'assistance aux mouvements conçu pour compenser la faiblesse musculaire et ainsi gagner en autonomie. Il peut être utilisé lors des séances de rééducation ou au quotidien, pour assister les mouvements.

- Cette étude incluant 35 participants, dont certains atteints de LGMD, mais aussi d'autres pathologies neuromusculaires (DMD, FSHD et autres), évalue l'efficacité et la portée de l'assistance fournie par *Abilitech™* dans la récupération de certaines fonctions motrices des bras au cours d'activités du quotidien. L'étude, débutée en 2022, devrait se terminer en juin 2023.

[www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05409079](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05409079)

### LGMD R1 (CAPN3 – calpainopathie)

#### L'essai clinique du VTA-100 n'aura finalement pas lieu

- Le **VTA-100** est une thérapie **combinant l'édition du génome et des cellules souches** : les anomalies génétiques des cellules de patients sont corrigées *in vitro* puis les cellules modifiées sont réadministrées (transplantation autologue) afin de permettre le développement de fibres musculaires fonctionnelles.



Malgré des résultats positifs du VTA-100 chez le modèle murin de LGMD R1, l'essai clinique prévu en 2025 par *Vita Therapeutics* a été **abandonné pour raisons financières**. La compagnie a décidé de se focaliser sur les développements de son approche allogénique (VTA-200), plus universelle, plutôt que sur sa thérapie par cellules souches autologues.

[Vita Therapeutics. Letter to the Community. 2024.](#)

[www.lgmd.afm-telethon.fr/lettre-ouverte-a-la-communaute-lgmd2a-r1-de-vita-therapeutics/](http://www.lgmd.afm-telethon.fr/lettre-ouverte-a-la-communaute-lgmd2a-r1-de-vita-therapeutics/)

## LGMD R2 (DYSF – dysferlinopathie)

### Thérapie génique : le SRP-6004

L'évaluation des effets du **SRP-6004** (rAAVrh74.MHCK7.DYSF.DV) conçu pour exprimer la protéine dysferline a débuté chez l'homme en 2016 avec l'essai clinique **IRB15-00669** (NCT02710500) promu par *Sarepta Therapeutics*. Désormais terminé, il visait à évaluer la sécurité d'utilisation et la tolérance du produit de thérapie génique dans la LGMD R2 (dysferlinopathie). Administré en intramusculaire chez les deux participants de l'essai, le produit n'a pas provoqué d'effets indésirables notables.

### L'évaluation continue avec NAVIGENE

Sur la base des données de l'essai IRB15-00669, *Sarepta Therapeutics* a démarré en mai 2023 l'essai en ouvert **SRP-6004-102** (ou NAVIGENE) aux États-Unis. Son objectif principal est d'évaluer l'innocuité et l'efficacité (essai de phase I) de l'injection systémique (par voie intraveineuse) du SRP-6004 chez deux patients marchants atteints de LGMD R2 (dysferlinopathie). En août 2023, *Sarepta Therapeutics* a annoncé l'injection du produit de thérapie génique chez un premier patient au cours du second trimestre 2023. Les résultats sont en attente.

[Sarepta Therapeutics. Sarepta. Press Release. 2023](#) [Pozsgai, E. et al. Neurodegener Dis Manag. 2021.](#)

[www.lgmd.afm-telethon.fr/sarepta-annonce-le-dosage-du-premier-patient-dans-lessai-navigene-pour-la-lgmdr2-2b/](http://www.lgmd.afm-telethon.fr/sarepta-annonce-le-dosage-du-premier-patient-dans-lessai-navigene-pour-la-lgmdr2-2b/)

À ses débuts, la **thérapie génique** consistait uniquement à remplacer un gène défectueux en apportant à l'organisme le gène normal.

Depuis, les techniques de thérapie génique se sont développées : en font partie toutes les techniques qui introduisent dans l'organisme du matériel génétique sous forme d'ADN ou d'ARN (gène-médicament, oligonucléotides antisens...) à des fins thérapeutiques.

[www.inserm.fr](http://www.inserm.fr) > Information en santé > Dossiers d'information > Thérapie génique

### Essai SRP-6004-102 (NAVIGENE) – LGMD R2



États-Unis



2  
(plus de 18 ans)



Recrutement  
terminé



Mai 2023 – Août 2028  
5 ans de suivi

Phase I  
Tolérance

## LGMD R4 (SGCB – bêta-sarcoglycanopathie)

### Thérapie génique : le SRP-9003

Débuté en 2018, l'essai **SRP-9003-101** de phase I/II, toujours en cours, a pour but d'évaluer la bonne tolérance du **SRP-9003** (rAAVrh74.MHCK7.SGCB), un produit de thérapie génique apportant le gène *SGCB* codant la protéine bêta-sarcoglycane chez des patients atteints de LGMD R4.

Phase I  
TolérancePhase II  
Effet/Dose

## Essai SRP-9003-101 – LGMD R4



États-Unis

6  
(4 à 13 ans)Recrutement  
terminéOct. 2018 – Fév. 2025  
5 ans de suivi

NCT03652259

- Une publication a rapporté les effets du SRP-9003, deux ans après son injection en intraveineux à faible ou à forte dose chez les six patients (trois pour chaque dose).

**Un produit assez bien toléré**

- La thérapie s'est révélée être relativement bien tolérée par la majorité des patients (quatre sur six), qui n'ont eu que des effets secondaires mineurs (vomissements, douleurs gastro-intestinales, perte d'appétit...). Les deux autres patients ont présenté des effets indésirables plus sévères (hépatite et déshydratation importante), qui se sont résolus après quelques jours d'un traitement approprié. Ces effets secondaires n'ont pas nécessité la suspension ou l'arrêt de l'essai clinique.

**Des effets durables deux ans après l'injection initiale**

- Tandis que le taux de protéine SGCB mesuré dans les muscles est inférieur à 10 % du taux normal chez les malades avant thérapie, 60 jours après l'injection du traitement à la plus forte dose, il est augmenté à près de 62 % de la quantité trouvée chez les personnes non malades. Les auteurs notent également une restauration du complexe des protéines sarcoglycanes au niveau de la membrane des fibres musculaires, gage de sa stabilité.
- Le taux de créatine phosphokinase (CPK) dans le sang peut lui être réduit de près de 90 %, indiquant une diminution significative de la dégradation des fibres musculaires.

Ces améliorations biologiques se maintiennent à des niveaux comparables deux ans après l'injection.

**Une motricité améliorée**

- Sur la même période d'observation, les évaluations motrices réalisées avec l'échelle NSAD (marche, squats, montée de marches...) indiquent une amélioration fonctionnelle dans les deux groupes (près de trois points supplémentaires en moyenne). En comparaison, un groupe contrôle composé de cinq malades atteints de LGMD R4 et non traités montre une baisse moyenne d'environ quatre points avec la même échelle.

**Un outil de mesure qui a fait ses preuves**

La *North Star Assessment for limb-girdle muscular dystrophies* (NSAD) est une échelle de mesure des performances motrices de personnes (marchantes ou non) développée initialement pour la LGMD R2 liée à *DYSF* à partir d'une autre échelle (*North Star Ambulatory Assessment*, ou NSAA) utilisée dans la myopathie de Duchenne.

**Une confirmation avec VOYAGENE**

- En parallèle, *Sarepta Therapeutics* a également lancé **SRP-9003-102** (ou VOYAGENE), un essai en ouvert de phase I sur cinq enfants (non marchants) et adultes (marchants ou non) afin de générer des données complémentaires à celles obtenues lors de l'essai SRP-9003-101.



### Essai SRP-9003-102 (VOYAGENE) – LGMD R4



États-Unis



5 participants



Recrutement  
terminé



Fév. 2023 – Fév. 2028  
Suivi non précisé

NCT05876780

Phase I  
Tolérance

#### La phase suivante en préparation

Sarepta Therapeutics a annoncé en début d'année 2024 que la sélection des candidats pour un nouvel essai, de phase 3 (EMERGENE), avait déjà démarré. Il inclura 15 patients âgés de quatre ans et plus, marchants ou non, et poursuivra les tests d'efficacité du SRP-9003 dans la LGMD R4.

### Essai SRP-9003 (EMERGENE) – LGMD R4



International



15  
(4 ans et plus)



Recrutement  
en cours



Dates à déterminer  
Suivi non précisé

NCT06246513

Phase III  
Efficacité

[Mendell, J. R. et al. Nat Med. 2024](#) [Sarepta Therapeutics. Press Release. 2024](#)  
[Sarepta Therapeutics. Press Release. 2023.](#)

[www.genesislgmd.com/study/voyagene](http://www.genesislgmd.com/study/voyagene)

[www.lgmd.afm-telethon.fr/sarepta-programmes-lgmd-en-developpement/](http://www.lgmd.afm-telethon.fr/sarepta-programmes-lgmd-en-developpement/)

## LGMD R5 (SGCG – gamma-sarcoglycanopathie)

### Thérapie génique : un essai va démarrer chez l'homme

▪ *Atamyo Therapeutics*, spin-off du laboratoire Généthon, vient d'obtenir les autorisations réglementaires nécessaires pour tester l'innocuité et l'efficacité de l'ATA-200, un vecteur médicament AAV exprimant la gamma-sarcoglycane déficiente. Ce produit de thérapie génique, issu des travaux de recherche d'Isabelle Richard, experte des dystrophies musculaires des ceintures à Généthon, le laboratoire de l'AFM-Téléthon, sera évalué chez six patients atteints de LGMD R5, âgés de 6 à 12 ans et encore marchants.

#### Une faisabilité démontrée

▪ Ce n'est pas la première fois que la thérapie génique est testée dans la LGMD R5. Généthon, lançait déjà dès 2006 un premier essai de phase I de thérapie génique chez l'homme. Ses résultats publiés en 2012 montraient que le produit était bien toléré. En 2019, Isabelle Richard et son équipe observaient l'efficacité dose-dépendante chez la souris d'un autre produit, avec un vecteur plus efficace, qui deviendra l'ATA-200, traçant ainsi la voie vers un essai chez l'homme.

#### Un essai européen

▪ Le nouvel essai, multicentrique de phase I/II, a reçu l'approbation pour se dérouler **en France et en Italie** ; il devrait démarrer cette année. Deux doses d'ATA-200, une faible et une trois fois plus élevée, seront testées par voie systémique (injection en intraveineuse). L'innocuité sera évaluée pendant les six mois suivants et les patients continueront d'être suivis pendant quatre ans et demi.

Phase I  
TolérancePhase II  
Effet/Dose

## Essai ATA-003-GSAR – LGMD R5

France et  
étranger6  
(6 à 12 ans)Essai en  
préparationMai 2024 – Déc. 2030  
5 ans de suivi

NCT05973630

## LGMD R9 (FKRP – dystroglycanopathie)

## Thérapie génique : premiers résultats encourageants pour l'ATA-100

- Le **GNT0006 (ATA-100)** est un produit de thérapie génique, administré par voie intraveineuse, qui a pour objectif de rétablir une production de protéine FKRP chez les patients atteints de LGMD R9.
- L'essai clinique **ATA-001-FKRP** de phase I/II a démarré en 2022 afin de tester l'innocuité et l'efficacité du produit. Promu par *Atamy Therapeutics*, l'essai a lieu **au Danemark, en France et au Royaume-Uni** ; le recrutement du deuxième groupe de patients est toujours en cours.

Le saviez-vous ?

## Un produit issu de la recherche de Généthon

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

## Des résultats préliminaires positifs

- Les données intermédiaires de l'essai ont été présentées à l'*International Limb-Girdle Muscular Dystrophy Conference* en octobre 2023 aux États-Unis ainsi qu'à *Myology 2024*, le congrès organisé par l'AFM-Téléthon les 22-25 avril 2024 à Paris. Sur la première cohorte de trois patients traités, les analyses montrent :
  - une expression réussie du transgène notable trois mois après injection ;
  - une absence d'effets indésirables inattendus ;
  - une amélioration durable de la vitesse de marche ;
  - la disparition des crampes et myalgies, et une amélioration de la qualité de vie ;
  - une baisse sensible des taux de créatine phosphokinase (CPK) ;
  - une correction des anomalies intracellulaires (noyaux centraux) notées habituellement dans les fibres musculaires dystrophiques.

Les effets d'une dose plus élevée seront évalués dans un deuxième groupe de patients.

[Atamy Therapeutics. Communiqué de Presse. 2023](#)

[Gicquel, E. et al. Hum Mol Genet. 2017.](#)

[www.afm-telethon.fr/fr/essai-fkrp-gnt0006](http://www.afm-telethon.fr/fr/essai-fkrp-gnt0006)

Phase I  
TolérancePhase II  
Effet/Dose

## Essai ATA-001-FKRP – LGMD R9

France et  
étranger39  
(plus de 16 ans)Recrutement  
en coursAoût 2022 – Oct. 2030  
5 ans de suivi

NCT05224505



### Thérapie génique : première injection du LION-101 aux États-Unis

- Le **LION-101** (ou AB-1003) est un produit de thérapie génique conçu pour être administré par voie intraveineuse dans la LGMD R9 liée à *FKRP* et qui a pour objectif de rétablir une production de protéine *FKRP*. Il a déjà montré une bonne tolérance et une efficacité dose-dépendante dans des modèles de souris de la maladie.
- L'essai **LION-CS101** multicentrique de phase I/II lancé par *Asklepios BioPharmaceutical (AskBio)*, est en cours aux États-Unis ; il inclura au total dix adultes et adolescents présentant une LGMD R9. Le laboratoire a annoncé en août dernier qu'un premier patient avait reçu une dose du produit de thérapie génique. Les résultats intermédiaires sont encore en attente.

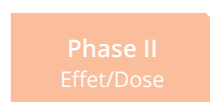
[Asklepios BioPharmaceutical. Press Release. 2023.](#)



### Pharmacothérapie : le ribitol confirme son efficacité

- Le ribitol (BBP-418) est une molécule administrée par voie orale qui permettrait de compenser l'hypoglycosylation anormale de l'alpha-dystroglycane observée dans la LGMD R9. L'apport suffisant de ribitol, substrat de la protéine *FKRP* dans la glycosylation, stimulerait l'activité de cette dernière. L'efficacité de la molécule, notamment sur la fonction motrice et l'espérance de vie, a été démontrée chez des souris modèles de la maladie.
- L'efficacité du ribitol est en cours d'évaluation chez l'homme dans l'essai **MLB-01-003** de phase II lancé en février 2021 par *ML Bio Solutions* (une compagnie de *BridgeBio Pharma*).

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.



### Des résultats positifs durables

- En 2022 et début 2023, les résultats intermédiaires montraient déjà une bonne tolérance au produit administré quotidiennement, sans effets indésirables graves. Il améliorerait aussi sensiblement la glycosylation de l'alpha-dystroglycane et les fonctions motrices des patients. En septembre 2023, *ML Bio Solutions* a dévoilé des résultats à 21 mois, qui confirment les analyses précédentes :
  - une bonne tolérance du ribitol à long terme ;
  - une absence de toxicité ;
  - une réduction importante (plus de 80 %) du taux sérique de CPK ;
  - une stabilisation des scores des tests de marche et de l'échelle NSAD.



### La phase III déjà commencée

Sur la base de ces observations, l'essai **MLB-01-005** (ou « **FORTIFY** ») de phase III du ribitol a été lancé en 2023, avec des centres participants aux États-Unis, en Europe (Danemark, Italie, Norvège, Pays-Bas et Royaume-Uni) et en Australie. Il permettra d'évaluer plus largement (81 participants) l'innocuité et l'efficacité de l'administration orale du ribitol à long terme et sur une plus grande échelle. En août 2023, un premier patient avait déjà reçu une dose du médicament ; une analyse des effets du produit à 12 mois de traitement est prévue. Le recrutement des malades est toujours en cours.

[BridgeBio Pharma. Press Release. 2023](#)

[Wu, B. et al. PLoS One. 2022.](#)

[www.lgmd.afm-telethon.fr/nouvelles-de-mlbio-solutions-sur-le-bbp-418-ribitol/](http://www.lgmd.afm-telethon.fr/nouvelles-de-mlbio-solutions-sur-le-bbp-418-ribitol/)

Phase III  
Efficacité

#### Essai MLB-01-005 (FORTIFY) LGMD R9 - Ribitol



International



81  
(12 à 55 ans)



Recrutement  
en cours



Avril 2023 – Juil. 2027  
3 ans de suivi

NCT05775848

### Pharmacothérapie : l'efficacité clinique du ribose reste à démontrer



#### Une alternative au ribitol

Le ribose est une autre molécule à l'étude pour stimuler l'activité de la protéine FKRP. Ce sucre, précurseur du ribitol, a la particularité d'être disponible en vente libre et que son innocuité soit déjà prouvée.

Des études ont montré que l'addition de ribose dans des cellules modèles d'une autre dystroglycanopathie (LGMD R20 liée à *ISPD*) permet l'augmentation de la concentration en ribitol et la restauration de la glycosylation de l'alpha-dystroglycane.

[Ortiz-Cordero, C. et al. Elife. 2021](#)

[van Tol, W. et al. Clin Chem. 2019](#)

[Gerin, I. et al. Nat Commun. 2016.](#)

Chez un patient atteint de LGMD R9, l'essai d'une supplémentation de ribose pendant six mois a montré que le produit était bien toléré à des doses de 9 ou 18 g par jour, et engendrait, à la plus forte dose, une baisse de 70 % des niveaux de créatine phosphokinase et une augmentation significative de la quantité de ribitol dans certaines cellules. Bien que des effets cliniques positifs n'aient pas pu être démontrés par l'analyse des données cliniques objectives chez le patient, ce dernier a déclaré ressentir une amélioration de sa force musculaire et une diminution de sa fatigue et de sa douleur.

[Thewissen, R. M. J. et al. JIMD Rep. 2024.](#)

### Pharmacothérapie : l'EDG-5506 ne convainc pas

L'**EDG-5506** (ou **sevasemten**) est une petite molécule développée par *Edgewise Therapeutics* pour lutter contre l'atrophie et la fibrose musculaires. Prise par voie orale, elle bloque l'action de l'ATPase des myosines rapides. Ceci limite le recrutement des fibres rapides particulièrement affectées dans les dystrophies, empêchant ainsi leur dégradation.

Lancé par *Edgewise Therapeutics* en février 2023, l'essai « DUNE » de phase II évalue les effets de l'EDG-5506 sur les biomarqueurs de lésion musculaire liée à l'exercice physique chez neuf patients atteints de LGMD R9, neuf de dystrophie musculaire de Becker (DMB) et trois atteints d'une myopathie métabolique (maladie de McArdle).

Un **biomarqueur**, ou **marqueur biologique** 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 son évolution et l'efficacité de nouveaux traitements. Ces marqueurs sont physiologiques (modification de la pression sanguine, de la glycémie, du rythme cardiaque...) ou moléculaires (modification de l'expression d'une protéine...).





### Les investigations continuent

▪ Tandis que le sevasemten montre une bonne tolérance et une efficacité dans la réduction des dommages musculaires liés à l'exercice dans la DMB, **les résultats ne sont pas statistiquement concluants** chez les patients atteints de **LGMD R9**. Un nombre plus élevé de participants pourrait être nécessaire pour mieux appréhender la réponse au traitement. Les investigateurs continuent de compiler et d'analyser les données.

[Edgewise Therapeutics. Press Release. 2023](#) [Edgewise Therapeutics. Press Release. 2024.](#)

[www.edgewisetx.com/science/211](http://www.edgewisetx.com/science/211)

**Essai DUNE**  
**LGMD R9 - EDG-5506**

  
**États-Unis**

  
**21 participants**

  
**Recrutement  
terminé**


  
**Fév. 2023 – Août 2024**  
**Suivi non précisé**

Phase II  
Effet/Dose

## 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 les futurs essais cliniques.

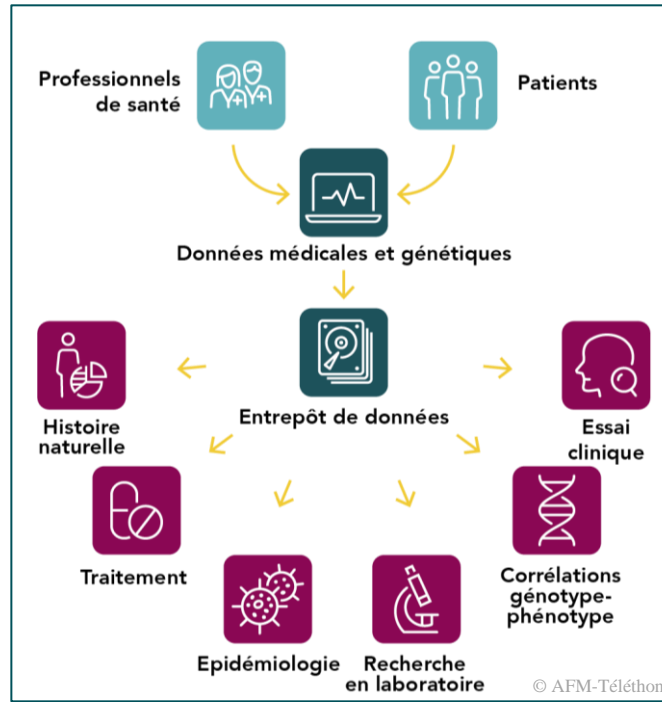
### Les registres de patients LGMD

▪ Les entrepôts de données médicales et les registres-patients en général, **collectent des informations sur les malades** et/ou permettent notamment d'identifier 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.

*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.



### Deux registres LGMD nationaux

Les **registres de patients** sont des recueils, centralisés et exhaustifs pour une région géographique, de données médicales concernant des personnes atteintes par une même maladie.

Soutenus par l'AFM-Téléthon, deux registres français sur les LGMD sont proches d'être déployés :

- Un registre sur les **calpainopathies**, coordonné par le Pr Edoardo Malfatti (Centre de Référence de Pathologie Neuromusculaire, Hôpital Henri Mondor, Paris) et Isabelle Richard (chercheuse à Généthon, Évry).
- Un registre sur les **sarcoglycanopathies**, coordonné par le Pr Pascal Laforêt (Centre de Référence de Pathologie Neuromusculaire Nord-Est-Ile-de-France, Hôpital Raymond Poincaré, Garches).

### Dix registres LGMD internationaux

Le groupe d'intérêt LGMD de l'AFM-Téléthon et la *LGMD Awareness Foundation* ont recensé dans le monde **dix registres de patients** consacrés aux myopathies des ceintures.

[www.lgmd.afm-telethon.fr/registres-internationaux-lgmd/](http://www.lgmd.afm-telethon.fr/registres-internationaux-lgmd/)

[www.lgmd-info.org/knowledge-base/navigating-lgmd/for-patients/international-lgmd-patient-registries/](http://www.lgmd-info.org/knowledge-base/navigating-lgmd/for-patients/international-lgmd-patient-registries/)

Maladie(s)	Gène(s)	Registre (pays coordinateur)
LGMD D1	DNAJB6	<u>LGMD-1D DNAJB6 Foundation and International Registry (USA)</u>
LGMD D4, R1	CAPN3	<u>LGMD2A/Calpainopathy Registry (USA)</u>
LGMD D5, R22	COL6A1-3	<u>Global Registry for COL6-related dystrophies (UK)</u>
LGMD R2	DYSF	<u>The Dysferlin Registry (USA)</u>
LGMD R3	SGCA	<u>LGMD2D Foundation Registry (USA)</u>
LGMD R4	SGCB	<u>GFB Registry (Italie)</u>
LGMD R5	SGCG	<u>Kurt+Peter Foundation Registry (USA)</u>
LGMD R9	FKRP	<u>Global FKRP Registry (UK)</u>
LGMD R12	ANO5	<u>LGMD2L Foundation Registry (USA)</u>



<p>LGMD D1, LGMD D5, LGMD R7-11, LGMD R13-20, LGMD R22-24</p>	<p>COL6A1, COL6A2, COL6A3, CRPPA (ISPD), DAG1, DNAJB6, FKRP, FKTN, GMPPB, LAMA2, PLEC (PLEC1), POMGNT1, POMGNT2, POMT1, POMT2, TCAP, TRAPPC11, TRIM 32, TTN</p>	<p><u><i>Congenital Muscle Disease International Registry (CMDIR) (USA)</i></u></p>
---	---	---

## Études cliniques dans plusieurs LGMD

### Troubles respiratoires dans les LGMD

▪ Un consortium international de spécialistes a cherché à caractériser la prévalence et la progression des troubles respiratoires chez les patients atteints de LGMD.

Ces chercheurs ont étudié les résultats des tests de la fonction pulmonaire (spirométrie) de **156 patients** représentant sept formes de LGMD (LGMD R1-R5, R9 et R12) et examinés sur presque 20 ans (2002-2020).

#### Les troubles respiratoires sont relativement fréquents

▪ Plus de 37 % des malades avaient une réduction de la fonction ventilation (capacité vitale forcée inférieure à 80 % de la valeur attendue) et une toux insuffisante (débit de toux maximal inférieur à 270 L/min) pour près de 9 % d'entre eux.

▪ Ces deux paramètres **déclinent progressivement au cours du temps**, indépendamment de l'âge, de l'utilisation d'un fauteuil ou du type de LGMD, bien que les patients atteints de LGMD R9 et R3-5 (sarcoglycanopathies) semblent avoir une baisse plus rapide de leur capacité d'expiration que les autres malades.

*Muni-Lofra, R. et al. Neurol Genet. 2023.*

### Mieux connaître les populations sous-représentées

▪ Un partenariat international a entrepris de recueillir à grande échelle les caractéristiques génétiques et cliniques de personnes atteintes de maladie neuromusculaire et issues de zones géographiques jusqu'ici peu présentes dans les bases de données médicales de référence.

Le saviez-vous ?

#### Des données déséquilibrées

Bien que la plupart des personnes atteintes d'une maladie neuromusculaire vivent dans des pays en développement, une écrasante majorité (86 %) des données génétiques récoltées sur ces maladies est issue d'individus d'ascendance européenne.

### Une étude d'envergure

▪ Impliquant 18 centres dans sept pays (Afrique du Sud, Brésil, Inde, Turquie, Zambie, Pays-Bas et Royaume-Uni), cette étude a rassemblé en quatre ans plus de 6 000 participants, dont 82 % d'origine non européenne. La majorité des 3 600 patients étudiés de façon plus approfondie appartient à quatre groupes de maladies neuromusculaires : **myopathies des ceintures (18 %)**, neuropathies périphériques héréditaires (16 %), dystrophies musculaires et myopathies congénitales (9 %), et dystrophie musculaire de Duchenne et de Becker (9 %). Ces répartitions sont en accord avec celles observées ailleurs dans le monde.



### Un rendement diagnostique perfectible dans le génotypage des LGMD

Sur plus de 800 personnes analysées génétiquement au cours de l'étude, un peu plus de 50 % ont pu obtenir un diagnostic génétique de certitude ou conditionnel. Au sein des quatre groupes de maladies neuromusculaires cités plus haut, cette proportion monte jusqu'à 72 %, avec un peu moins de 45 % dans les LGMD.

### Des chances inégales de diagnostic

Rareté des centres compétents, spécialisation peu fréquente... l'accès au diagnostic génétique dans les maladies neuromusculaires est limité dans les pays en développement; plus de 90 % des participants analysés génétiquement dans cette étude n'avaient jamais été testés auparavant.

[\*Wilson, L. A. et al. Brain. 2023.\*](#)

### Progression clinique dans les LGMD récessives

L'évolution de la maladie est extrêmement variable au sein des LGMD. Des chercheurs ont voulu estimer plus précisément pour certaines d'entre elles (LGMD R1, R2, R3-R6, R9 et R12) la fréquence de la perte de la marche et l'occurrence de la survenue d'une atteinte cardiaque et/ou respiratoire.

À partir d'une revue systématique de la littérature, et le criblage de près de 3 000 publications scientifiques incluant plus de 1 800 patients décrits, les investigateurs ont identifié **418 patients** dont le statut marchant ou non était indiqué; 57 % (142) d'entre eux avaient également des informations concernant les fonctions respiratoire et cardiaque.

### LGMD R9 et sarcoglycanopathies : une sévérité confirmée

Plus de 63 % (265) des 418 patients étaient non marchants ou dépendants d'un fauteuil roulant. Les auteurs notent que la perte de marche est plus fréquente au sein des LGMD R1, R2, et des sarcoglycanopathies. Elle est encore plus fréquente et plus précoce (en général avant 20 ans) chez ces dernières. Les malades atteints de LGMD R12 analysés conservaient plus souvent la marche que les autres, et aucun de ceux qui l'avaient perdue ne présentait de manifestations cardiaques ou respiratoires.

Parmi les 142 malades avec une évaluation cardiorespiratoire, les patients atteints de LGMD R9 représentaient la grande majorité (73 %) des atteintes cardiaques, tandis que les sarcoglycanopathies (LGMD R3-R6) constituaient la plupart (74 %) des atteintes respiratoires.

Chez les patients marchants, les troubles cardiaques et/ou respiratoires étaient moins communs, sauf chez les patients atteints de LGMD R9 qui représentaient 71 % et 52 % des problèmes respiratoires et cardiaques, respectivement.

[\*Cheung, A. et al. J Clin Neuromuscul Dis. 2023.\*](#)

### Vers un meilleur diagnostic moléculaire dans les LGMD

Aujourd'hui, le diagnostic des LGMD reste compliqué, à cause notamment de l'hétérogénéité clinique et génétique des différentes formes et le mimétisme avec d'autres dystrophies musculaires.

### Un panel de gènes plus étoffé

Afin d'améliorer l'efficacité et optimiser les coûts du diagnostic génétique, des chercheurs américains ont lancé le « *Lantern project* », un programme national de génotypage. Ils y ont développé le « *Lantern Focused Neuromuscular Panel* », un nouveau panel de gènes permettant de détecter simultanément, pour la première fois, les variants génétiques d'une séquence d'ADN, mais aussi les variations du nombre de copies (CNV).



Le saviez-vous ?

### Une autre forme de diversité génétique

Les CNV (pour *Copy Number Variation*) correspondent à des répétitions de certaines parties du génome chez une personne. Ce nombre de répétitions varie d'un individu à l'autre, notamment en fonction de l'état de santé ou d'expositions passées à certains facteurs (rayonnements électromagnétiques par exemple). Les CNV peuvent être sans conséquence, provoquer des variations morphologiques, ou encore être la source de maladies, souvent rares. Ils participent à la diversité de la population humaine.

 Pös, O. et al. *Biomed J.* 2021.

- Plus de **66 gènes** (contre 35 auparavant) ont été analysés chez près de **6500 patients** avec une suspicion clinique de LGMD ou d'une dystrophie musculaire s'en rapprochant. Les investigateurs rapportent :
  - un diagnostic moléculaire établi pour près de 20 % des patients testés ;
  - une majorité de patients atteints de LGMD avec des mutations dans les gènes *CAPN3*, *DYSF*, *ANO5* et *FKRP* ;
  - de nombreux patients porteurs de mutations dans des gènes associés à d'autres dystrophies musculaires (*PABPN1*, *MYOT*, *FLNC*...) ;
  - des CNV de différentes tailles incluant des exons ou introns, mais aussi des gènes entiers (*DMD*, *CAPN3*, *ANO5*, *SGCG*, *LAMA2*...).
- Le déploiement étendu de ce test génétique plus complet permettrait d'accélérer et d'améliorer la précision du diagnostic dans les LGMD et dans les autres myopathies phénotypiquement proches.

[Nallamilli, B. R. R. et al. \*Ann Clin Transl Neurol.\* 2023.](#)

### Focus sur la population tchèque de LGMD

- À partir de l'analyse génétique de **226 patients** LGMD tchèques, une équipe de chercheurs a déterminé que, dans ce groupe, **157 mutations différentes** étaient présentes, dont 54 identifiées uniquement dans la population tchèque à ce jour.
- La LGMD R1 était la forme la plus fréquente (53 % des patients), suivie de la LGMD R9 (11 %) et de la LGMD R12 (7 %). Contrairement à la distribution retrouvée dans d'autres populations à travers le monde, cette étude montre que la LGMD R2 figure parmi les formes les moins représentées en Tchéquie.

[Židková, J. et al. \*Clin Genet.\* 2023.](#)

### Caractérisation des LGMD récessives dans le sud du Brésil

- Un groupe d'un peu moins d'une **quarantaine de patients** LGMD brésiliens a été analysé génétiquement à l'aide d'un panel de neuf gènes afin de déterminer la proportion des différentes formes de LGMD dans cette région du monde. Tous étaient suivis dans un centre de maladies neuromusculaires de la ville de Curitiba et atteints d'une LGMD récessive.

### Des résultats concordants

- Le séquençage a révélé un total de **27 variants génétiques** pathogéniques chez 64 % des participants, dont 26 % de calpaïnopathie (LGMD R1), 26 % de dysferlinopathie (LGMD R2), 18 % de téléthoninopathie (LGMD R7), 13 % de sarcoglycanopathies (LGMD R3-R5), 13 % de LGMD R9 liée à *FKRP* et 4 % d'anoctaminopathie (LGMD R12).
- Bien que limitée par le faible nombre de malades, l'étude montre des fréquences de LGMD similaires à celles rapportées dans d'autres groupes



**L'effet fondateur** correspond à l'établissement d'une nouvelle population à partir d'un petit nombre d'individus initial (les « fondateurs »). Ces derniers sont porteurs d'une fraction seulement de la diversité génétique de la population d'origine. L'effet fondateur résulte donc en une population nouvellement établie appauvrie génétiquement, et avec une fréquence d'allèles spécifiques, qui peut être notamment responsable d'une augmentation de la proportion de certaines maladies rares.

[Kivisild, T. \(2013\). Brenner's Encyclopedia of Genetics \(Second Edition\). In S. Maloy et al. \(pp. 100-101\). San Diego: Academic Press.](#)

de patients brésiliens, notamment des régions sud-est et centre-ouest du pays. La forte proportion de malades atteints de téléthoninopathie trouvée dans ces travaux diverge des observations réalisées en Europe et en Amérique du Nord, probablement dû à un **effet fondateur** dans cette région.

[Lorenzoni, P. J. et al. Arq Neuropsiquiatr. 2023.](#)

### Description des LGMD en Chine



- En Chine, les données de **81 patients** cliniquement suspectés d'être atteints d'une LGMD ont été passées au crible pour mieux connaître les spécificités génétiques et cliniques de la maladie au sud-est du pays.
- Parmi les 50 malades (62 %, 41 familles) dont la LGMD a été génétiquement confirmée, près de 37 % avaient une dysferlinopathie (LGMD R2) et 29 % une calpainopathie (LGMD R1), les sous-types les plus fréquents. Mais on y trouvait aussi :
  - des dystroglycanopathies (LGMD R9, R11, R14 et R20), les formes à début pédiatrique les plus communes (12 % des familles) du groupe ;
  - des téléthoninopathies (LGMD R7) chez près de 15 % des familles ;
  - des titinopathies (LGMD R10) chez près de 2 % des familles ;
  - une LGMD R18 liée à *TRAPPC11* chez un patient.
- Au total, 22 % des patients souffraient d'anomalies cardiaques et 15 % étaient atteints d'insuffisance respiratoire restrictive.

[Lin, F. et al. Orphanet J Rare Dis. 2023.](#)

### Fonctions motrice et pulmonaire dans les sarcoglycanopathies

- L'étude prospective d'histoire naturelle **SRP-LGMD-501-NHS** des sarcoglycanopathies (LGMD R3-R5) démarrée en avril 2021 aux États-Unis se poursuit.
- Promue par *Sarepta Therapeutics*, elle suit sur trois ans l'évolution clinique des patients ambulants ou non, à l'aide notamment des échelles NSAD et PUL, et de la mesure de la capacité vitale forcée.

**Étude SRP-LGMD-501-NHS**  
**LGMD R3, R4 et R5 - Fonction motrice et pulmonaire**

				NCT04475926
<b>États-Unis</b>	<b>160</b> (plus de 4 ans)	<b>Recrutement</b> en cours	<b>Avril 2021 – Déc. 2025</b> 3 ans de suivi	

### Histoire naturelle des LGMD R1 et R4

- Une étude monocentrique américaine d'histoire naturelle promue par le *Nationwide Children's Hospital* s'attache à caractériser la progression clinique et l'impact fonctionnel de la maladie chez des personnes atteintes de LGMD R1 et R4. L'étude suit pendant trois ans (visites tous les six mois) l'évolution de la force musculaire et de la vitesse de marche. Initialement censée se terminer en 2022, l'étude se poursuivra jusqu'en 2025.



**Étude clinique prospective (histoire naturelle)  
LGMD R1 et R4 - Fonction motrice**



États-Unis



100  
(tous âges)



Recrutement  
en cours



Janv. 2018 – Juin 2025  
3 ans de suivi

NCT03488784

**Caractéristiques cliniques des dystroglycanopathies**

En prévision de futurs essais cliniques, une étude américaine promue par la *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS), collecte depuis 2006 des données cliniques (signes précoces, fonctions motrice et pulmonaire, qualité de vie...) sur les dystroglycanopathies : LGMD liées à *CRPPA/ISPD, DAG1, FKR1, FKT1, GMPPB, POMGNT1, POMGNT2, POMT1* et *POMT2*.

**Première analyse dans la LGMD R9**

À l'aide d'un questionnaire d'auto-évaluation PROMIS (*Patient-Reported Outcomes Measurement Information System*), des chercheurs ont déterminé la prévalence de la douleur et de la fatigue chez **77 patients** (54 adultes et 23 enfants) atteints de LGMD R9 participants à cette étude. Ils devaient évaluer leurs symptômes annuellement, et jusqu'à six ans pour certains.

**Pas forcément plus douloureux**

Les résultats indiquent que **l'interférence de la douleur** – l'impact sur la participation aux activités (physiques, cognitives, de loisir...) du quotidien, au sommeil et à la satisfaction de vie – n'est globalement **pas plus élevée** que celle observée dans la population générale.

Cependant, environ 60 % des patients éprouvent une interférence de la douleur supérieure à celle de la population générale au moins une fois au cours du temps de l'étude.

La douleur est donc souvent variable et épisodique chez les patients atteints de LGMD R9, avec un impact en général limité sur la vie quotidienne.

**Un effet cumulatif**

La fatigue, quant à elle, est élevée chez les malades adultes, mais pas chez les enfants. Les investigateurs observent également que la fatigue et l'interférence de la douleur sont corrélées, et que toutes deux **augmentent au cours du temps**, mais qu'elles ne sont liées ni au sexe ni à la perte ou au maintien de la marche.

*Reelfs, A. M. et al. Neuromuscul Disord. 2023.*

**Étude clinique prospective (histoire naturelle)  
Dystroglycanopathies**



États-Unis



160  
(tous âges)



Recrutement  
en cours



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

NCT00313677

**GRASP-LGMD : mesures d'évaluation des LGMD**

Une étude d'histoire naturelle (**GRASP-01-001**) prospective portant sur les LGMD D1, R1-R6, R9 et R12 et coordonnée par le consortium GRASP-LGMD (*Genetic Resolution and Assessments Solving Phenotypes in LGMD*),

Le **NINDS** fait partie du NIH (National Institute of Health), l'agence de recherche biomédicale américaine. Le NINDS finance et mène des recherches sur les maladies du cerveau et du système nerveux.

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

[www.mdcn.com/grasp/network-information](http://www.mdcn.com/grasp/network-information)







visée à évaluer l'utilité d'un ensemble de mesures d'évaluation clinique sur un large spectre de LGMD. Elle tentera notamment de déterminer si ces mesures sont fiables et utilisables entre individus présentant diverses atteintes cliniques.

- Elle inclura **188 patients** issus de 11 centres aux États-Unis et deux en Europe. Ce sera à ce jour le plus grand consortium organisé pour valider des mesures d'évaluation et aider à la préparation et la prise de décision des futurs essais cliniques dans les LGMD.
- Deux autres études du consortium GRASP-LGMD, avec le même objectif de préparation aux essais cliniques à venir, sont également en cours (**GRASP-01-005**, toutes LGMD, et **GRASP-01-003**, LGMD R1).

*Doody, A. et al. BMC Neurol. 2024.*

**Étude GRASP-01-001**  
**LGMD D1, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R9, R12**

				<b>NCT03981289</b>
<b>États-Unis et Royaume-Uni</b>	<b>188</b> (4 à 65 ans)	<b>Recrutement en cours</b>	<b>Jun 2019 – Jun 2024</b> 1 an de suivi	

**Étude GRASP-01-003**  
**LGMD R1**

				<b>NCT05618080</b>
<b>États-Unis</b>	<b>100</b> (12 à 50 ans)	<b>Recrutement en cours</b>	<b>Jan. 2024 – Mai 2028</b> 2 ans de suivi	

**Étude GRASP-01-005**  
**LGMD (tous types), dystrophie myotonique de type 2, maladie de Pompe à début tardif**

				<b>NCT05989620</b>
<b>États-Unis</b>	<b>1000</b> (6 à 50 ans)	<b>Recrutement en cours</b>	<b>Oct. 2023 – Mai 2029</b> 2 ans de suivi	

**Biomarqueurs de fragilisation du sarcolemme dans les LGMD**

- L'étude américaine à la **recherche de biomarqueurs** dans des dystrophies musculaires avec une fragilité de la membrane des cellules musculaires (dont la LGMD R2, les LGMD R3-R6, la LGMD R9 et la LGMD R12) est toujours en cours.

**Étude clinique prospective – LGMD R2, R3, R4, R5, R6, R9, R12**

				<b>NCT01851447</b>
<b>États-Unis</b>	<b>11</b> (plus de 18 ans)	<b>Recrutement terminé</b>	<b>Nov. 2014 – Déc. 2024</b> 1 an de suivi	





## Évolution des capacités motrices dans les LGMD

- L'étude prospective d'histoire naturelle française **EIDY**, menée par le Laboratoire d'analyse du mouvement de l'hôpital Raymond Poincaré de Garches (Assistance publique-Hôpitaux de Paris, APHP), suit sur deux ans les paramètres moteurs de **40 personnes** atteintes de LGMD marchantes.
- Les investigateurs évaluent la force musculaire et les amplitudes des articulations lors de la marche, mais aussi l'exploration de l'espace avec les bras, l'habileté manuelle... Les participants compléteront également des questionnaires sur les activités quotidiennes, la qualité de vie, la fatigue, et ce à chaque visite tous les six mois.

### Étude EIDY (histoire naturelle) – toutes LGMD



France



80  
(18 à 70 ans)



Recrutement  
en cours



Avril 2021 – Janv. 2025  
2 ans de suivi

NCT04772021

## Diagnostic et évolution de la maladie en Chine

- Une étude chinoise à l'initiative de l'hôpital Huashan à Shanghai doit collecter pendant trois ans les données cliniques (capacités motrices...), génétiques, physiologiques et histologiques (biopsie musculaire) des personnes atteintes de LGMD. De premiers résultats sont attendus pour juillet 2024.

### Étude KY2019-409 (histoire naturelle) – toutes LGMD



Chine



450  
(plus de 10 ans)



Recrutement  
sur invitation



Juil. 2021 – Déc. 2024  
3 ans de suivi

NCT04989751

## LGMD D4 (CAPN3 – calpainopathie, autosomique dominante)

### Caractéristiques cliniques des calpainopathies dominantes

- **En Italie**, une étude rétrospective a été lancée par l'IRCCS San Camillo (Venise) en septembre 2023 pour passer en revue les biomarqueurs et les spécificités cliniques de 50 patients atteints de LGMD D4, afin d'améliorer la stratégie diagnostique pour cette maladie. Les investigateurs analyseront les informations médicales des malades et les résultats des examens biologiques recueillis au cours de leur parcours au sein des centres participants à l'étude.

### Étude clinique rétrospective – LGMD D4



Italie



50  
(enfants et  
adultes)



Recrutement  
sur invitation



Sept. 2023 – Juin 2025  
Pas de  
suivi (rétrospectif)

NCT05956132



### Mutation p. Lys254del : nécessaire mais pas suffisante

- La **mutation p. Lys254del** (c.759\_761del) présente dans le gène *CAPN3* a été identifiée par le passé dans deux familles atteintes de LGMD D4, la forme autosomique dominante de calpainopathie. Il était donc présumé que la présence de cette mutation sur un seul des deux allèles de *CAPN3* suffisait à exprimer la maladie.
- Des chercheurs espagnols ont découvert deux familles chez lesquelles la calpainopathie se transmettait selon un mode récessif (LGMD R1). Les analyses génétiques ont révélé que les porteurs sains des familles présentaient la mutation p. Lys254del dans le gène *CAPN3* – mais ils ne présentaient pour autant aucune des caractéristiques myopathiques (dont la camptocormie) décrites chez les patients dominants.
- Le lien entre la présence de la mutation p. Lys254del (c.759\_761del) dans le gène *CAPN3* et la manifestation de symptômes cliniques musculaires chez un individu n'est donc pas aussi simple qu'initialement envisagé. Le variant n'est manifestement **pas responsable à lui seul du phénotype** des patients dominants ; d'autres facteurs pourraient réguler ce dernier.

[Valls, A. et al. Muscle Nerve. 2024.](#)

### LGMD R1 (*CAPN3* – calpainopathie, autosomique récessive)

#### CALNATHIS : évolution de la fonction musculaire

- En France**, l'Assistance publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) a démarré cette année une nouvelle étude d'histoire naturelle sur **25 patients** adultes atteints de LGMD R1 suivis au centre de référence des maladies neuromusculaires de l'hôpital Henri Mondor.
- L'objectif est de **quantifier la perte de force** des bras et des jambes sur une période de deux ans, principalement grâce à l'échelle de mesure motrice NSAD.
- Les investigateurs s'intéresseront également à la détermination des mesures d'évaluation clinique les plus pertinentes aux futurs essais cliniques et à l'appréciation d'une réponse thérapeutique.

[www.lgmd.afm-telethon.fr/calnathis-etude-francaise-dhistoire-naturelle-lgmdr1-2a-calpainopathie/](http://www.lgmd.afm-telethon.fr/calnathis-etude-francaise-dhistoire-naturelle-lgmdr1-2a-calpainopathie/)

**CALNATHIS (histoire naturelle) – LGMD R1**

 <b>En France</b>	 <b>25</b> (+ de 18 ans)	 <b>Recrutement</b> en cours	 <b>Avril 2024 – Avril 2026</b> 2 ans de suivi
---	---	---	---

NCT06390566


#### Alternatives à la biopsie musculaire

- Une **étude italienne** a cherché à identifier de nouveaux biomarqueurs afin de faciliter le diagnostic des LGMD. À partir de l'analyse du contenu en ARN et protéines de différents échantillons biologiques de **60 patients** atteints de LGMD R1, les chercheurs ont observé la présence, pour la première fois, de transcrits complets de *CAPN3* dans les urines et la peau (fibroblastes). Les niveaux de protéine *CAPN3* dans cette dernière étaient comparables à ceux retrouvés dans le muscle.
- Ces résultats suggèrent que la **biopsie de peau** et les **échantillons d'urine** pourraient servir de méthodes moins invasives pour évaluer la



quantité de calpaïne en complément du diagnostic moléculaire, notamment lorsque ce dernier n'est pas décisif.


*Aguti, S. et al. Cells. 2024.*

 **Se préparer à l'arrivée des essais cliniques devient urgent**  
 La vitesse de développement thérapeutique dans la LGMD R1 nécessite de se préparer à la conduite des futurs essais cliniques dans la maladie. Cette préparation passe par l'identification de biomarqueurs et de critères d'évaluation clinique permettant de suivre la progression de la maladie et de mesurer l'efficacité thérapeutique.

## LGMD R2 (*DYSF* – dysferlinopathie)

### COS2 : histoire naturelle dans les dysferlinopathies

- L'étude internationale **COS 2** (*Clinical Outcome Study for Dysferlinopathy*) promue par la *Jain Foundation* a pour objectif de confirmer et d'affiner les résultats de **l'étude Jain COS** (terminée en 2018), d'identifier les critères d'évaluation (biomarqueurs, outils de mesure, tests...) les plus pertinents dans la perspective d'essais cliniques dans les dysferlinopathies (dont la LGMD R2) et caractériser la progression de la maladie.
- L'étude se déroule dans neuf pays : Chili, Danemark, Espagne, États-Unis, France, Italie, Japon, Corée du Sud et Royaume-Uni. En France, un centre investigateur est ouvert à l'Institut de Myologie (Paris).

 [www.jain-foundation.org/patients-clinicians/how-to-take-action/clinical-trials-studies-and-surveys/cos2](http://www.jain-foundation.org/patients-clinicians/how-to-take-action/clinical-trials-studies-and-surveys/cos2)

**Étude COS2 – LGMD R2**



**France et étranger**



**200**  
(plus de 18 ans)



**Recrutement terminé**



**Sept. 2012 – Mars 2024**  
2 ans de suivi

NCT01676077

### Différenciation de la dysferlinopathie par IRM

- La première étude Jain COS avait identifié huit critères diagnostiques permettant de reconnaître une dysferlinopathie (LGMD R2) par IRM. Une étude internationale a cherché à confirmer l'utilité de ces critères pour distinguer une dysferlinopathie d'autres formes de myopathies d'origine génétique.

### Distinguer la LGMD R2 de dix autres maladies

- Les investigateurs ont appliqué ces critères aux IRM de 182 patients atteints de LGMD R2, et à celles de 1 000 autres patients atteints de LGMD R1, R3-R5, R9, R12, dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), dystrophie musculaire liée à *LMNA*, dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale de type 1 (FSHD1), maladie de Pompe (GAA), maladie liée aux mutations du gène *VCP* ou de dystrophie musculaire oculopharyngée (DMOP).

### Cinq paramètres retrouvés plus souvent dans la LGMD R2

- Cinq des huit critères précédemment établis étaient plus fréquemment rencontrés que les autres dans la dysferlinopathie. Les auteurs ont donc proposé un algorithme (arbre décisionnel) à partir de ces cinq paramètres permettant de poser le diagnostic avec une sensibilité statistique de près de 96 %, une spécificité de 46 %, et une précision de 67 %.

*L'imagerie par résonance magnétique, ou IRM, est une technique d'imagerie médicale qui permet d'obtenir des images en coupe ou en volume d'un organe ou d'une région du corps humain. Pendant l'examen, qui n'est pas douloureux, la personne est allongée, immobile, sur un lit qui coulisse dans un appareil cylindrique doté d'un aimant très puissant.*



### Un modèle utile pour écarter une LGMD R2, mais pas pour la confirmer

- Avec sa forte sensibilité, la négativité du test permet d'écarter avec confiance l'hypothèse d'une LGMD R2. À contrario, sa positivité n'est pas très informative, puisque sa faible spécificité ne le rend pas discriminant ; elle n'indique donc pas forcément une dysferlinopathie.
- Cette étude montre la pertinence de l'utilisation de l'IRM pour le diagnostic de la dysferlinopathie.

[\*Bolano-Diaz, C. et al. Neuromuscul Disord. 2024.\*](#)

### Les patients russes à l'étude

- La société de biotechnologie russe *Human Stem Cells Institute* sponsorise une étude d'histoire naturelle chez des personnes atteintes de LGMD R2 venant de diverses régions de Russie, recrutées à partir du registre national des dysferlinopathies (*DYSF Russian registry*). L'étude s'intéresse à de nombreuses variables : le phénotype, le génotype, les fonctions motrice et cardiaque... et vise à décrire les particularités de la maladie au sein de la population russe.

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

Le **génotype** est l'ensemble des caractères génétiques d'un être vivant. C'est en quelque sorte la carte d'identité génétique d'un individu.

#### Étude clinique prospective (histoire naturelle) – LGMD R2



Russie



100  
(18 à 85 ans)



Recrutement  
sur invitation



Janv. 2020 – Juil. 2024  
2 ans de suivi

NCT04824040

### LGMD R4 (SGCB – bêta-sarcoglycanopathie)

#### Un effet fondateur en Inde

- Des cliniciens indiens viennent de mettre en évidence dans leur pays un foyer de LGMD R4 ; 14 patients issus de 13 familles non apparentées du **sud de l'Inde** (états du Karnataka, du Tamil Nadu et de l'Andra Pradesh) ont été diagnostiqués comme atteints de la maladie.
- Tous étaient porteurs de la même mutation c.544T>G (p. Thr182Pro). Des études génétiques complémentaires chez les 14 patients et chez 150 sujets sains ont confirmé l'existence d'un très probable effet fondateur dans la région.

Ces résultats pourraient avoir des retombées positives à l'heure où des essais de thérapie génique se mettent en place pour ce type de myopathie des ceintures.

[\*Sanga, S. et al. Sci Rep. 2023.\*](#)

#### Une étude préalable à un futur essai de thérapie génique

- Le *Nationwide Children's Hospital* (UK) et *Myonex Therapeutics* (rachetée depuis par *Sarepta Therapeutics*) sponsorisent actuellement une étude observationnelle préalable à un essai clinique. Cette **étude de préinclusion** a pour but de recruter et de décrire l'évolution de la bêta-sarcoglycanopathie sur deux ans chez des personnes potentiellement éligibles à un essai de thérapie génique. Elle devait se terminer en mars 2023, mais semble toujours en cours.



### Étude d'histoire naturelle de préinclusion – LGMD R4



États-Unis

25  
(3 à 15 ans)Recrutement  
en coursMars 2018 – Mars 2023  
2 ans de suivi

NCT03492346

### LGMD R9 (FKRP – dystroglycanopathie)

#### Sommeil et qualité de vie chez des patients norvégiens

- Dans la LGMD R9, le sommeil peut être affecté par les symptômes de la maladie, les douleurs musculaires ou encore les troubles respiratoires du sommeil (TRS), comme l'apnée du sommeil.
- Deux études se sont intéressées à la fatigue, la **fréquence de l'insomnie et des TRS**, et leurs impacts, dans un groupe de **90 patients** LGMD R9 norvégiens à partir d'un questionnaire évaluant la qualité du sommeil, la fatigue, et la qualité de vie.

#### Les troubles du sommeil et la fatigue sont communs

- Au moins un tiers des patients, qu'ils bénéficient ou non d'une assistance respiratoire, souffrent d'insomnie ; plus cette dernière est importante, plus la qualité de vie liée à la santé diminue.

Sur les 26 patients n'utilisant pas de masque pour troubles respiratoires du sommeil, plus de 60 % remplissaient les conditions (indice d'apnées/hypopnées, ou IAH, supérieur ou égal à 5) pour être considérés comme atteints d'un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil. L'avancée en âge et l'affaiblissement des capacités cardiaques (baisse de la fraction d'éjection supérieure à 50 % de la normale) impactaient négativement les scores de l'IAH.

#### Un impact des mutations génétiques

- Sur les 84 patients qui ont évalué le poids de la maladie au quotidien, les réponses au questionnaire montrent une aggravation ressentie de la fatigue musculaire et de la qualité de vie plus importante chez les malades porteurs de mutations homozygotes que chez les personnes hétérozygotes composées, même si ces dernières déclarent plus de dysphagie et de difficultés physiques.
- Ces travaux montrent que les **problèmes de sommeil sont sous-estimés dans la LGMD R9**. Près d'un patient sur deux du groupe étudié déclarait mal dormir : la recherche de troubles du sommeil est donc fondamentale, notamment en cas de fatigue excessive.

[Jensen, S. et al. J Neurol. 2023](#)    [Jensen, S. M. et al. J Neuromuscul Dis. 2023.](#)

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

- Généthon est le promoteur de **GNT-015-FKRP**, une étude internationale prospective de l'histoire naturelle de la LGMD R9 liée à *FKRP*. Se déroulant en France, au Danemark et au Royaume-Uni, elle vise à mieux comprendre les mécanismes de la maladie et à en caractériser l'évolution par des évaluations standardisées. Un autre objectif est de déterminer quels sont les meilleurs critères d'évaluation afin de préparer les futurs essais thérapeutiques. L'étude est toujours en cours, bien que sa fin ait été initialement programmée pour décembre 2023.



### Étude GNT-015-FKRP – LGMD R9



France

52  
(16 à 99 ans)Recrutement  
terminéFév. 2020 – Déc. 2023  
2 ans de suivi

NCT03842878

### LGMD R12 (ANO5 – anoctaminopathie)

#### Caractérisation de l'atteinte musculaire en IRM

▪ Une étude rétrospective de **200 dossiers médicaux** de personnes atteintes de LGMD R12 dans le monde a été lancée en 2021 par les équipes du *Rigshospitalet* au Danemark. Son objectif est de caractériser par un examen d'**imagerie par résonance magnétique** (IRM) l'atteinte musculaire (symétrie, différence de sévérité entre hommes et femmes, éventuelle corrélation avec l'anomalie génétique en cause...) de la LGMD R12. Les données sont collectées par les centres de santé à travers le monde qui les partagent, via la plateforme électronique MyoShare, avec le Centre Neuromusculaire de Copenhague.

### Étude clinique rétrospective (histoire naturelle) – LGMD R12



Danemark

200  
(tous âges)Recrutement  
en coursAvril 2021 – Août 2025  
Étude de dossiers patients

NCT05102799

#### Évolution de la maladie au cours du temps

▪ Le *Rigshospitalet* finance également depuis 2018 une autre étude d'histoire naturelle de la LGMD R12 (ANO5) dont l'objectif est de décrire la progression de la maladie (fatigue, qualité de vie, fonction motrice...) et d'identifier des critères fiables d'évaluation clinique. La fin de l'étude a été repoussée à 2025.

▪ Les résultats intermédiaires (2021) de l'étude étaient en accord avec les observations faites précédemment dans cette maladie (atrophie des mollets, préservation relative des muscles du dos, phénotype moins sévère chez les femmes, conservation majoritaire de la marche...).

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

### Étude clinique prospective (histoire naturelle) – LGMD R12



Danemark

17  
(plus de 18 ans)Recrutement  
terminéJan. 2018 – Nov. 2025  
3 ans de suivi

NCT05206617



## LGMD R18 (*TRAPPC11*)

### Un effet fondateur dans la population gitane

- Un consortium de cliniciens espagnols rapporte les données cliniques et biologiques d'un groupe de **25 patients** appartenant à la **communauté gitane** atteints de LGMD R18 liée à *TRAPPC11*. Les analyses montrent :
  - un variant génétique (c.1287+5G>A) du gène *TRAPPC11* à l'état homozygote ;
  - des manifestations cliniques encore jamais rapportées, incluant microcéphalie (quasi constante dans cette cohorte), régression psychomotrice et épilepsie ;
  - des anomalies mitochondriales.

Ces résultats vont dans le sens d'un **effet fondateur** de cette mutation pathologique dans la population gitane, à l'instar d'autres effets fondateurs dans cette même communauté.

[Justel, M. et al. J Med Genet. 2023.](#)

## LGMD R29 (*SNUPN*)

### Une nouvelle forme de LGMD

- Deux études internationales suggèrent que le **gène *SNUPN*** est à l'origine d'un panel d'expression clinique 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.

### Un gène sans maladie associée jusqu'à ces études

- 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. Elle interagit notamment avec des complexes protéiques dans lesquels la protéine SMN (impliquée dans l'amyotrophie spinale, ou SMA) est présente pour assurer le transport nucléocytoplasmique des petites ribonucléoprotéines nucléaires.

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

### Des signes distinctifs

- Cette nouvelle forme de myopathie montre en particulier des ressemblances avec certaines myopathies des ceintures (notamment la LGMD R16 liée à *DAG1* et la LGMD R3 liée à *SGCA*). Elle comporte également des anomalies de la structure des myofibrilles telles que rencontrées dans les myopathies myofibrillaires. Cette dernière venue serait donc la **29<sup>e</sup> forme récessive (LGMD R29)** découverte à ce jour

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



## Études précliniques : les pistes thérapeutiques

Le saviez-vous ?

### La recherche préclinique

- Les études précliniques constituent la première étape d'exploration ou de démonstration, dans un modèle animal (*in vivo*) ou dans des cellules en culture (*in vitro*), de l'innocuité et/ou de l'efficacité d'un candidat-médicament, d'un traitement...
- Ce n'est qu'en cas de résultats précliniques concluants que les essais cliniques, sur l'homme, du candidat-médicament sont envisageables.

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

Les techniques **in vivo** (en latin : « dans le vivant ») sont effectuées sur un organisme vivant : modèle animal.

Le système **CRISPR-Cas9** est une approche qui, comme de véritables « ciseaux moléculaires », coupe l'ADN à des endroits précis du génome, dans n'importe quelle cellule. Le but consiste ainsi à cibler une séquence d'ADN ou un gène pour l'enlever, le réparer ou le modifier. CRISPR-Cas9 permet de repérer la région cible grâce à un petit ARN guide. Les stratégies thérapeutiques utilisées se sont multipliées. Elles permettent différents résultats comme enlever un morceau d'ADN, corriger une mutation, modifier le cadre de lecture d'un gène ou un site d'épissage pour faire du saut d'exon, ou encore ajouter un morceau d'ADN dans un gène.

### LGMD R1 (*CAPN3* – calpainopathie)

#### Faisabilité de l'édition génomique par CRISPR/Cas9

- Les travaux de Simone Spuler, Stefanie Müthel et leur équipe, publiés début 2023, avaient montré que la mutation la plus fréquente causant la LGMD R1 pouvait être réparée de façon précise et non toxique pour les cellules par le **système CRISPR/Cas9**. Ils avaient réussi à utiliser cet outil pour couper et **corriger l'ADN** au site de mutation dans des cellules souches pluripotentes induites (iPSC) et des cellules souches musculaires primaires (PHSats) issues de patients atteints de LGMD R1.

#### Des cellules souches réparées pour régénérer le muscle

- Fin 2023, c'est au tour d'une autre équipe allemande de démontrer la possibilité d'appliquer l'approche CRISPR/Cas9 dans la LGMD R1, cette fois-ci sur des cellules issues d'un patient présentant une mutation hétérozygote composée (sur l'exon 3 et 4 du gène *CAPN3*). Ainsi, les chercheurs ont aussi réussi à obtenir des iPSC et des cellules souches musculaires issues du patient et corrigées pour les deux mutations d'intérêt.
- L'obtention de cellules souches musculaires réparées, qui servent à la réparation du muscle, confirme la viabilité de l'approche à des fins thérapeutiques. [L'essai clinique](#) en préparation, qui découle de ces travaux, est d'autant plus attendu.

[Mavrommatis, L. et al. Stem Cells Int. 2023](#)

[Müthel, S. et al. Mol Ther Nucleic Acids. 2023.](#)

### LGMD R2 (*DYSF* – dysferlinopathie)

#### Preuve de concept : thérapie génique à double vecteur



#### Qu'est-ce que l'ATL1102 ?

Cet oligonucléotide antisens a été conçu pour cibler et inhiber l'expression du gène *CD49d* impliqué dans le processus inflammatoire, notamment dans le muscle.

- Après des résultats positifs en 2022, *Percheron Therapeutics* (anciennement *Antisense Therapeutics*) a annoncé en février 2023 le début de la deuxième phase de l'étude de son produit de thérapie antisens **ATL1102** dans une souris modèle de LGMD R2 liée à *DYSF*.
- Cette deuxième **étape préclinique**, réalisée en collaboration avec le *Murdoch Children's Research Institute* (MCRI) en Australie et la *Jain Foundation* aux États-Unis, a pour objectif de tester les effets de la thérapie sur une période plus longue (quatre mois) et évaluera des indicateurs clés (fraction grasseuse du muscle) de la progression de la maladie. En septembre 2023, la compagnie de biotechnologie a communiqué des **résultats positifs** de ces recherches **chez une souris** modèle de LGMD R2 :





l'ATL1102 permet de recouvrir une fonction et une physiologie normales des muscles du mollet.

[Antisense Therapeutics. Press Release. 2023 \(Sept\)](#) [Antisense Therapeutics. Press Release. 2023 \(Feb\)](#) [Antisense Therapeutics. Press Release. 2022 \(June\)](#).

## LGMD R9 (FKRP – dystroglycanopathie)

### Thérapie génique et pharmacologie, la formule gagnante

- Les approches pharmacologiques et de thérapie génique sont actuellement à l'essai dans la LGMD R9 et montrent chacune des résultats positifs. Mais qu'en est-il de leur combinaison ?
- Des chercheurs américains ont testé une **supplémentation de ribitol** (substrat de la protéine FKRP) dans l'eau de boisson de souris modèles de LGMD R9 âgées de cinq semaines, puis leur ont administré quatre semaines plus tard une dose de thérapie génique, à faible ou forte doses, fournissant à la cellule une copie fonctionnelle du gène *FKRP*.

### Un duo en synergie

- Les résultats montrent **l'efficacité de la stratégie combinée**, sans effets secondaires significatifs chez l'animal : l'espérance de vie médiane est davantage augmentée (+50 % minimum) qu'avec une faible dose de thérapie génique seule (+47 %).
- Au niveau tissulaire, cet **effet synergique est global** : les souris traitées par les deux méthodes montrent une augmentation plus intense et homogène des niveaux de glycosylation de l'alpha-dystroglycane dans le cœur, les muscles des membres et le diaphragme, une réduction de la fibrose musculaire supérieure de 10 % et une distribution plus homogène de la taille des fibres musculaires que celles traitées seulement par thérapie génique ou ribitol.
- Invariablement, les souris sous double traitement montrent des résultats supérieurs ou identiques (fonction musculaire, diffusion du vecteur viral de la thérapie génique...) à ceux obtenus par le traitement le plus efficace pour un paramètre donné.

### L'effet stabilisateur du ribitol

- Les investigateurs concluent que les résultats optimaux s'obtiennent par l'association d'une forte dose de thérapie génique avec du ribitol. Ce dernier permettrait de stabiliser l'évolution de la maladie avant le démarrage de la thérapie génique, et favoriserait le maintien et l'allongement de l'efficacité du gène-médicament après injection.
- Cette double approche simultanée a l'avantage de fournir un gène fonctionnel et le substrat de sa protéine, pour une efficacité thérapeutique augmentée.

[Cataldi, M. P. et al. Mol Ther. 2023.](#)



## LGMD R21 (*POGLUT1*)

### Correction de mutation via CRISPR/Cas9 et rôle de *POGLUT1*

▪ À partir d'un modèle cellulaire (iPSC) et animal (souris) de la LGMD R21 liée à *POGLUT1*, une équipe de recherche internationale a étudié les mécanismes pathologiques dans cette maladie et la viabilité de la correction génétique via CRISPR/Cas9 comme piste thérapeutique dans cette maladie.

### *POGLUT1* est impliqué dans le développement musculaire

▪ Les analyses des iPSC montrent un dérèglement de la communication cellulaire (voie de signalisation NOTCH) et des capacités de développement musculaire. L'activité enzymatique de la protéine *POGLUT1* est réduite et la myogenèse déficiente. En outre, la formation de cellules souches musculaires et l'expression de la protéine PAX7 (impliquée dans la différenciation de ces dernières) sont diminuées.

#### La voie de signalisation

**NOTCH** est un mode de communication entre cellules.

Elle est impliquée dans la différenciation cellulaire et le développement de nombreux tissus.

[Zhou, B. et al. Signal Transduct Target Ther. 2022](#) ; [Cormier, S. et al. Med Sci \(Paris\). 2007](#)

### La correction génétique est efficace

▪ En utilisant l'outil CRISPR/Cas9, les investigateurs ont pu corriger avec succès la mutation du gène *POGLUT1* dans des iPSC issues de malades. Ces cellules montrent une normalisation de leur fonctionnement (interactions avec la matrice extracellulaire, capacité de migration...).

▪ Ces résultats sont confirmés chez la souris où des transplantations de cellules progénitrices musculaires corrigées génétiquement montrent un potentiel de régénération musculaire amélioré.

[Ortiz-Vitali, J. L. et al. Mol Ther Nucleic Acids. 2023](#)

[Malfatti, E. cahiers-myologie.org. 2020](#)

[Servián-Morilla, E. et al. Acta Neuropathol. 2020.](#)

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



## Recherche fondamentale



### La recherche fondamentale, c'est quoi ?

- L'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) définit la recherche fondamentale comme 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 le fonctionnement de l'organisme, notamment les causes et les mécanismes provoquant les maladies.
- La recherche fondamentale est, en général, la **première étape dans le développement de nouveaux traitements**. Elle précède les recherches préclinique et clinique, et permet de produire un socle de connaissances sur lequel ces deux dernières peuvent se baser.

[www.inserm.fr/nos-recherches/recherche-fondamentale](http://www.inserm.fr/nos-recherches/recherche-fondamentale)

## LGMD R1 (CAPN3 – calpainopathie)

### Calpaïne et flux de calcium

Le saviez-vous ?

#### Le calcium : acteur primordial de la contraction musculaire.

Un muscle ne peut se contracter sans modification de l'équilibre calcique du cytoplasme de la fibre musculaire, grâce notamment à des échanges d'ions calcium entre le cytoplasme, l'environnement extracellulaire et le réticulum sarcoplasmique.

- La calpaïne, protéine dont la déficience est en cause dans la LGMD R1, est une protéase (enzyme dégradant d'autres protéines) activée par le calcium. Sa localisation dans les structures (notamment le réticulum sarcoplasmique) régulant l'influx de calcium intracellulaire suggère un rôle dans la régulation de ce dernier. Une équipe internationale s'est penchée sur la détermination de ce rôle en utilisant un modèle murin de la LGMD R1.

#### Des altérations du flux de calcium

- Leurs analyses conduites chez la souris au repos montrent que la perte de la calpaïne provoque un changement de la distribution du calcium normalement retrouvé dans le cytosol de la fibre musculaire et dans le réticulum sarcoplasmique. Après une période d'effort physique, le calcium musculaire s'épuise plus rapidement, et certains muscles produisent moins de force après des cycles d'activité physique répétés. Les mécanismes d'entrée d'ions calcium dans la fibre musculaire sont clairement perturbés.
- Ces résultats démontrent l'implication de la dérégulation des flux calciques dans la LGMD R1, et le rôle clé de la calpaïne dans leur bon fonctionnement.

*Villani, K. R. et al. bioRxiv. 2024.*

## LGMD R4 (SGCB), R6 (SGCD)

### Un nouveau modèle de poisson-zèbre dans les sarcoglycanopathies

Le saviez-vous ?

#### Des modèles expérimentaux indispensables

Bien qu'imparfaits (symptômes atténués, troubles additionnels...), les modèles cellulaires (*in vitro*) ou animaux (*in vivo*) de maladies sont indispensables pour comprendre les mécanismes d'une maladie et évaluer les possibles options thérapeutiques.

*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.*



- Une équipe de recherche multinationale, incluant Isabelle Richard de Généthon, a utilisé l'outil d'édition génomique CRISPR/Cas9 pour générer de **nouvelles lignées de poissons-zèbres** modèles de la LGMD R4 liée à *SGCB* et de la LGMD R6 liée à *SGCG*. Les animaux présentent un phénotype pathologique qui s'aggrave du stade larvaire jusque chez l'adulte. Ce dernier présente des caractéristiques comparables aux myopathies.
- Les chercheurs ont pu montrer avec le nouveau poisson-zèbre modèle de la LGMD R6 que la protéine gamma-sarcoglycane mutée est la cible du système de dégradation protéique associé au réticulum endoplasmique, indiquant une destruction prématurée de la protéine causée par un défaut de son repliement.

*Dalla Barba, F. et al. Int J Mol Sci. 2023.*

## LGMD R9 (*FKRP* – dystroglycanopathie)

### Un nouveau modèle cellulaire pour tester la thérapie génique



#### Une efficacité à démontrer avant l'essai clinique

La thérapie génique est enfin à l'évaluation chez l'homme dans la LGMD R9 ; les études précliniques ont pavé le chemin vers les deux essais cliniques de phase I-II en cours.

Avant de passer à cette étape, et pour démontrer l'efficacité du traitement, les autorités réglementaires demandent plusieurs contrôles qualité, dont un test de puissance servant à quantifier les effets biologiques attendus du produit de thérapie génique.

- Des chercheurs de **Généthon** et de **l'Institut de Myologie** ont développé une **nouvelle lignée cellulaire** dans laquelle le gène *FKRP*, en cause dans la LGMD R9, a été inactivé grâce à la technologie CRISPR/Cas9. Elle rend possible la détermination de l'activité biologique du gène-médicament dans les cellules traitées, notamment par la mesure de la restauration des niveaux de glycosylation de l'alpha-dystroglycane. Ces nouvelles cellules musculaires et cette technique qui leur est spécifique sont des outils supplémentaires qui permettront de **tester l'effet d'autres thérapies géniques** dans la LGMD R9.

*Geoffroy, M. et al. Cells. 2023.*

\*

\*

\*

Tout au long de l'année, suivez l'actualité de la recherche dans les myopathies des ceintures sur :



[www.afm-telathon.fr](http://www.afm-telathon.fr) > **actualités dans les myopathies des ceintures**