

JUIN 2023

# AVANCÉES dans les myopathies des ceintures

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

SAVOIR &  
COMPRENDRE

AVANCÉES  
DE LA  
RECHERCHE

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

Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2023 présente les actualités de l'année écoulée concernant la recherche dans les myopathies des ceintures : colloques internationaux, études ou essais cliniques en cours, publications scientifiques et médicales...

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

**WEB** [www.afm-telethon.fr](http://www.afm-telethon.fr)



## Sommaire

### Rédaction

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

### Validation

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

### Remerciements

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

## Que sont les dystrophies musculaires des ceintures ? ..... 5

Caractéristiques .....	5
Des manifestations variables.....	5
Nombre de personnes atteintes.....	5
Mode de transmission.....	5
Classification et nomenclature.....	5
LGMD récessives : 27 formes reconnues.....	6
LGMD dominantes : 5 formes reconnues .....	6
Les causes de la maladie.....	8
Membrane cellulaire (sarcolemme) et matrice extracellulaire .....	8
Sarcomère.....	9

## Actualités dans les LGMD ..... 10

Conférence médico-scientifique de la MDA 2023 .....	10
Congrès 2023 de la WMS .....	10
Rencontre PFDD pour les LGMD.....	10
TREAT-NMD LGMD Masterclass .....	11
Atelier ENMC sur les dysferlinopathies .....	11
Les rendez-vous à venir.....	11
Journée nationale d'information du Groupe d'Intérêt LGMD.....	11
Conférence internationale 2023 sur les LGMD.....	11
Conférence 2023 de l'Iowa Wellstone sur les dystroglycanopathies.....	12
La communauté LGMD .....	12
Les LGMD ont enfin leurs propres codes dans l'ICD-10 .....	12
Sarepta finance quatre associations pour faire avancer la cause LGMD..	12

## Essais cliniques ..... 13

Qu'est-ce qu'un essai clinique ? .....	13
Les essais cliniques en cours dans les LGMD .....	14
Essais cliniques portant sur plusieurs LGMD.....	14
Thérapie cellulaire : greffe de cellules PHSats dans les LGMD.....	14
Dispositif médical : l'exosquelette Abilitech™ .....	15
LGMD R1 (CAPN3 – calpainopathie) .....	15
Essai clinique du VTA-100 en prévision.....	15
LGMD R2 (DYSF – dysferlinopathie).....	16
Thérapie génique : le SRP-6004.....	16
LGMD R4 (SGCB – bêta-sarcoglycanopathie) .....	16
Thérapie génique : le SRP-9003.....	16
LGMD R9 (FKRP – dystroglycanopathie).....	17
Thérapie génique : l'essai de l'ATA-100 a démarré en France.....	17
Thérapie génique : l'essai du LION-101 a démarré aux États-Unis .....	18
Pharmacothérapie : le ribitol (BBP-418).....	19
Pharmacothérapie : l'EDG-5506.....	20

## Études observationnelles ..... 20

Qu'est-ce qu'une étude observationnelle ? .....	20
Les registres de patients LGMD.....	21
Deux registres LGMD nationaux.....	21
Huit registres LGMD internationaux .....	21
Le Global FKRP Registry – LGMD2i Research Fund, CureLGMD2i.....	22
Le Congenital Muscle Disease International Registry (CMDIR).....	22
Le Dysferlin Registry – Jain Foundation .....	22



Le <i>Global Registry for COL6-related dystrophies</i> .....	22
<b>Études cliniques dans plusieurs LGMD.....</b>	<b>22</b>
Sarcoglycanopathies : profil des patients indiens.....	22
Fonction motrice et pulmonaire dans les sarcoglycanopathies.....	23
Point de vue des patients atteints de sarcoglycanopathie .....	24
Fonction motrice des bras dans les LGMD R1 et R2.....	24
Atteinte cardiaque dans les LGMD R1 et R2 .....	25
Progression clinique et impact fonctionnel dans les LGMD R1 et R4.....	25
Caractéristiques cliniques des dystroglycanopathies .....	26
Diagnostic génétique des LGMD au Chili .....	26
Douleur et qualité de vie dans les LGMD.....	27
Validation de la NSAD pour plusieurs formes de LGMD .....	27
Test de l'évaluation vidéo des LGMD .....	28
GRASP-LGMD : mesures d'évaluation des LGMD .....	28
Biomarqueurs de fragilisation du sarcolemme dans les LGMD .....	28
La troponine rapide, biomarqueur dans les LGMD récessives .....	29
Évolution des capacités motrices dans les LGMD.....	29
Diagnostic et évolution de la maladie en Chine.....	30
<b>LGMD R1 (CAPN3 – calpainopathie).....</b>	<b>30</b>
IRM et détection précoce de la dégénérescence du muscle.....	30
Validation d'outils d'évaluation pour les futurs essais .....	30
<b>LGMD R2 (DYSF – dysferlinopathie).....</b>	<b>31</b>
L'IRM prédictive de l'évolution clinique.....	31
L'intérêt pronostique de la myostatine .....	32
Erreur diagnostique en Chine .....	32
COS2 : histoire naturelle dans les dysferlinopathies.....	33
Les patients russes à l'étude.....	33
<b>LGMD R4 (SGCB – bêta-sarcoglycanopathie).....</b>	<b>33</b>
Une étude préalable à un futur essai de thérapie génique.....	33
<b>LGMD R9 (FKRP – dystroglycanopathie).....</b>	<b>34</b>
Les patients norvégiens passés au crible.....	34
La rétine comme biomarqueur dans la LGMD R9.....	35
Critères d'évaluation de la LGMD R9 pour de futurs essais.....	35
Identification de biomarqueurs dans la LGMD R9.....	35
<b>LGMD R12 (ANOS – anoctaminopathie).....</b>	<b>36</b>
Description d'une large population européenne.....	36
À la recherche de critères d'évaluation sensibles .....	37
Caractérisation de l'atteinte musculaire par IRM .....	37
Examen de la progression de la maladie au cours du temps.....	38
<b>LGMD R23 (LAMA2).....</b>	<b>39</b>
L'importance de l'imagerie cérébrale dans le diagnostic .....	39
Une atteinte cardiaque non rare.....	39
<b>LGMD D1 (DNAJB6).....</b>	<b>40</b>
Description de la plus grande cohorte de patients.....	40
<b>Études précliniques : les pistes thérapeutiques.....</b>	<b>41</b>
<b>LGMD R1 (CAPN3 – calpainopathie).....</b>	<b>41</b>
Thérapie cellulaire : correction de mutation par CRISPR/Cas9.....	41
<b>LGMD R2 (DYSF – dysferlinopathie).....</b>	<b>42</b>
Thérapie antisens : la piste de l'ATL1102.....	42
<b>LGMD R3 (SGCA – alpha-sarcoglycanopathie).....</b>	<b>42</b>
Pharmacothérapie : le nintedanib protège les muscles de la souris .....	42
<b>LGMD R4 (SGCB – bêta-sarcoglycanopathie).....</b>	<b>43</b>
Première application <i>in vitro</i> de l'approche oligonucléotides antisens ....	43



LGMD R5 (SGCG – gamma-sarcoglycanopathie).....	44
Thérapie génique : son efficacité confirmée chez la souris .....	44
LGMD R9 (FKRP – dystroglycanopathie).....	44
Efficacité du ribitol chez la souris.....	44
LGMD R25 (BVES).....	45
Thérapie génique : preuve de concept chez la souris.....	45
<b>Recherche fondamentale.....</b>	<b>46</b>
LGMD R2 (DYSF – dysferlinopathie).....	46
Le rôle de l'exon 40a du gène <i>DYSF</i> se précise .....	46
LGMD R9 (FKRP – dystroglycanopathie).....	47
hiPSC, un modèle cellulaire pertinent pour la LGMD R9.....	47
LGMD R18 (TRAPPC11).....	47
Rôle et potentiel thérapeutique de FGF8.....	47
LGMD R25 (BVES).....	48
Nouveau variant et extension phénotypique dans la LGMD R25.....	48
LGMD R26 (POPDC3) .....	48
De nouvelles anomalies génétiques dans la LGMD R26.....	48
LGMD D2 (TNPO3) .....	49
Un état pro-inflammatoire chez les patients LGMD D2.....	49
<b>Synthèses concernant les myopathies des ceintures.....</b>	<b>50</b>
LGMD R19 (GMPPB).....	50
Prévalence et spectre clinique de la maladie .....	50

\*  
\*      \*

**163** articles scientifiques

publiés entre juin 2022 et mai 2023

(Source : PubMed)

**8** essais cliniques, dont 4 de thérapie génique

**16** études observationnelles

en cours dans le monde

(Source : ClinicalTrials.gov)



## Que sont les dystrophies musculaires des ceintures ?

### Caractéristiques

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

### Des manifestations variables

- Les symptômes des LGMD ne sont pas présents à la naissance et **apparaissent à tout âge**, de la petite enfance jusqu'à un âge parfois très avancé.

#### Une sévérité variable

La gravité des LGMD est souvent corrélée à l'âge d'apparition de la maladie, avec :

- des formes chez l'adulte avec des signes cliniques discrets et une faible évolutivité,
- des formes à début pédiatrique bien plus graves avec une invalidité sévère précoce, avec ou sans insuffisance respiratoire et/ou cardiaque,
- ainsi que de nombreuses formes intermédiaires.

- La combinaison d'analyses cliniques, biologiques et génétiques est souvent nécessaire pour atteindre un diagnostic de certitude.

### Nombre de personnes atteintes

- Bien que la prévalence des LGMD soit difficile à évaluer et qu'elle varie grandement selon les régions, les pays et les sous-groupes, on estime qu'elle se situe entre 1/44 000 et 1/123 000\*. Les LGMD R1 et LGMD R2 sont les plus fréquemment recensées en France et sont les plus prévalentes dans le monde.

### Mode de transmission

- La majorité des LGMD se transmet selon un mode **autosomique récessif** et beaucoup plus rarement selon le mode **autosomique dominant**. À l'heure actuelle, 32 gènes de LGMD ont été identifiés comme cause d'autant de sous-types différents de LGMD.

### Classification et nomenclature

Le saviez-vous ?

#### Le concept de « myopathie des ceintures »

Le terme « *Limb-Girdle Muscular Dystrophy* » a été introduit en 1954 par Walton et Nattrass pour désigner des patients atteints de faiblesse et d'atrophie des muscles des ceintures survenant avant l'âge de 30 ans, sans atteinte du visage, et avec une progression peu rapide.

Une **maladie** est dite **rare** quand elle touche moins d'une personne sur 2 000 (0,05 %). Les maladies rares font l'objet d'une politique de santé publique commune dans les domaines de la recherche, de l'information et de la prise en charge. Ces dernières années, le concept de **maladies « ultra-rares »** a également fait son apparition dans le paysage médico-scientifique ; ces dernières touchent moins d'une personne sur 50 000. Séparément, les LGMD rentrent dans cette définition.

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

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



### Atteinte musculaire proximale

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



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

- En 2017, un atelier de travail réunissant experts internationaux et représentants de patients a été organisé aux Pays-Bas par l'European Neuromuscular Centre (ENMC) afin de réviser la nomenclature des LGMD. Publiées en 2018, les nouvelles dénominations (LGMD R1 liée à CAPN3 au lieu de LGMD 2A, LGMD R2 liée à DYSF au lieu de LGMD 2B...) et la classification proposées sont celles aujourd'hui majoritairement utilisées par la communauté scientifique et médicale.



#### Une nouvelle dénomination pour les myopathies des ceintures

- Le nom des dystrophies musculaires des ceintures prend désormais le format suivant : « **LGMD, D (dominant) ou R (récessif) pour le mode de transmission, ordre de découverte (chiffre), nom de la protéine en cause** ».
- Ainsi l'ex-LGMD2A devient la LGMD R1 liée à la calpaïne 3.

- Cette nomenclature sera rediscutée les 16 et 17 juin 2023 lors du **LGMD and other Muscular Dystrophies Nomenclature Meeting**, organisé par la World Muscle Society à Londres, afin que les appellations dans les LGMD, les dystrophies musculaires congénitales et les maladies associées soient durables et reflètent les avancées génétiques et thérapeutiques réalisées à ce jour.

[Georganopoulou, D. G. et al. Protein J. 2021](#) ; [Angelini, C. Acta Myol. 2020](#) ; [Wicklund, M. P. Continuum \(Minneapolis Minn\). 2019](#).

### LGMD récessives : 27 formes reconnues

- Les formes récessives sont de loin les plus fréquentes : elles concernent près de 90 % des personnes atteintes de LGMD.

Cinq appellations sont communément utilisées pour certaines formes de LGMD récessives :

- **Calpaïnopathies** : LGMD R1
- **Dysferlinopathies** : LGMD R2
- **Anoctaminopathies** : LGMD R12
- **Sarcoglycanopathies** : LGMD R3, R4, R5, et R6
- **Dystroglycanopathies** : LGMD R9, R11, R13, R14, R15, R16, R19, R20 et R24
- Les calpaïnopathies sont les plus fréquentes des formes autosomiques récessives, suivies par les dysferlinopathies, les anoctaminopathies puis les sarcoglycanopathies. Cette distribution peut toutefois sensiblement varier d'une zone géographique à l'autre.
- D'autres formes, plus rares (titinopathies : LGMD R10 ; plectinopathies : LGMD R17 ; téléthoninopathies : LGMD R7...) constituent un sixième groupe hétérogène qui fait bien partie des LGMD.

### LGMD dominantes : 5 formes reconnues

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



Nom principal	Synonyme	Code ORPHA <sup>†</sup>	Gène	Protéine
<b>Formes récessives</b>				
LGMD R1	LGMD 2A; LGMD R1 liée à la calpaïne-3; Calpaïnopathie <sup>‡</sup>	267	CAPN3	Calpaïne 3
LGMD R2	LGMD 2B; LGMD R2 liée à la dysferline; Dysferlinopathie	268	DYSF	Dysferline
LGMD R3	LGMD 2D; LGMD R3 liée à l'α-sarcoglycane; Alpha-sarcoglycanopathie	62	SGCA	α-sarcoglycane
LGMD R4	LGMD 2E; LGMD R4 liée au β-sarcoglycane; Beta-sarcoglycanopathie	119	SGCB	β-sarcoglycane
LGMD R5	LGMD 2C; LGMD R5 liée au γ-sarcoglycane; Gamma-sarcoglycanopathie	353	SGCG	γ-sarcoglycane
LGMD R6	LGMD 2F; LGMD R6 liée au δ-sarcoglycane; Delta-sarcoglycanopathie	219	SGCD	δ-sarcoglycane
LGMD R7	LGMD 2G; LGMD R7 liée à la téléthonine; Téléthoninopathie	34514	TCAP	Téléthonine
LGMD R8	LGMD 2H; LGMD R8 liée à TRIM-32	1878	TRIM32	TRIM32
LGMD R9	LGMD 2I; LGMD R9 liée à FKRP	34515	FKRP	FKRP
LGMD R10	LGMD 2J; LGMD R10 liée à la titine	140922	TTN	Titine
LGMD R11	LGMD 2K; LGMD R11 liée à POMT1	86812	POMT1	POMT1
LGMD R12	LGMD 2L; LGMD R12 liée à l'anoctamine-5; Anoctaminopathie	206549	ANO5	Anoctamine 5
LGMD R13	LGMD 2M; LGMD R13 liée à la fukutine	206554	FKTN	Fukutine
LGMD R14	LGMD 2N; LGMD R14 liée à POMT2	206559	POMT2	POMT2
LGMD R15	LGMD 2O; LGMD R15 liée à POMGnT1	206564	POMGnT1	POMGnT1
LGMD R16	LGMD 2P; LGMD R16 liée à l'α-dystroglycane	280333	DAG1	α et β dystroglycanes
LGMD R17	LGMD 2Q; LGMD R17 liée à la plectine	254361	PLEC	Plectine
LGMD R18	LGMD 2S; LGMD R18 liée à TRAPPC11	369840	TRAPPC11	TRAPPC11
LGMD R19	LGMD 2T; LGMD R19 liée à GMPPB	363623	GMPPB	GMPPB
LGMD R20	LGMD 2U; LGMD R20 liée à ISPD	352479	ISPD	ISPD
LGMD R21	LGMD 2Z; LGMD R21 liée à POGLUT1	480682	POGLUT1	Protéine O-transférase 1
LGMD R22 <sup>§</sup>	LGMD R22 liée au collagène-6	610	COL6A1, COL6A2, COL6A3	Collagène VI
LGMD R23	Dystrophie musculaire liée à la laminine α 2; LGMD R23 liée à la laminine-α 2	565837	LAMA2	Laminine α2 (mérosine)
LGMD R24	Dystrophie musculaire liée à POMGNT2; LGMD R24 liée à POMGNT2	565899	POMGNT2	POMGNT2
LGMD R25	LGMD 2X; LGMD R25 liée à POPDC1	476084	BVES	POPDC1
LGMD R26	LGMD R26 liée à POPDC3	-	POPDC3	POPDC3
LGMD R27	LGMD R27 liée à JAG2	-	JAG2	Jagged2
<b>Formes dominantes</b>				
LGMD D1	LGMD1D; LGMD liée à DNAJB6 D1	34516	DNAJB6	DNAJB6
LGMD D2	LGMD1F; LGMD liée à transportine 3 D2	55595	TNPO3	Transportine 3
LGMD D3	LGMD1G; LGMD liée à HNRNPDL D3	55596	HNRNPDL	hnRNPDL
LGMD D4	LGMD 1I; LGMD liée à la calpaïne-3 D4	565909	CAPN3	Calpaïne 3
LGMD D5 <sup>**</sup>	LGMD liée au collagène-6 D5	610	COL6A1, COL6A2, COL6A3	Chaîne α1, 2, 3 du collagène VI

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

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

<sup>§</sup> Classée en tant que Myopathie de Bethlem récessive avant la révision de la classification de 2017.

<sup>\*\*</sup> Précédemment classée en tant que Myopathie de Bethlem dominante avant la révision de la classification de 2017.



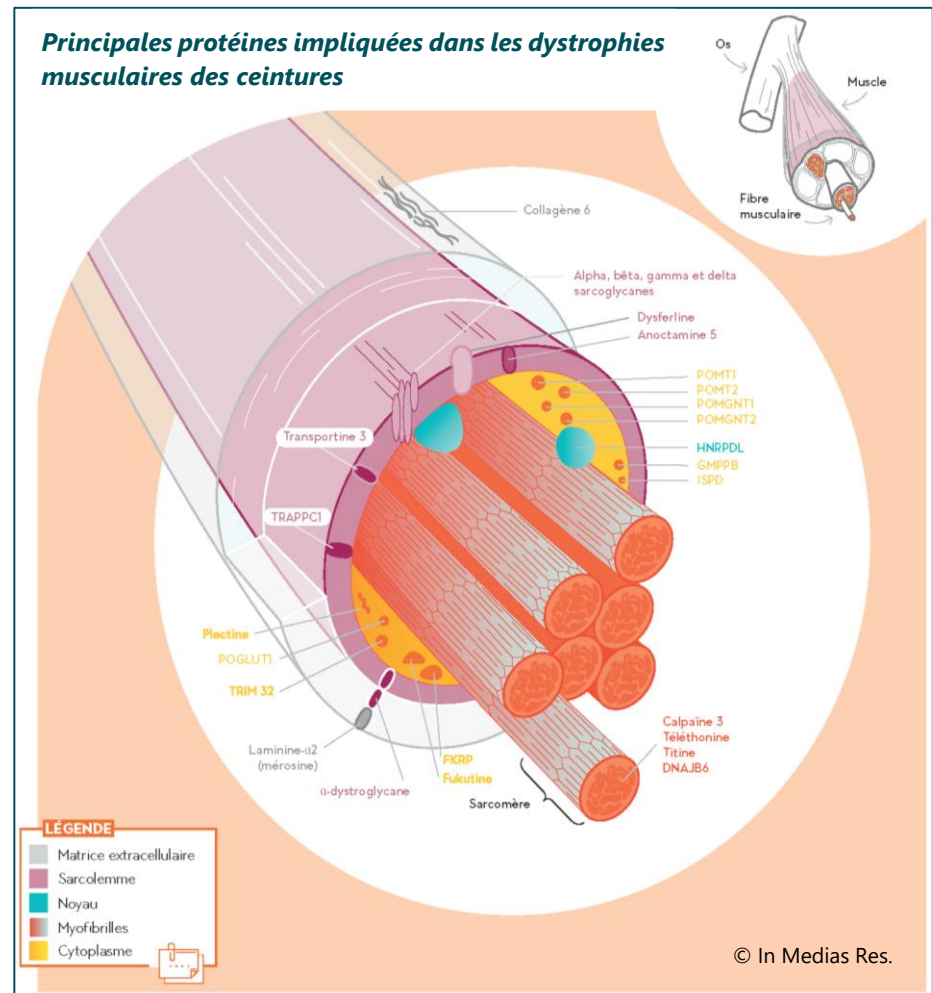


### Les causes de la maladie

- Les 32 gènes impliqués dans les LGMD actuellement reconnues codent des protéines jouant des rôles distincts au niveau de différents constituants de la cellule (ou fibre) musculaire :
  - membrane cellulaire (sarcolemme) ;
  - fluide intracellulaire (cytosol) ;
  - filaments contractiles de la fibre musculaire (myofibrilles) et leurs unités fonctionnelles, les sarcomères ;
  - enveloppe nucléaire ;
  - réticulum sarcoplasmique ;
  - cytosquelette ;
  - matrice extracellulaire.
  
- Les glycoprotéines du sarcolemme ainsi que les protéines assurant la réparation de ce dernier ou le transport de matériel dans la cellule sont les plus fréquemment touchées dans les LGMD.

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

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



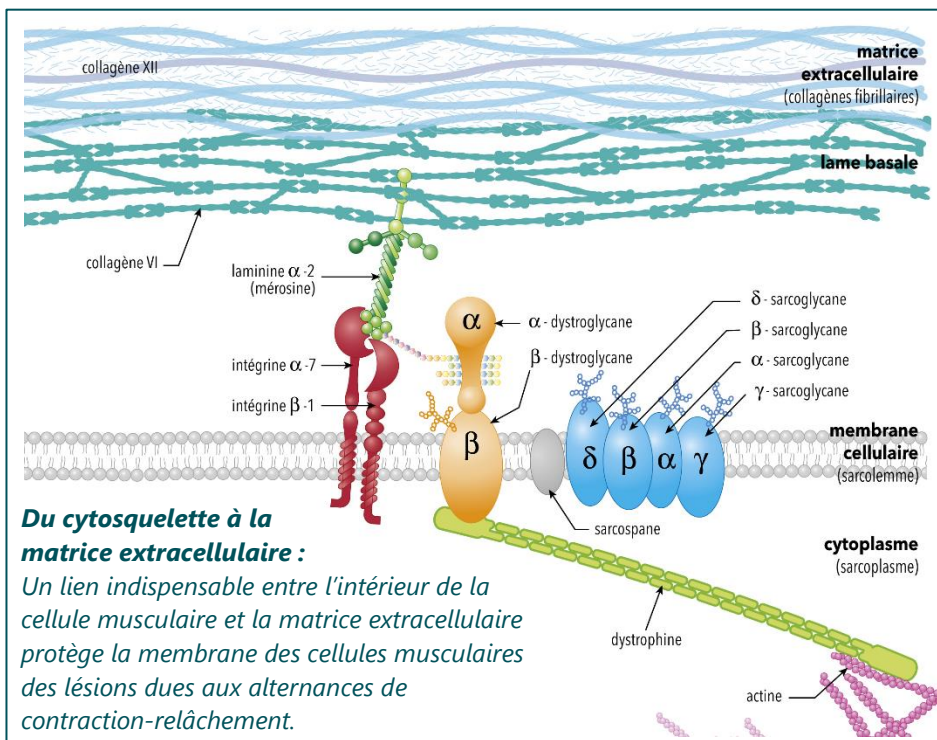
### Membrane cellulaire (sarcolemme) et matrice extracellulaire

- Les protéines **sarcoglycanes  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  et  $\delta$  (correspondant aux sarcoglycanopathies)** forment un complexe protéique situé dans la membrane des cellules musculaires qui participe à la stabilité et à la résistance mécanique des fibres musculaires lors des contractions du muscle.





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



- Un défaut de glycosylation, c'est-à-dire la réduction ou l'absence de certains sucres à la surface de l'**alpha-dystroglycane (dystroglycanopathies)** rompt son lien aux protéines de la matrice extracellulaire (comme la laminine), fragilisant la membrane de la fibre musculaire.
- La **laminine α 2 (LGMD R23)** appartient à un réseau de protéines situées à l'interface entre la membrane de la fibre musculaire et le tissu de soutien du muscle (tissu conjonctif). Ce réseau, appelé lame basale, entoure chaque fibre musculaire.
- Le **collagène VI (LGMD R22 et LGMD D5)** est un des constituants du tissu conjonctif qui entoure les fibres musculaires (la matrice extracellulaire), qui les soutient et qui assure l'association des fibres entre elles.
- Les **protéines POPDC (LGMD R25 et LGMD R26)** contiennent un domaine « **Popeye** », nommé ainsi du fait de leur expression préférentielle dans les muscles strié squelettique et cardiaque. **POPDC1** et **POPDC3** sont localisées dans la membrane cellulaire et les tubules T, mais sont aussi retrouvées dans la membrane nucléaire des cellules musculaires striées. Elles joueraient un rôle dans le trafic membranaire de certaines protéines.

### Sarcomère

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

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

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

Le **sarcomère** est la **structure contractile** élémentaire du muscle. Un sarcomère est délimité par deux disques Z. À l'intérieur d'un sarcomère, les filaments épais de myosine et les filaments fins d'actine sont répartis de manière alternée. Quand le muscle se contracte, ces filaments coulissent les uns dans les autres, la distance entre deux disques Z diminue. Le raccourcissement de tous les sarcomères fait que les cellules musculaires se contractent, entraînant la contraction de tout le muscle.



## Actualités dans les LGMD

### Conférence médico-scientifique de la MDA 2023

La **2023 MDA Clinical & Scientific Conference**, organisée par la *Muscular Dystrophy Association (MDA)*, a eu lieu du 19 au 22 mars 2023, à la fois en ligne et en présentiel, aux États-Unis à Dallas, Texas. Comme l'année précédente, la conférence était d'envergure : plus de 1 500 participants sur place et 550 en ligne, 330 posters, 180 présentations orales réparties dans plus de 20 sessions... Cette réunion médico-scientifique présentant les dernières avancées de la recherche préclinique, translationnelle et clinique a encore rencontré un franc succès. Près de 40 compagnies pharmaceutiques y étaient présentes. *Vita Therapeutics*, *Edgewise Therapeutics*, *ML Bio Solutions* et *Sarepta Therapeutics* y ont notamment rapporté les dernières données concernant des études et essais en cours dans les LGMD.

**WEB** <https://www.mdaconference.org>

**WEB** <https://www.mdaconference.org/mda-conference-2023/agenda>

### Congrès 2023 de la WMS

Le 27<sup>ème</sup> **International Hybrid Annual Congress of the World Muscle Society**, s'est déroulé du 9 au 11 octobre 2022 à Halifax au Canada et a rassemblé 48 pays et plus de 1130 participants. Trois grands sujets en étaient le focus : les maladies congénitales du muscle, les maladies du motoneurone et le développement d'approches thérapeutiques. Des résultats de recherche dans les LGMD ont été présentés ; *ML Bio Solutions* et *Sarepta Therapeutics* y ont notamment présenté un rapport d'étape sur le développement de leurs thérapies dans ces maladies.

**WEB** <https://archive.worldmusclesociety.org/www.wms2022.com/>

### Rencontre PFDD pour les LGMD

Le 23 septembre 2022 s'est déroulé en ligne le **Externally-led patient-focused drug development (EL-PFDD) meeting** pour la communauté LGMD.

#### Prendre en compte le point de vue des personnes concernées

Le PFDD est un programme lancé en 2012 par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis.

Il permet, à l'aide de rencontres animées par la FDA ou des associations de patients, de récolter de façon systématique la perspective, les besoins et les expériences des patients afin de mieux les intégrer dans le développement et l'évaluation de traitements.

Pour la première fois depuis la création de l'initiative, les LGMD ont eu leur rencontre, organisée et animée par la *Speak Foundation* en collaboration avec les autres organisations de la *LGMD Coalition* : la *Coalition to cure calpain (C3)*, la *LGMD2D Foundation*, la *Kurt+Peter Foundation*, *Cure LGMD2I* et *McColl-Lockwood Laboratory for Muscular Dystrophy Research*. À cette occasion, les personnes atteintes de calpainopathie (LGMD R1), sarcoglycanopathie (LGMD R3, R4, R5 et R6) ou de LGMD R9 liée à FKRP, leurs aidants et leur famille ont partagé expériences et attentes concernant les traitements symptomatiques utilisés aujourd'hui et les innovations thérapeutiques futures. Les interventions de la journée peuvent être visionnées gratuitement en ligne.

**WEB** <https://lgmdpfdd.com/live/>

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...).

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 de son diagnostic de LGMD R9 porté deux ans plus tôt. La mission de cette fondation est d'améliorer la qualité de vie des personnes qui ont une dystrophie musculaire et d'être la voix de tous ceux qui vivent avec des maladies rares.

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



**WEB** <https://www.fda.gov/industry/prescription-drug-user-fee-amendments/externally-led-patient-focused-drug-development-meetings>

### TREAT-NMD LGMD Masterclass

- *Treat-NMD* a organisé les 9 et 10 mars 2023 la **TREAT-NMD Limb-Girdle Muscular Dystrophy USA Expert Masterclass**. Cet événement gratuit et en ligne ciblait principalement les professionnels de santé nord-américains et incluait des présentations d'experts sur les spécificités de la prise en charge des LGMD, des ateliers interactifs et des discussions de groupe.
- Les deux jours avaient pour but de former le personnel de santé impliqué dans le diagnostic, la prise en charge et le traitement des LGMD, et leur apporter une plateforme favorisant les échanges d'idées, d'expériences et de difficultés rencontrées dans les soins apportés aux patients LGMD. La formation était également l'opportunité de faire le point sur les traitements à l'étude, les essais cliniques en cours et les approches thérapeutiques émergentes dans les LGMD.

**WEB** <https://www.worldmusclesociety.org/m/events/view/treat-nmd-limb-girdle-muscular-dystrophy-%28lgmd%29-usa-masterclass>

### Atelier ENMC sur les dysferlinopathies

- En raison de la pandémie, l'atelier n° 262 « **Standards of care for the Dysferlinopathies** » de l'*European Neuromuscular Centre (ENMC)* s'était déroulé sous la forme d'une succession de sept rencontres virtuelles depuis 2021. Le 4 juillet 2022, le workshop a enfin pu être organisé en présentiel à Bruxelles. Comme les précédentes, l'objectif de cette dernière édition était de fournir aux professionnels de santé des recommandations de prise en charge de la LGMD R2 liée à *DYSF* basées sur les avancées de la recherche. Les professeurs V. Straub (Université de Newcastle, Royaume-Uni) et T. Stojkovic (Institut de Myologie, France), experts en LGMD, faisaient partie des organisateurs et des intervenants.

**WEB** <https://www.enmc.org/download/standards-of-care-for-the-dysferlinopathies/>

**WEB** <https://www.enmc.org/workshops/upcoming-workshops/>

### Les rendez-vous à venir

#### Journée nationale d'information du Groupe d'Intérêt LGMD

- Le Groupe d'Intérêt Myopathies des ceintures (GI LGMD) de l'AFM-Téléthon organise régulièrement sur tout le territoire national des journées régionales d'information dédiées aux myopathies des ceintures.
- Cette année, à l'occasion du « *Limb-girdle Muscular Dystrophy Awareness Day* » le samedi 30 septembre 2023, le GI LGMD organisera, pour la première fois, une journée nationale d'information dédiée aux LGMD, à Évry. On pourra s'informer sur l'état de la recherche dans les LGMD, participer à des ateliers, interagir avec des médecins et chercheurs experts, voir des aides techniques en exposition... un grand rendez-vous à ne pas rater.

**WEB** <https://lgmd.afm-telethon.fr/agenda/>

#### Conférence internationale 2023 sur les LGMD

- Ce sera la troisième après 2019 à Chicago et 2021 en ligne, la **Limb-Girdle Muscular Dystrophy International Conference** revient en présentiel en 2023 du 27 au 29 octobre à Washington D.C. (USA).
- Organisée par la *Speak Foundation*, elle rassemblera des experts tels que les Drs C. Bönneman et V. Straub, mais aussi des représentants d'associations (MDA et autres) ou de compagnies de biotechnologie (*ML Bio Solutions, Sarepta Therapeutics...*). Cette conférence est orientée

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

**WEB** <https://treat-nmd.org/>

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

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



principalement en direction 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 seront également diffusées en streaming.

**WEB** <https://nationallimbgirdlemusculardystrophyconference.com>

### Conférence 2023 de l'Iowa Wellstone sur les dystroglycanopathies

▪ Cette année encore, le centre *Iowa Wellstone* aux États-Unis organisera les 23 et 24 juin 2023 une conférence sur les dystroglycanopathies (LGMD R9, syndrome de Walker-Warburg et d'autres). La conférence est ouverte à tous les malades, leur famille, ainsi que les professionnels de santé qui souhaitent entrer en contact avec d'autres membres de la communauté des dystroglycanopathies et en apprendre plus sur ce groupe de maladies. Des thérapies innovantes à la gestion de la maladie, de nombreux sujets seront abordés au cours de présentations et de sessions de questions-réponses animées par différents experts du domaine (médecins, chercheurs, compagnies pharmaceutiques...).

**WEB** <https://medicine.uiowa.edu/mdsrc/news-events>

## La communauté LGMD

### Les LGMD ont enfin leurs propres codes dans l'ICD-10

Le saviez-vous ?

#### Maladies rares et classification internationale des maladies

▪ Publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la classification internationale des maladies (CIM) est utilisée pour coder les maladies dans les systèmes de santé en France et ailleurs ; elle permet de partager à travers le monde des informations standardisées concernant les patients et leur diagnostic.

▪ Sur les plus de 6 000 maladies rares connues à ce jour, seules environ 500 disposent d'un code spécifique dans la CIM.

▪ Aucun code LGMD n'était disponible dans la CIM jusqu'ici. La version américaine de cette classification, l'*International Code for Diagnosis, 10th revision, Clinical Modification* (ICD-10-CM) a réparé cet oubli après deux ans de collaboration entre des associations de patients LGMD, des cliniciens et des chercheurs. Désormais, une dizaine de codes correspondant au groupe des LGMD en général et aux formes les plus fréquentes ont été incorporés dans la classification. Cette évolution facilitera les analyses épidémiologiques et aidera à l'orientation des approches thérapeutiques.

**WEB** <https://www.mda.org/press-releases/the-lgmd-community-celebrates-adoption-of-icd-10-diagnostic-codes-for-lgmd>

### Sarepta finance quatre associations pour faire avancer la cause LGMD

▪ *Sarepta Therapeutics*, un des leaders de l'innovation thérapeutique dans les LGMD, a inauguré en 2022 son *LGMD Grant Award Program*, un moyen de subventionner les projets d'associations de patients et d'organisations non gouvernementales qui œuvrent en faveur des LGMD et participent à la réduction de l'errance diagnostique, une meilleure prise en charge médicale, et un meilleur accès aux essais cliniques et thérapies potentielles. Les lauréats de cette première vague d'appel à projets étaient la *Cure Congenital Muscular Dystrophy (CMD)*, l'*Indian Association of Muscular Dystrophy (IMAD)*, la *Muscular Dystrophy Foundation of South Africa*





(MDFSA) à qui Sarepta a attribué en tout 100 000 dollars afin de les soutenir dans leurs missions.

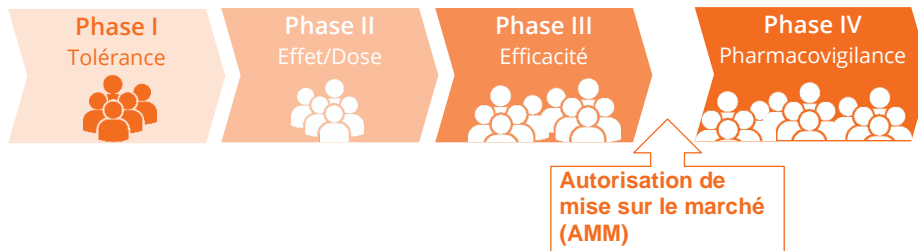
**WEB** <https://investorrelations.sarepta.com/news-releases/news-release-details/sarepta-therapeutics-announces-recipients-inaugural-lgmd-grant>

**WEB** <https://www.sarepta.com/lgmd-grant-award-program>

## Essais cliniques

### Qu'est-ce qu'un essai clinique ?

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



#### Les 4 phases d'un essai clinique

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

##### ▪ Phase I : Tolérance

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

##### ▪ Phase II : Dose optimale/Effet

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

##### ▪ Phase III : Efficacité thérapeutique

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

##### ▪ Phase IV : Pharmacovigilance

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

L'Inserm définit **la recherche clinique** comme :

« [...] les études scientifiques réalisées sur la personne humaine, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Il s'agit de recherches prospectives, qui impliquent le suivi de patients ou de volontaires sains. ».

La recherche clinique comprend les **essais cliniques** (interventionnelle) et les **études observationnelles** (non interventionnelle).

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



## Les 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> (Sarepta Therapeutics, États-Unis)	<b>LGMD R4 (SGCB)</b>	<b>Thérapie génique</b>	<b>SRP-9003</b> Recrutement terminé		
<b>SRP-9003-102 (VOYAGENE)</b> (Sarepta Therapeutics, États-Unis)	<b>LGMD R4 (SGCB)</b>	<b>Thérapie génique</b>	<b>SRP-9003</b> Recrutement en cours		
<b>GNT0006 (ATA-100)</b> (Généthon – Atamy Therapeutics, France)	<b>LGMD R9 (FKRP)</b>	<b>Thérapie génique</b>	<b>ATA-100</b> Recrutement en cours		
<b>LION-CS101</b> (AskBio, États-Unis)	<b>LGMD R9 (FKRP)</b>	<b>Thérapie génique</b>	<b>LION-101</b> Recrutement en cours		
<b>MLB-01-003</b> (ML Bio Solutions, États-Unis)	<b>LGMD R9 (FKRP)</b>	<b>Pharmacothérapie</b>	<b>BBP-418 (ribitol)</b> Recrutement terminé		
<b>MLB-01-005 (FORTIFY)</b> (ML Bio Solutions, États-Unis)	<b>LGMD R9 (FKRP)</b>	<b>Pharmacothérapie</b>	<b>BBP-418 (ribitol)</b> Recrutement non commencé		
<b>DUNE (EDG-5506)</b> (Edgewise Therapeutics, États-Unis)	<b>LGMD R9 (FKRP)</b>	<b>Pharmacothérapie</b>	<b>EDG-5506</b> Recrutement en cours		
<b>GenPHSats-bASKet</b> (Myopax, Allemagne)	<b>LGMD</b>	<b>Thérapie cellulaire</b>	<b>GenPHSats</b> Recrutement non commencé		

## Essais cliniques portant sur plusieurs LGMD

### Thérapie cellulaire : greffe de cellules PHSats dans les LGMD

▪ Annoncé par *Nature Medicine* comme l'un des 11 essais cliniques qui façonneront la médecine en 2023, l'essai **GenPHSats-bASKet** devrait débuter en juillet de cette année.

Essai clinique de thérapie cellulaire de phase I-IIa, il découle des travaux de recherche de l'équipe de S. Spuler, médecin chercheur de l'Hôpital universitaire de la Charité de Berlin et cofondatrice de la société de biotechnologie *Myopax*.

- Il vise à régénérer du muscle sain en transplantant des cellules souches musculaires (cellules PHSats) prélevées chez le patient, corrigées *in vitro* via l'outil d'édition génomique CRISPR/Cas9, avant de lui être réinjectées.
- Une première série de six injections dans le biceps gauche est prévue pour s'assurer de l'innocuité de la méthode, puis une seconde série de 36 injections dans le biceps droit sera réalisée pour évaluer son efficacité.
- L'étude inclura six participants âgés de 14 ans ou plus, avec un diagnostic de LGMD confirmé génétiquement et dont l'anomalie génétique en cause se prête à l'édition génomique.

Suivis sur environ un an, les patients seront examinés lors de quatre visites afin de détecter l'apparition d'éventuels effets indésirables. L'évaluation de l'efficacité du traitement reposera sur l'évolution de la structure et de la force musculaires, ainsi que celle du taux de créatine phosphokinase des participants.





*Müthel, S. et al. Mol Ther Nucleic Acids. 2023 ; Arnold, C. et al. Nat Med. 2022.*

**Essai GenPHSats-bASKet**

LGMD

GenPHSats

Allemagne

**6 participants (plus de 14 ans)**

**Essai en préparation**

**1 an de suivi**

**Juil. 2023 – Juil. 2025**

NCT05588401

Phase I  
Tolérance

Phase II  
Effet/Dose

### 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 personnes à mobilité réduite des bras, notamment dans le cas de maladie neuromusculaire.

Cette étude incluant 35 participants, dont certains atteints de LGMD, mais aussi d'autres pathologies neuromusculaires (DMD, FSDH et autres) évalue l'efficacité et la portée de l'assistance fournie par l'Abilitech™ dans la récupération de certaines fonctions motrices des bras dans les activités du quotidien de ces patients. La fin de l'étude est prévue pour juin 2023.

**WEB** <https://abilitechmedical.com>

**WEB** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05409079>

### LGMD R1 (CAPN3 – calpainopathie)

#### Essai clinique du VTA-100 en prévision

Peter Andersen, co-fondateur de *Vita Therapeutics*, a présenté lors de la Conférence annuelle de la *Muscular Dystrophy Association (MDA) 2023* les résultats positifs du VTA-100, une thérapie basée sur les cellules souches et expérimentée sur un modèle murin de LGMD R1. Il a également annoncé l'ambition de la société de déposer une demande d'IND (*Investigational New Drug*) auprès de la *Food and Drug Administration (FDA)* au cours du troisième trimestre 2024. L'acquisition du statut d'IND par le VTA-100 permettra alors de passer à la phase clinique de son développement.

Le VTA-100 combine l'édition du génome et des cellules souches. Le traitement est développé pour corriger les anomalies génétiques au sein de cellules prélevées chez le patient. Une fois corrigées, celles-ci lui sont ensuite readministrées afin qu'elles deviennent des fibres musculaires fonctionnelles.

*Vita Therapeutics. Press Release. 2022.*



## LGMD R2 (*DYSF* – dysferlinopathie)

### Thérapie génique : le SRP-6004

▪ Un essai clinique promu par *Sarepta Therapeutics* visait à évaluer la sécurité d'utilisation et la tolérance du produit de thérapie génique **SRP-6004** (rAAVrh74.MHCK7.DYSF.DV) dans la LGMD R2 (dysferlinopathie). Bien que non publiés, les résultats de la tolérance du produit administré en intramusculaire chez les deux participants de l'essai sont conformes aux attentes.

Phase I  
Tolérance

#### Essai du rAAVrh74.MHCK7.DYSF.DV

LGMD R2

SRP-6004



Aux États-Unis



2 participants (plus de 18 ans)



Données en cours d'analyse



2 ans de suivi



Mars 2016 – Juil. 2019

NCT02710500

### Bonne tolérance à confirmer avec NAVIGENE

▪ En février 2023, *Sarepta Therapeutics* a annoncé le lancement de l'essai en ouvert **SRP-6004-102** (ou NAVIGENE) aux États-Unis. Son objectif principal est d'évaluer l'innocuité (essai de phase I) de l'injection en intraveineux du SRP-6004 chez deux patients marchants atteints de LGMD R2 (dysferlinopathie). L'essai évaluera également la tolérance et l'efficacité du produit.

*Sarepta Therapeutics. Sarepta Community Letter. 2023 ; Pozsgai, E. et al. Neurodegener Dis Manag. 2021.*

**WEB** <https://lgmd.afm-telethon.fr/sarepta-programmes-lgmd-en-developpement/>

Phase I  
Tolérance

#### Essai SRP-6004-102 (NAVIGENE)

LGMD R2

SRP-6004



États-Unis



2 participants



Essai en préparation



Suivi non précisé



1<sup>er</sup> semestre 2023 – ??





## 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  $\beta$ -sarcoglycane chez des patients atteints de LGMD R4.



**Essai SRP-9003-101**

LGMD R4		<b>6 participants (4 à 13 ans)</b>
SRP-9003		<b>Recrutement terminé</b>
		<b>5 ans de suivi</b>
<b>Aux États-Unis</b>		<b>Oct. 2018 – Fév. 2025</b>

NCT03652259

Phase I  
Tolérance

Phase II  
Effet/Dose

▪ Les données préliminaires des trois premières années de traitement montrent que le SRP-9003 est bien toléré avec des effets bénéfiques notables tant au niveau biologique que clinique (restauration de la synthèse de la protéine SGCB, amélioration de la fonction musculaire...).

**Les tests continuent avec VOYAGENE**






- Sur la base de ces résultats positifs, *Sarepta Therapeutics* a annoncé en février 2023 l'administration du SRP-9003 au premier participant de l'essai **SRP-9003-102** (ou VOYAGENE).
- Cet essai en ouvert de phase I inclura cinq enfants (non marchants) et adultes (marchants ou non) atteints de LGMD R4 ; il générera des données complémentaires à celle de SRP-9003-101 et constituera un prélude à l'essai de phase III à venir du SRP-9003.

*Sarepta Therapeutics. Press Release. 2023 ; Rodino-Klapac, L. R. et al. MDA Conference. 2022.*

**WEB** <https://genesislcmd.com/study/voyagene>

**WEB** <https://lgmd.afm-telethon.fr/sarepta-programmes-lgmd-en-developpement/>

**Essai SRP-9003-102**

LGMD R4		<b>5 participants</b>
SRP-9003		<b>Recrutement en cours</b>
		<b>Suivi non précisé</b>
<b>États-Unis</b>		<b>Fév. 2023 – Fév. 2028</b>

NCT05876780

Phase I  
Tolérance

**LGMD R9 (FKRP – dystroglycanopathie)**

**Thérapie génique : l'essai de l'ATA-100 a démarré en France**

- Le **GNT0006 (ATA-100)** est un produit de thérapie génique, administré par voie intraveineuse, qui permettrait de rétablir une production de FKRP chez les patients atteints de LGMD R9.
- Promu par *Atamyo Therapeutics*, une spin-off du laboratoire Généthon, l'essai clinique **ATA-001-FKRP** de phase I/II a démarré en 2022 afin de tester l'innocuité et l'efficacité du produit ; des patients ont déjà été dosés. L'essai a lieu dans trois pays (le Danemark, la France et le Royaume-Uni) et le recrutement des autres patients (39 au total) se poursuit.



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 de I. Richard, chercheuse au Généthon. Elle 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.

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

**WEB** <https://www.afm-telethon.fr/fr/essai-fkrp-gnt0006>

Phase I  
Tolérance

Phase II  
Effet/Dose

**Essai ATA-001-FKRP**

LGMD R9

ATA-100

France,  
Danemark,  
Royaume-Uni

39 participants (+16 ans)

Recrutement en cours

5 ans de suivi

Août 2022 – Oct. 2030

NCT05224505

**Thérapie génique : l'essai du LION-101 a démarré 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*. Il a déjà montré une bonne tolérance et une efficacité proportionnelle à la dose dans des modèles de souris de la maladie.
- La société *Asklepios BioPharmaceutical (AskBio)* qui développe ce candidat-médicament a lancé en mars 2023 l'essai **LION-CS101**, un essai multicentrique de phase I/II chez dix adultes et adolescents présentant une LGMD R9.
- Le LION-101 a reçu en février 2023 la désignation orpheline par l'Agence européenne des médicaments (EMA).

*Asklepios BioPharmaceutical. Press Release. 2023.*

Phase I  
Tolérance

Phase II  
Effet/Dose

**Essai LION-CS101**

LGMD R9

LION-101

Aux États-Unis

10 participants (18-65 ans)

Recrutement en cours

1 an de suivi

Mars 2023 – Déc. 2028

NCT05230459

18 | AFM Téléthon | Juin 2023



### Pharmacothérapie : le ribitol (BBP-418)

Administré par voie orale, le **ribitol** augmente le fonctionnement de l'enzyme FKRP conduisant à une amélioration de la glycosylation de l'alpha-dystroglycane.

Dans la LGMD R9, le ribitol vise à compenser l'hypo-glycosylation de l'alpha-dystroglycane liée à l'anomalie du gène *FKRP*.

Un traitement de six mois par ribitol améliore la fonction motrice et l'espérance de souris modèles de LGMD R9 de façon dose-dépendante.

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

Débuté en février 2021, l'**essai de phase II (MLB-01-003)** promu par *ML Bio Solutions* (affiliée à *BridgeBio Pharma*) se poursuit. À l'occasion de la conférence annuelle de la *Muscular Dystrophy Association* (MDA) 2023, *BridgeBio Pharma* a présenté de nouveaux résultats intermédiaires de l'essai MLB-01-003, dont la fin est prévue fin 2026.

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.

**Essai MLB-01-003**

<b>LGMD R9</b>		<b>14 participants (12-55 ans)</b>
<b>Ribitol</b>		<b>Recrutement terminé</b>
		<b>5 ans de suivi</b>
<b>Aux États-Unis</b>		<b>Fév. 2021 – Nov. 2026</b>

NCT04800874

Phase II  
Effet/Dose

### L'efficacité du ribitol se confirme

Comme l'année précédente, les résultats dévoilés en 2023 montrent que le BBP-418 est très bien toléré, sans effet indésirable grave. Le produit améliore sensiblement la glycosylation (qui peut être multipliée par deux) de l'alpha-dystroglycane et les fonctions motrices des patients de façon durable.

### Passage en phase III avec FORTIFY

Fort de ce succès, *BridgeBio Pharma* débutera cette année l'essai FORTIFY (MLB-01-005), un essai clinique de phase III du ribitol qui impliquera plusieurs centres de soin aux États-Unis. Incluant 81 patients adolescents ou adultes avec un diagnostic de LGMD R9 génétiquement confirmé, cette étude randomisée, en double aveugle et contre placebo, durera quatre ans et évaluera l'innocuité et l'efficacité de l'administration orale du ribitol à long terme.

[Sproule, D. et al. MDA Conference. 2023.](#)

**WEB** <https://lgmd.afm-telethon.fr/nouvelles-de-mlbio-solutions-sur-le-bbp-418-ribitol/>

**Essai FORTIFY (MLB-01-005)**

<b>LGMD R9</b>		<b>81 participants (12-55 ans)</b>
<b>Ribitol</b>		<b>Essai en préparation</b>
		<b>3 ans de suivi</b>
<b>États-Unis</b>		<b>Avr. 2023 – Juil. 2027</b>

NCT05775848

Phase III  
Efficacité



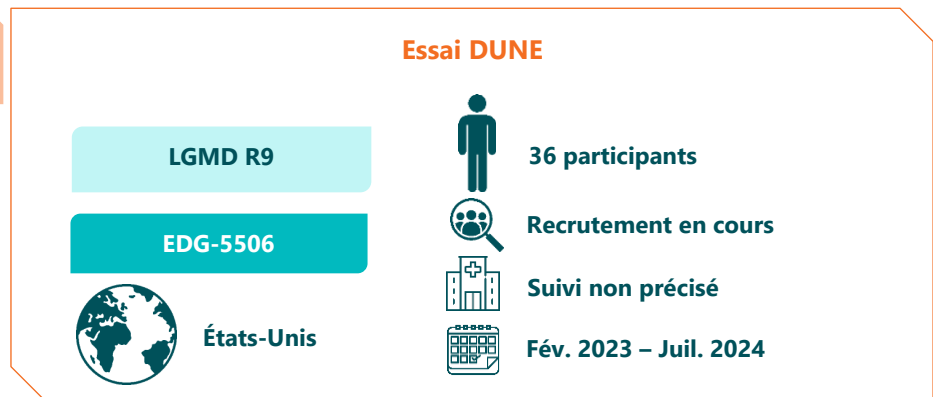
### Pharmacothérapie : l'EDG-5506

- L'EDG-5506 est une petite molécule développée par *Edgewise Therapeutics* pour lutter contre l'atrophie et la fibrose musculaires. Prise par voie orale, la molécule 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.
- Bien que développé principalement pour les patients atteints de dystrophie musculaire de Becker (DMB), l'EDG-5506 pourrait également être utilisé chez les patients atteints de LGMD R9.
- *Edgewise Therapeutics* a annoncé en février 2023 le lancement de l'essai « DUNE » de phase II ; il évaluera les effets de l'EDG-5506 sur les biomarqueurs de lésion musculaire liée à l'exercice physique chez 36 adultes atteints de LGMD R9, de dystrophie musculaire de Becker ou de la maladie de McArdle. Cet essai contre placebo durera 16 semaines et sera suivi par une phase d'extension en ouvert de 52 semaines.

[Edgewise Therapeutics. Press Release. 2023.](https://edgewisetx.com/science/211)

**WEB** <https://edgewisetx.com/science/211>

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 dans le cadre de l'étude 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 par exemple les études d'histoire naturelle des maladies.
- **Rétrospective** : on étudie des données passées, collectées dans les dossiers de certains patients.
- **Permanente** : la collecte de données est « infinie », comme les registres de patients.

*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...).*

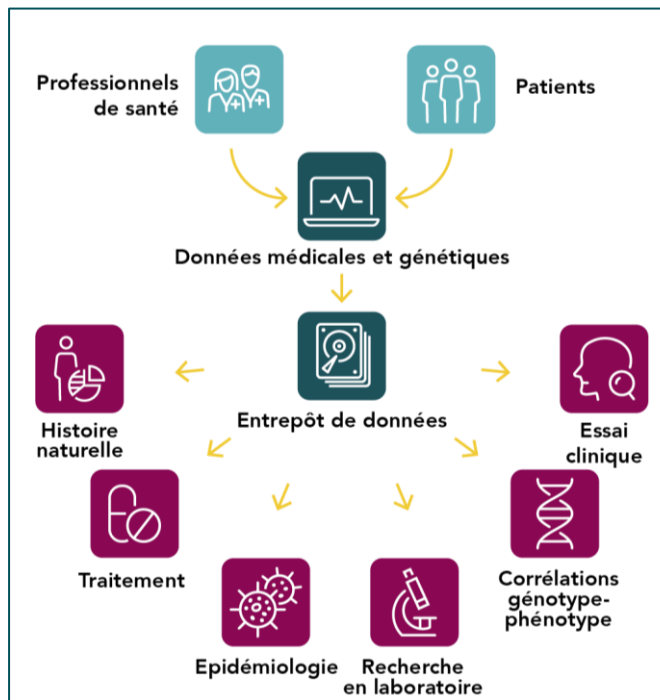
- Ces études contribuent à mieux connaître et décrire une maladie, à identifier de meilleurs outils de diagnostic et de suivi. Elles sont essentielles pour comprendre l'épidémiologie des maladies, améliorer la prise en charge et préparer de futurs essais cliniques.





## Les registres de patients LGMD

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



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

Soutenus par l'AFM-Téléthon, deux registres français sur les LGMD sont en cours de développement :

- Un registre sur les **calpaïnopathies**, coordonné par le Pr E. Malfatti (Centre de Référence de Pathologie Neuromusculaire, Hôpital Henri Mondor, Paris) et I. Richard (Généthon, Évry).
- Un registre sur les **sarcoglycanopathies**, coordonné par le Pr P. Laforêt (Centre de Référence de Pathologie Neuromusculaire Nord-Est-Ile-de-France, Hôpital Raymond Poincaré, Garches).

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.

## Huit registres LGMD internationaux

Le groupe d'intérêt LGMD de l'AFM-Téléthon a recensé huit registres de patients consacrés aux myopathies des ceintures.

**WEB** <https://lgmd.afm-telethon.fr/registres-internationaux-lgmd/>

Maladie(s)	Gène(s)	Registre (pays coordinateur)
LGMD D1	DNAJB6	<u>The LGMD-1D DNAJB6 Foundation and International Registry (USA)</u>
LGMD R1	CAPN3	<u>LGMD2A/R1 Global Patient Registry (USA)</u>
LGMD R2	DYSF	<u>The Dysferlin Registry (USA)</u>
LGMD R3	SGCA	<u>LGMD2D Foundation Registry (USA)</u>



LGMD R5	SGCC	<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>
LGMD D1, LGMD D5, LGMD R7-11, LGMD R13-20, LGMD R22-24	COL6A1, COL6A2, COL6A3, CRPPA (ISPD), DAG1, DNAJB6, FKRP, FKTN, GMPPB, LAMA2, PLEC (PLEC1), POMGNT1, POMGNT2, POMT1, POMT2, TCAP, TRAPPC11, TRIM32, TTN	<u>The Congenital Muscle Disease International Registry (CMDIR) (USA)</u>

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

▪ Initié en 2011 et promu par la *Newcastle University* (Royaume-Uni), le « *Global FKRP Registry* » est un entrepôt international de données médicales qui, à ce jour, collecte en ligne les données de 916 personnes atteintes d'une maladie due à des anomalies du gène *FKRP*, à savoir la **LGMD R9** liée à *FKRP*, mais aussi la dystrophie musculaire congénitale 1C (DMC 1C), le syndrome MEB (Muscle-œil-cerveau, SMEB) et le syndrome de Walker-Warburg (SWW).

**WEB** <https://www.fkrp-registry.org> ; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04001595>

### Le Congenital Muscle Disease International Registry (CMDIR)

▪ La base de données internationale CMDIR collecte des données globales sur les LGMD depuis 2009. Promue par l'association américaine *Cure CMD*, elle concerne des personnes atteintes de **LGMD D1, D5, R7-11, R13-20, et R22-24**.

**WEB** <https://www.cmdir.org>

### Le Dysferlin Registry – Jain Foundation

▪ La base de données internationale pour les dysferlinopathies de la *Jain Foundation* collecte des données de personnes atteintes de **LGMD R2** depuis 2013. À ce jour, plus de 1 100 patients dont le diagnostic est génétiquement confirmé y sont enregistrés.

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

### Le Global Registry for COL6-related dystrophies

▪ Le « *Global Registry* » pour les dystrophies musculaires liées au collagène VI promu par la *Newcastle University* (Royaume-Uni) est un recueil prospectif en ligne de données médicales de personnes atteintes de dystrophie musculaire congénitale d'Ullrich, de myopathie de Bethlem dominante (**LGMD D5**), récessive (**LGMD R22**) ou de formes intermédiaires en provenance des patients et des cliniciens sur cinq ans. En mai 2023, le registre incluait 205 participants.

**WEB** [www.collagen6.org](http://www.collagen6.org) ; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04020159>

## Études cliniques dans plusieurs LGMD

### Sarcoglycanopathies : profil des patients indiens

▪ Une étude rétrospective indienne rapporte la description, clinique et génétique, du plus grand groupe de personnes indiennes atteintes de sarcoglycanopathie décrit à ce jour. Il est constitué par 68 personnes (37 hommes et 31 femmes), âgées de 5 à 50 ans : 22 présentaient une myopathie des ceintures (LGMD) R3 liée à *SGCA*, 34 une LGMD R4 liée à *SGCB*, 7 une LGMD R5 liée à *SGCG* et 5 une LGMD R6 liée à *SGCD*.



### Une présentation conforme aux descriptions précédentes

- Au sein de ce groupe, la maladie s'est déclarée à l'âge de sept ans en moyenne. Les personnes présentaient une faiblesse des muscles des cuisses, des difficultés à se relever du sol (94 %) et à courir (85 %), des chutes répétées (62 %) et une marche sur la pointe des pieds (21 %).
- Une faiblesse des muscles des bras et des épaules était présente à l'âge de 9 ans en moyenne chez la moitié des personnes, tandis que plus de 48 % ont perdu la marche en moyenne à l'âge de 15 ans, et d'autres après 30 ans.
- Un décollement des omoplates était présent dans 60 % des cas, ainsi que des rétractions principalement des chevilles et des genoux (74 %), une hypertrophie des mollets (91 %) et une faiblesse des muscles du visage (35 %).
- Environ 7 % des personnes présentaient une fatigabilité importante et une intolérance à l'effort, 10 % une scoliose et 13 % une augmentation du volume de la langue (macroglossie). Des manifestations cardiaques et/ou respiratoires n'ont été observées que chez trois personnes.

### De nouvelles mutations génétiques

- Contrairement à l'Europe où elle est relativement rare, la LGMD R4 était la plus fréquente dans cette étude indienne, tandis que la LGMD R6 était la plus rare des sarcoglycanopathies, comme dans la plupart des régions du monde.
- Les chercheurs ont retrouvé 32 anomalies génétiques dans les quatre gènes impliqués dans les sarcoglycanopathies, celles dans le gène *SGCB* étaient les plus communes.

[Bardhan, M. et al. Neurogenetics. 2022.](#)

### Fonction motrice et pulmonaire dans les sarcoglycanopathies


- L'étude prospective d'histoire naturelle **SRP-LGMD-501-NHS** des sarcoglycanopathies (LGMD R3, R4 et R5) démarrée en avril 2021 aux États-Unis se poursuit.

Promue par *Sarepta Therapeutics*, elle suit sur trois ans l'évolution des paramètres cliniques de routine (échelle fonctionnelle motrice NSAD, temps mis pour se relever du sol, pour monter quatre marches, pour parcourir 10 mètres, pour parcourir 100 mètres, échelle de fonction des membres supérieurs PUL, mesure de la capacité vitale...) chez des personnes ambulantes ou non, atteintes de LGMD R3, R4 ou R5.


**Étude SRP-LGMD-501-NHS**

LGMD R3, R4, R5


Fonctions motrice et pulmonaire




États-Unis




160 participants (+4 ans)



Recrutement en cours



3 ans de suivi



Avr. 2021 – Déc. 2025

NCT04475926



### Point de vue des patients atteints de sarcoglycanopathie

- Les répercussions physiques, psychologiques et sociales des LGMD n'ont fait l'objet que de très peu d'études qualitatives, qui plus est avec une faible représentation des sarcoglycanopathies (LGMD R3, R4 et R5).
- Une étude américaine a cherché à combler ce manque en interrogeant 23 patients atteints de LGMD R3, R4 ou R5, marchants ou non, sur leur perception de la santé, de la progression de la maladie, et sur leurs attentes thérapeutiques et leurs objectifs de vie.

### Impacts importants sur les transferts et la connexion aux autres

- Les malades marchants citent des difficultés dans les activités physiques complexes : course (79 %), mobilisation de force physique (100 %), transferts (71 %)..., tandis que les patients non marchants mettent surtout en avant celles liées aux activités quotidiennes et les transferts, comme entrer et sortir du lit, atteindre des objets (89 %), utiliser leur motricité fine, comme s'habiller ou faire sa toilette (67 %).
- La fatigue et la douleur sont rapportées par une grande majorité des participants (70 % et 83 % respectivement). La totalité des malades confirme des répercussions sur leur vie sociale (voyager, parler avec autrui...).

### Retrouver de la force et de la mobilité avant tout

- Lorsqu'elles sont interrogées sur les symptômes qu'elles voudraient voir s'améliorer en premier, les personnes marchantes évoquent la force physique (50 %) puis la fatigue (36 %), tandis que celles ayant perdu la marche citent la mobilité, la fonction des bras (44 %), d'autres manifestations, mais jamais la fatigue.
- Enfin, toutes les personnes s'accordent à dire qu'un traitement même non curatif aurait des bénéfices, tant qu'il permet de stabiliser leurs capacités fonctionnelles du moment : « *un ralentissement est toujours mieux qu'une chute libre* ».

*Johnston, K. et al. Adv Ther. 2023.*

### Fonction motrice des bras dans les LGMD R1 et R2

- Plusieurs études précliniques de candidats-médicaments prometteuses sont désormais en cours dans les LGMD. La perspective d'essais cliniques nécessite la collecte de données d'histoire naturelle pour mieux les préparer.
- Afin de permettre une inclusion et une évaluation de personnes atteintes de LGMD R1 et R2 non marchantes dans de potentiels essais cliniques, les capacités fonctionnelles (échelle PUL) et la force (scores MRC) des bras ont été évaluées chez 15 personnes atteintes de LGMD R1 liée à *CAPN3* et 13 autres atteintes de LGMD R2 liée à *DYSF*. Chaque groupe comptait aussi trois personnes marchantes, avec une durée médiane de maladie de 24 ans dans le groupe LGMD R1 et 29 ans dans le groupe LGMD R2.

### Un affaiblissement total de l'épaule

- Le test PUL n'a montré aucune différence significative des capacités motrices des bras entre les patients LGMD R1 et R2. Notamment, les deux groupes présentent un affaiblissement total de la ceinture scapulaire.
- Les scores PUL des muscles proximaux (deltôïdes, biceps, triceps...) et distaux (extenseurs et fléchisseurs du poignet, opposant du pouce...) impliqués dans les mouvements tels qu'empiler des boîtes de conserve, déchirer du papier ou ramasser des pièces, étaient plus faibles dans la LGMD R2.

*Le test PUL (pour Performance of the Upper Limb) est une échelle qui évalue spécifiquement la fonction motrice des membres supérieurs. Il prend en compte la force musculaire, la croissance et la présence de rétractions musculaires.*

*Le score MRC est obtenu par une méthode d'évaluation manuelle de la force (testing musculaire manuel) de chaque groupe musculaire : la contraction du muscle dont on mesure la force se fait contre la résistance exercée par la main de l'examineur. La mesure est exprimée sur une échelle graduée de 0 (pas de force) à 5 (force musculaire normale) proposée par le Medical Research Council (MRC).*



### Force et fonction sont indépendantes dans la LGMD R1

- Tandis que les scores MRC confirmaient une diminution de la force musculaire se traduisant par une réduction fonctionnelle dans la LGMD R2, les capacités fonctionnelles apparaissaient indépendantes de la perte de force chez les patients LGMD R1 du fait, probablement, de stratégies compensatoires.
- De même, le groupe LGMD R1 montre des fonctions motrices distales (déchirer du papier) meilleures que celles du groupe LGMD R2 à faiblesse musculaire proximale équivalente.
- Chez la majorité des malades, les muscles distaux de la main sont préservés et réaliser des tâches comme ramasser des pièces est possible. Combiner des tests cliniques de fonction et de force permet de mieux décrire les répercussions musculaires des LGMD. Les échelles PUL et MRC sont des outils d'évaluation clinique pertinents chez les personnes ayant perdu la marche.

[Diella, E. et al. Acta Myol. 2022.](#)

### Atteinte cardiaque dans les LGMD R1 et R2

- Une équipe turque a analysé les manifestations cliniques et les données d'échocardiographie de 16 personnes atteintes de LGMD R1 et 12 atteintes de LGMD R2, et les ont comparées à celles obtenues de 48 personnes non malades.

### Des signes cardiaques infracliniques

- Les chiffres de capacités d'éjection du ventricule gauche (FEVG) étaient similaires dans les trois groupes. Cependant, les mesures de déformation de la paroi (*strain* myocardique) du ventricule gauche révèlent un raccourcissement des fibres musculaires significativement plus faible lors des contractions cardiaques chez les personnes atteintes de LGMD R2 que chez les personnes avec une LGMD R1 ou sans LGMD.
- Ces observations indiquent que les personnes atteintes de LGMD R2 pourraient développer des anomalies myocardiques du ventricule gauche sans pour autant présenter de symptômes (manifestations infracliniques).

[Akyüz, A. et al. J Clin Ultrasound. 2022.](#)

### Progression clinique et impact fonctionnel dans les 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 suivra, sur cinq ans, l'évolution de la force musculaire et du temps pour parcourir 100 mètres, avec des visites tous les six mois pendant les trois premières années. L'étude, qui devait initialement prendre fin en 2022, se poursuivra finalement jusqu'en 2025.

#### Étude clinique prospective (histoire naturelle)

LGMD R1, R4

Fonction motrice



États-Unis



100 participants (tous âges)



Recrutement en cours



3 ans de suivi



Jan. 2018 – Juin 2025

NCT03488784



Le **NIH** (National Institute of Health) est l'agence de recherche biomédicale américaine qui finance les études scientifiques en matière de santé.

### Caractéristiques cliniques des dystroglycanopathies

- En prévision de futurs essais cliniques, une étude américaine promue par une branche du NIH, le *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.

**Étude clinique prospective (histoire naturelle)**

**Dystroglycanopathies :**  
LGMD R9, R11, R13, R14,  
R15, R16, R19, R20, R24

**160 participants (tous âges)**

**États-Unis**

**Recrutement en cours**

**Récolte de données et d'échantillons biologiques**

**Apr. 2006 – Juil. 2026**

NCT00313677

- Toute personne avec une anomalie confirmée dans un des gènes connus de dystroglycanopathies (*CRPPA (ISPD)*, *DAG1*, *FKRP*, *FKTN*, *GMPPB*, *POMGNT1*, *POMGNT2*, *POMT1* et *POMT2* pour les LGMD) peut participer à l'étude.

### Diagnostic génétique des LGMD au Chili

- Au Chili, 82 personnes présentant un déficit des muscles des ceintures ont été examinées et soumises à un séquençage haut débit (panels de gènes) sur près de cinq ans. Plus de 90 % étaient des adultes et provenaient de différentes régions, mais toutes vivaient dans la capitale, Santiago, au moment de l'étude.

### Dysferlinopathies et calpaïnopathies : les plus fréquentes

- Pour environ 40 % des personnes (25), aucun diagnostic génétique n'a pu être posé (mutation non trouvée, variant de signification inconnue...).
- Chez les autres, les dysferlinopathies (LGMD R2) et les calpaïnopathies (LGMD R1) sont, comme dans de nombreuses autres régions du monde, les plus fréquentes, avec une anomalie du gène *DYSF* dans 22 % des cas et du gène *CAPN3* dans 8,5 % des cas.
- Les gènes *RYR1* et *ANO5* étaient, après *DYSF* et *CAPN3*, les plus fréquemment impliqués avec des anomalies retrouvées chez respectivement 4 et 2 cas.
- Avec un rendement diagnostique d'environ 60 %, cette première utilisation au Chili du séquençage haut débit figure pour le moment parmi les meilleurs résultats de la méthode. Sa généralisation dans le pays permettra peut-être de réduire le retard diagnostique des personnes présentant une faiblesse musculaire des ceintures, actuellement compris entre 3 et 50 ans (11 ans en moyenne).

[Cerino, M. et al. Genes \(Basel\). 2022.](#)





## Douleur et qualité de vie dans les LGMD

Le saviez-vous ?

### Un symptôme fréquent peu pris en charge

- La douleur chronique dans les LGMD est un sujet très peu étudié, malgré sa fréquence et ses répercussions sur la qualité de vie des patients.
- Selon une des deux seules études sur le sujet, plus de 65 % des patients LGMD ont eu ou ont des douleurs chroniques. Elles sont constantes ou quotidiennes chez près de 45 %.

- Afin d'améliorer la prise en charge, une équipe danoise a interviewé 19 adultes souffrant d'une LGMD sur les caractéristiques (fréquence, force...) de leurs douleurs chroniques, leurs effets au quotidien et les mécanismes d'adaptation.
- Les douleurs chroniques sont principalement dues à l'atrophie musculaire, mais aussi à des causes secondaires (hernie discale...). Elles entraînent une fatigue importante nécessitant une priorisation des activités et empêchant de vivre pleinement. Cet impact est d'autant plus important que l'intensité des douleurs est variable et imprévisible.

### Un accompagnement professionnel manquant

- Les malades ont beaucoup de mal à identifier des professionnels de santé compétents dans la prise en charge de la douleur (sentiment que « personne ne sait rien »), ceci entraînant un frein à l'accès et une distribution inégale de l'information et l'aide à la gestion de la douleur.

### Changer de perspective

- La douleur chronique réduit leur confiance en soi et la capacité à faire face aux événements stressants. La kinésithérapie et la gestion de son énergie peuvent aider à mieux contrôler la douleur et à en limiter les conséquences au quotidien. L'acceptation de la douleur, la focalisation sur les capacités actuelles et l'implication dans des activités utiles et valorisantes peuvent également être bénéfiques.
- Cette étude souligne avant tout le besoin de former les professionnels de santé et leur fournir des outils pour l'accompagnement de personnes atteintes de LGMD avec des douleurs chroniques. Celles-ci doivent souvent apprendre par elles-mêmes comment vivre avec.

*Vrist, L. T. H. et al. [Disabil Rehabil. 2022](#); [Stokholm, R. N. et al. \*Disability and Rehabilitation\*. 2022.](#)*

## Validation de la NSAD pour plusieurs formes de LGMD



### 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.

- La robustesse de la NSAD justifie l'étude de sa pertinence dans d'autres formes de LGMD pour lesquelles des outils spécifiques d'évaluation de leur progression ne sont pas disponibles.
- Une équipe de la *Newcastle University* en Grande-Bretagne a montré que la NSAD est fiable (y compris entre évaluateurs) et pertinente, dans un contexte clinique comme de recherche, pour l'évaluation motrice dans 11 formes de LGMD (LGMD D1, R1-R5, R9, R10, R12, R18 ou R23).



Les 190 évaluations réalisées chez 130 participants, marchants ou non, ont permis l'estimation d'une large gamme de leurs capacités fonctionnelles.

### Une échelle fiable malgré la variation phénotypique

▪ Bien que les formes de LGMD varient par leur âge de début, la vitesse de progression et la spécificité de l'atteinte musculaire, l'impact global de la faiblesse musculaire progressive sur les fonctions motrices est similaire dans toutes les LGMD.

*James, M. K. et al. Phys Ther. 2022.*

### Test de l'évaluation vidéo des LGMD

▪ Une étude observationnelle menée par la CRO *Casimir* aux États-Unis a été lancée en juin 2022 afin de tester le *Limb-Girdle Video Assessment* (LGVA), un nouvel outil d'évaluation clinique.

Financé par la *Jain Foundation* et la *Coalition to Cure Calpain 3* (C3), cet essai inclut 45 participants et déterminera la capacité de cet outil d'enregistrement vidéo à distance à évaluer les changements subtils des possibilités fonctionnelles et la mise en place de mouvements compensatoires chez les patients atteints de LGMD R1, R2 et R9. L'étude devrait arriver à son terme cet été.

**WEB** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05528757>

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

▪ Une étude d'histoire naturelle prospective portant sur les LGMD D1, D4, R1-R6 et R12 et coordonnée par le consortium GRASP-LGMD (*Genetic Resolution and Assessments Solving Phenotypes in LGMD*), vise à apporter des données supplémentaires sur le cours de la maladie (cliniques et biomarqueurs). Les résultats serviront à l'analyse des futurs essais cliniques dans les LGMD et permettront d'accélérer le développement thérapeutique.


**WEB** [www.grasp-lgmd.org](http://www.grasp-lgmd.org)


**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.


**WEB** [www.grasp-lgmd.org](http://www.grasp-lgmd.org)


**Étude GRASP-01-001**


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

 **États-Unis, Royaume-Uni**

  
**80 participants (4-65 ans)**

 **Recrutement en cours**

 **1 an de suivi**

 **Juin 2019 – Juin 2024**

NCT03981289

### Biomarqueurs de fragilisation du sarcolemme dans les LGMD

▪ Une étude américaine à la recherche de biomarqueurs dans des dystrophies musculaires présentant une fragilité de la membrane des cellules musculaires (LGMD R2 liée à *DYSF*, myopathie distale Miyoshi, sarcoglycanopathies, LGMD R9 liée à *FKRP*, LGMD R12 liée à *ANO5* ou encore dystrophie musculaire de Becker) est en cours aux États-Unis.



### Étude clinique prospective (recherche de biomarqueurs)

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



États-Unis



11 participants (+18 ans)



Recrutement terminé



1 an de suivi



Nov. 2014 – Déc. 2023

NCT01851447

### La troponine rapide, biomarqueur dans les LGMD récessives

▪ Une étude danoise promue par *Edgewise Therapeutics* a mesuré l'évolution de la troponine rapide en réponse à un exercice sur bicyclette ergométrique, chez des personnes atteintes de LGMD récessives, de dystrophie musculaire de Becker ou de la maladie de McArdle. Les résultats ne sont pas encore publiés.

### Étude FAST TROPONIN

LGMD

Troponine



Danemark



36 participants (18-50 ans)



Données en cours d'analyse



Mesures sur 24h



Juin 2020 – Déc. 2021

NCT04349566

### 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, capables initialement de marcher sans aide au moins six minutes d'affilée, et 40 volontaires sains.

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

### Étude EIDY

LGMD

Fonction motrice ;  
Qualité de vie



France



80 participants (18-70 ans)



Recrutement en cours



2 ans de suivi



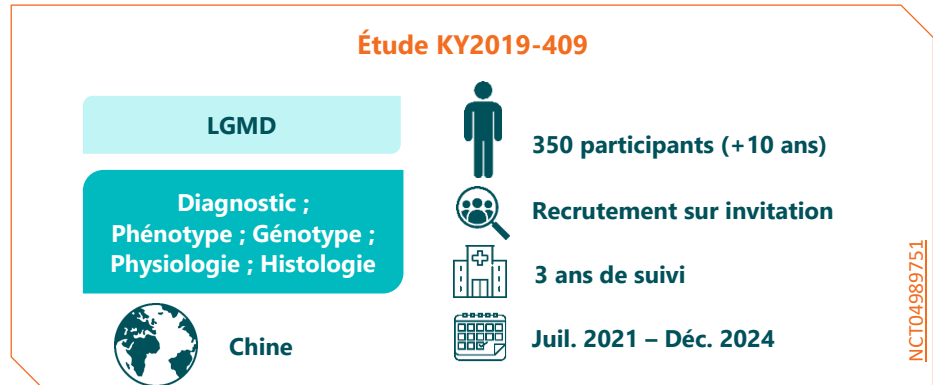
Avr. 2021 – Jan. 2025

NCT04772027



## Diagnostic et évolution de la maladie en Chine

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



## LGMD R1 (*CAPN3* – calpainopathie)

### IRM et détection précoce de la dégénérescence du muscle

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

➤➤ [Diagnostic des maladies neuromusculaires](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

#### IRM musculaire

▪ L'imagerie par résonance magnétique (IRM) a commencé à être utilisée dans les myopathies il y a une vingtaine d'années. Ces études ont démontré la supériorité de l'IRM par rapport au scanner pour détecter des modifications intramusculaires débutantes.

▪ L'IRM permet, notamment, de visualiser et de quantifier le remplacement progressif du tissu musculaire par du tissu graisseux qui survient au cours de l'évolution de ces maladies.

▪ L'analyse en imagerie par résonance magnétique (IRM) quantitative de huit muscles de la cuisse et sept de la jambe de 19 personnes atteintes de calpainopathie et de 19 sujets sains, a montré une atteinte sélective des muscles de l'arrière de la cuisse (ischio-jambier) et du mollet (jumeau interne).

Plusieurs algorithmes ont permis de quantifier la dégénérescence du muscle à un stade où le remplacement par du tissu graisseux était peu ou pas significatif.

*Forsting, J. et al. Sci Rep. 2022.*

### Validation d'outils d'évaluation pour les futurs essais

**Le saviez-vous ?**

#### 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.

▪ L'étude **GRASP-01-003**, conduite à la *Virginia Commonwealth University* aux États-Unis, a pour objectif de fournir des informations supplémentaires sur l'histoire naturelle de la LGMD R1 et d'identifier les biomarqueurs et les mesures cliniques pertinentes pour concevoir des essais cliniques. D'une durée de cinq ans, elle inclura 100 adolescents et adultes atteints de



LGMD R1, tous marchants. Au-delà de l'évaluation de l'évolutivité de la maladie par des tests classiques, comme la marche sur 100 m ou l'échelle PUL, elle cherchera aussi à valider la pertinence dans la LGMD R1 de l'échelle NSAD et de la fraction grasseuse musculaire comme biomarqueurs.



### Un index de santé pour les myopathies des ceintures

Le *LGMD Health Index (LGMDHI)* est un outil conçu par des chercheurs du consortium GRASP-LGMD.

Il a été présenté cette année à la conférence annuelle de l'*American Academy of Neurology 2023*.

Parmi ses objectifs secondaires, l'étude examinera également l'utilité du *LGMD Health Index (LGMDHI)*, un indice récemment développé, dans le suivi des changements de qualité de vie des patients atteints de LGMD.

*Stouffer, J. A. K. et al. (2023).*

**Étude GRASP-01-003**

<b>LGMD</b>		<b>100 participants (+ 12 ans)</b>
<b>Critères d'évaluation ; Biomarqueurs ; Phénotype</b>		<b>Essai en préparation</b>
		<b>3 ans de suivi</b>
<b>États-Unis</b>		<b>Mai 2023 – Juin 2028</b>

NCT05618080

## LGMD R2 (*DYSF* – dysferlinopathie)

### L'IRM prédictive de l'évolution clinique

Prédire le déclin des capacités fonctionnelles dans les LGMD est un défi, notamment à cause de leur progression lente et souvent variable. Un patient atteint de LGMD R2 peut être stable pendant plusieurs années, tandis qu'un autre peut voir ses capacités se détériorer de façon significative en un an seulement. Pouvoir anticiper la progression de la maladie permettrait pourtant de fournir des soins personnalisés et de mieux définir les critères d'évaluation des futurs essais cliniques.



- En imagerie par résonance magnétique (IRM), deux paramètres (T1 et T2) peuvent être utilisés pour produire une image.
- Les valeurs de T2 spécifiques du mouvement des molécules d'eau ( $T_{2H_2O}$ ) seraient prédictives de l'évolution de la fonction musculaire dans la LGMD R1.
- Cette « cartographie » du  $T_{2H_2O}$  permet de détecter notamment l'inflammation, les œdèmes et la nécrose dans les tissus.

- Les images IRM des muscles de 18 personnes atteintes de LGMD R2 (âgés de 19 à 71 ans) ayant participé à l'étude COS de la *Jain Foundation* ont fait l'objet d'une recherche de corrélation avec des tests fonctionnels (NSAD, test de marche de 6 min...) effectués lors de l'examen initial, un an et trois ans plus tard.



### Les valeurs $T_{2H2O}$ initiales sont corrélées avec l'évolution du muscle

- Les valeurs  $T_{2H2O}$  varient entre les muscles. Elles ne sont pas corrélées au score fonctionnel initial, mais à la vitesse d'aggravation fonctionnelle. Des  $T_{2H2O}$  élevés sont toujours associés avec une détérioration fonctionnelle plus rapide du muscle; ceux de la cuisse (grand adducteur, vaste intermédiaire...) sont les plus sensibles à la détérioration.
- Il existe une corrélation entre le  $T_{2H2O}$  initial dans les muscles de la cuisse (vaste latéral, semi-membraneux...), et l'augmentation de l'infiltration graisseuse des muscles sur trois ans.
- Cette étude est la première démonstration du potentiel prédictif des valeurs  $T_{2H2O}$  de l'IRM de l'évolution de l'atteinte musculaire dans la LGMD R2.

[\*Moore, U. et al. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2022.\*](#)

### L'intérêt pronostique de la myostatine

- Une équipe internationale a mesuré les niveaux de myostatine et de follistatine, deux facteurs de croissance musculaire, chez 76 personnes atteintes de dysferlinopathie, puis ont analysé leur corrélation avec la fonction motrice, la fraction graisseuse du muscle ou encore l'étendue de sa surface contractile.
- Comparée à celle de personnes non malades, la concentration de myostatine dans le sang de patients atteints de dysferlinopathie est réduite. Son taux à l'évaluation initiale se révèle être corrélé avec les fonctions motrices et l'état du muscle du malade à ce moment.
- La myostatine permet de prédire la perte de la marche : les malades ayant perdu la marche au cours de l'étude présentaient au premier examen une quantité de myostatine sanguine significativement plus faible que celle des autres.
- Cependant, trois ans de suivi de ce taux montrent que ses changements ne sont pas corrélés avec la perte de force du muscle. D'autres facteurs, tels que l'activité physique, peuvent affecter la quantité de myostatine, et cette dernière ne peut pas être utilisée afin de mesurer la vitesse d'affaiblissement musculaire.
- Enfin, la follistatine n'est liée ni à la force musculaire ni à la vitesse de progression de la maladie.

[\*Moore, U. et al. Neuromuscul Disord. 2023.\*](#)

### Erreur diagnostique en Chine

- Une équipe chinoise a rétrospectivement analysé les données cliniques de 26 personnes chinoises atteintes de dysferlinopathie.
- Près de 70 % de ces patients présentaient un phénotype LGMD R2 avec un début moyen de la maladie à 25 ans. Douze (67 %) avaient initialement reçu un diagnostic de myopathie inflammatoire avant le recours à la biopsie musculaire.
- La grande majorité des personnes diagnostiquées par erreur comme souffrant d'une polymyosite avait été mise sous corticothérapie, voire sous immunosuppresseurs. Or, les glucocorticoïdes peuvent exacerber la faiblesse musculaire chez les patients LGMD R2 de façon irréversible.
- Les auteurs insistent donc sur la nécessité d'écarter la possibilité de dysferlinopathie avant de commencer un traitement aux corticoïdes, et sur le besoin de sensibiliser les professionnels de santé chinois à cette maladie.

[\*Wang, N. et al. BMC Neurol. 2022.\*](#)






## 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), 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).


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

**Étude COS2**


LGMD R2




France,  
Étranger




200 participants (+ 18 ans)



Recrutement terminé



2 ans de suivi



Sept. 2012 – Mars 2024

NCT01676077


## 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 russe 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 **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)  
Human Stem Cells Institute**


LGMD R2




Russie




100 participants (18-85 ans)



Recrutement sur invitation



2 ans de suivi



Jan 2020 – Juil. 2024

NCT04824040

## LGMD R4 (SGCB – bêta-sarcoglycanopathie)

### 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 futur essai clinique. Cette étude de préinclusion a pour but de recruter et de décrire l'évolution de la LGMD R4



liée au bêta-sarcoglycane sur deux ans chez des personnes potentiellement éligibles à un essai de thérapie génique.

**Étude d'histoire naturelle de préinclusion**

**LGMD R4**



États-Unis



**25 participants  
(3-15 ans)**



**Recrutement en cours**



**2 ans de suivi**



**Mars 2018 – Mars 2023**

NCT03492346

## LGMD R9 (FKRP – dystroglycanopathie)

### Les patients norvégiens passés au crible

**Le saviez-vous ?**

L'histoire naturelle de la LGMD R9 liée à FKRP a été principalement étudiée sur de petits échantillons de 30 à 70 personnes.

- La plus large étude nationale réalisée à ce jour (153 patients inclus, 101 examinés) est une étude promue par l'Hôpital Universitaire de Norvège du Nord.
- Environ 3 personnes sur 100 000 sont atteintes de LGMD R9 liée à FKRP dans la population norvégienne, soit la prévalence la plus élevée connue dans le monde, avec 2 personnes de moins de 18 ans sur 100 000 touchées par la maladie.

#### Une influence de la mutation génétique sur l'évolution de la maladie

- Près de 88 % des participants de l'étude étaient porteurs de la mutation c.826C>A. Pour les trois quarts d'entre eux, la maladie est apparue durant l'enfance, autour de l'âge de sept ans, et pour les autres, lorsqu'ils étaient jeunes adultes (29 ans en moyenne).
- Chez les malades n'ayant pas cette mutation, la maladie commence plus tôt (autour de trois ans), est plus sévère et progresse plus vite.
- Une faiblesse des jambes et une intolérance à l'effort (douleurs musculaires, crampes...) étaient les signes initiaux les plus fréquents. Bien que la marche ait été acquise par tous, certains montraient dès la première année de vie un retard du développement de la motricité globale.

#### Les hommes et les femmes ne sont pas égaux face à la maladie

- Un tiers des personnes avait recours à un fauteuil roulant et à une assistance ventilatoire. Dans le groupe porteur de l'anomalie c.826C>A, les femmes avaient une probabilité de 50 % de recourir à un fauteuil à 49 ans et 50 % d'avoir besoin d'une aide respiratoire à 52 ans contre 20 % des hommes dans les deux cas. Ces résultats sont différents des tendances observées dans d'autres LGMD (R1, R7, R12...) où les femmes sont généralement moins fréquemment et/ou moins sévèrement affectées.
- En revanche, la cardiomyopathie tendait à être plus fréquente chez les hommes ; l'étude estime leur probabilité d'en être atteint à 55 ans à 50 % (versus 25 % chez les femmes). Le développement d'une cardiomyopathie n'est pas corrélé à la perte de force, ni, contrairement à cette dernière, à la durée de la maladie ou à l'âge.

*Jensen, S. M. et al. Neuromuscul Disord. 2022.*



### La rétine comme biomarqueur dans la LGMD R9

- Une équipe américaine a étudié les caractéristiques rétinienne de huit patients atteints de LGMD R9 afin de déterminer leur utilité en tant que biomarqueur de la maladie.
- Les résultats des électrorétinogrammes des patients montrent des anomalies de la rétine qui pourraient être spécifiques de la LGMD R9.
- Ces tests rétinien, si leurs résultats sont confirmés dans une plus grande population de personnes atteintes de LGMD R9, pourraient être des biomarqueurs potentiels utiles dans des résultats des essais cliniques.

*Hagedorn, J. L. et al. Doc Ophthalmol. 2023.*

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

- Le Généthon est le promoteur de l'étude **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 d'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.

**Étude GNT-015-FKRP**

LGMD R9

France

**52 participants (16-99 ans)**

**Recrutement terminé**

**2 ans de suivi**

**Fév. 2020 – Déc. 2023**

NCT03842878

### Identification de biomarqueurs dans la LGMD R9

- En collaboration avec le Consortium GRASP, *ML Bio Solutions* a lancé fin 2019 une étude d'histoire naturelle (**MLB-01-001**) préalable à l'essai du **BBP-418** chez des personnes atteintes de LGMD R9. L'étude qui s'est déroulée dans 11 centres aux États-Unis et un centre au Danemark est désormais terminée, mais ses résultats n'ont pas encore été publiés.
- L'objectif était de définir les phénotypes cliniques clés de la LGMD R9 en utilisant des paramètres de suivi de l'évolution standardisés, d'identifier les meilleurs critères d'évaluation possibles et de valider de potentiels biomarqueurs pour les futurs essais cliniques, notamment le taux de dystroglycane dans le muscle.

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

**Étude MLB-01-001**

LGMD R9

Critères d'évaluation ;  
Biomarqueurs

Aux États-Unis et  
au Danemark

**101 participants (10-65 ans)**

**Données en cours d'analyse**

**12 mois de suivi**

**Déc. 2019 – Oct. 2022**

NCT04202627



## LGMD R12 (ANO5 – anoctaminopathie)

### Description d'une large population européenne

▪ Une collaboration rassemblant plus de trente chercheurs de neuf pays, dont la France, a permis la réalisation d'une étude rétrospective internationale multicentrique réunissant 15 centres de soins et 234 personnes atteintes de myopathies liée à ANO5 issues de 11 pays européens.

### Les hommes plus touchés

▪ L'analyse des caractéristiques cliniques et génétiques des 123 personnes atteintes de LGMD R12 montre une prédominance masculine, un début de maladie médian à l'âge de 35 ans et, outre des manifestations de faiblesse proximale classique des LGMD, des douleurs musculaires chez 46 % des malades et une atteinte des muscles inférieurs distaux (mollets, pieds) chez 46 % d'entre eux également.

Seize malades (13 %) présentaient initialement une hyperCKémie asymptomatique qui a évolué vers une LGMD R12 ; les chercheurs notent par ailleurs un retard diagnostique médian de 12 ans pour cette maladie.

▪ Des anomalies du rythme cardiaque ont été observées dans 23 % des cas, et le recours à la ventilation non invasive n'a été nécessaire que chez une seule personne à un âge avancé (77 ans).

▪ Dans la LGMD R12, comme plus largement dans le groupe des myopathies liées à ANO5, les hommes montrent un risque plus important de développer une forme sévère de la maladie, avec notamment une plus forte probabilité d'avoir besoin d'aides à la marche. Environ 7 % des patients LGMD R12 de l'étude étaient dépendants d'un fauteuil roulant.

### Pas d'influence de l'anomalie ou du mode de vie

▪ Aucune association n'a été trouvée entre le mode de vie (sportif ou non) des patients atteints d'une myopathie liée à ANO5 avant le début des symptômes et l'âge de présentation de la maladie ou l'évolution des capacités motrices des malades.

[de Bruyn, A. et al. Brain. 2023](#)

### Une concordance de résultats

▪ La plupart de ces conclusions rejoignent celles d'un travail de synthèse de la littérature dans la LGMD R12 réalisé quelques mois plus tôt par une équipe allemande.

▪ L'apparition de la LGMD R12 se fait entre l'enfance et la 6<sup>e</sup> décennie, avec notamment une atteinte des quadriceps et des biceps, très souvent asymétrique.

▪ La faiblesse musculaire est fréquemment observée au niveau du bassin (psoas iliaques ou fléchisseurs de hanche) puis dans les quadriceps. Elle peut s'accompagner d'une diminution de la force de flexion du coude souvent associée une réduction de la capacité à écarter le bras du tronc. Cependant, contrairement à l'étude européenne, les chercheurs remarquaient qu'une faiblesse musculaire distale n'est que très rarement observée chez les personnes atteintes de LGMD R12.

[Christiansen, J. et al. Genes Dis. 2022.](#)

### Atteinte musculaire distale

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





## À la recherche de critères d'évaluation sensibles

Le saviez-vous ?

Aujourd'hui, les critères d'évaluation clinique assez sensibles pour suivre les effets de candidats-médicaments sur la progression de la myopathie des ceintures (LGMD) R12 liée à ANO5 ne sont pas encore clairement établis.

- Une étude d'histoire naturelle belge a évalué la sensibilité des critères les plus couramment utilisés (tests de marche, score MRC, dynamomètre), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) quantitative appliquée aux muscles des cuisses, ainsi que l'utilité des mesures quantitatives pour évaluer l'évolution clinique chez 24 patients marchants atteints de LGMD R12 suivis pendant deux ans.

### Un muscle trop ou pas encore suffisamment endommagé est difficile à évaluer

- Les muscles à un stade précoce ou tardif de dégénérescence musculaire ne subissent pas de modifications notables sur deux ans de suivi. A contrario, les personnes ayant rejoint l'étude à un stade intermédiaire de la maladie montrent à l'IRM une augmentation de la quantité de graisse dans le muscle déjà détectable un an après le début du suivi.
- Ces résultats montrent la nécessité d'inclure dans les essais cliniques des personnes dont le muscle a subi jusque-là un remplacement graisseux « intermédiaire » compris entre 20 % et 70 % de sa masse, pour mieux en repérer les changements.

### Les mesures quantitatives sont plus sensibles que les qualitatives

- Un an après le début du suivi, la mesure de la force musculaire des cuisses par dynamomètre est diminuée, tandis que les évaluations de la marche ou le testing musculaire manuel (score MRC) ne détectent pas de changement significatif de la force musculaire même au bout de deux ans.
- Ainsi, dans cette maladie d'évolution lente, il est préférable, pour des mesures à court terme (deux ans ou moins), d'utiliser des approches quantitatives comme la mesure de la force musculaire dynamométrique, ainsi que l'analyse en imagerie du muscle entier.

*De Wel, B. et al. Neurology. 2022.*

### Caractérisation de l'atteinte musculaire par IRM

- Une étude rétrospective de 200 dossiers médicaux de personnes atteintes de LGMD R12 du monde entier a été lancée en 2021 par le 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 entre l'atteinte et 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.

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

➤➤ [Diagnostic des maladies neuromusculaires](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

### Étude clinique rétrospective (histoire naturelle)

LGMD R12



Phénotype IRM



Recrutement en cours



Danemark



Étude de dossiers patients



Avr. 2021 – Août 2024

NCT05102799



### Examen de la progression 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.

**Étude clinique prospective (histoire naturelle)**

<div style="background-color: #e0f2f1; padding: 5px; margin-bottom: 10px; border-radius: 5px;">LGMD R12</div>  <p>Danemark</p>	 <p><b>17 participants (+18 ans)</b></p>  <p><b>Recrutement terminé</b></p>  <p><b>3 ans de suivi</b></p>  <p><b>Mars 2018 – Nov. 2023</b></p>	NCT05206617
---	--	-------------

### Une première analyse des patients en 2021

▪ L'équipe de J. Vissing a déjà publié en 2021 les résultats d'exams IRM et mesures de la fraction grasseuse du muscle et de la force musculaire initiaux de ces 17 personnes atteintes de LGMD R12 :

- remplacement important du tissu musculaire par du tissu grasseux dans les muscles des cuisses et du mollet ;
- atteinte musculaire moins importante chez les femmes que chez les hommes ;
- symétrie de l'atteinte musculaire ;
- atteinte relativement faible des muscles du dos ;
- hypertrophie des muscles de la partie interne de la cuisse.

[Khawajazada, T. et al. Eur J Neurol. 2021.](#)





## LGMD R23 (*LAMA2*)

### L'importance de l'imagerie cérébrale dans le diagnostic

Le saviez-vous ?

#### Une atteinte musculaire peu spécifique

La LGMD R23 liée au gène *LAMA2* se présente typiquement par un déficit musculaire axial et proximal associé à une élévation du taux de CPK dans le sang.

Ce n'est cependant pas la seule maladie avec une telle présentation, ce qui peut rendre son diagnostic plus difficile.

- Une étude française, incluant notamment l'Institut de Myologie, rapporte le cheminement diagnostique de trois membres d'une même famille atteints de dystrophie musculaire qui illustre l'importance de l'imagerie cérébrale dans l'investigation diagnostique dans les LGMD.
- Deux avaient depuis l'enfance des rétractions diffuses et une faiblesse musculaire proximale progressive, le dernier présentait une faiblesse musculaire moins sévère ayant débuté à l'âge adulte et des rétractions du tendon d'Achille depuis l'enfance. Les trois avaient un taux de CPK anormalement élevé.
- Tandis que l'IRM montre une similarité de l'atteinte musculaire avec les dystrophies musculaires liées à *COL6*, mais une production de collagène 6 normale, les analyses génétiques révèlent des variants sur le gène de la titine (*TTN*) menant l'équipe médicale à conclure à une dystrophie musculaire liée à la titine.
- À la suite d'une consultation ultérieure de la personne la moins sévèrement touchée pour des troubles de la concentration, l'IRM du cerveau révèle des anomalies de la substance blanche sans altérations structurales du cerveau, une manifestation connue dans les dystrophies musculaires liées à *LAMA2*. Cette découverte pousse l'équipe médicale à réaliser un séquençage génétique plus étendu qui retrouve une anomalie connue sur le gène *LAMA2* faisant poser un diagnostic de LGMD R23 liée à *LAMA2*.
- Celui-ci est confirmé par des analyses supplémentaires d'immunomarquage de la laminine, initialement interprétées comme normales, qui révèlent un déficit en laminine  $\alpha 2$ .

*Stojkovic, T. et al. J Neuromuscul Dis. 2022.*

#### Une atteinte cardiaque non rare



▪ Les dystrophies musculaires liées à *LAMA2* (la dystrophie musculaire congénitale et la myopathie des ceintures R23 liées à *LAMA2*) sont des maladies avec de possibles atteintes cardiaques.

▪ Ces dernières ont été décrites à plusieurs reprises, mais aucune étude n'a jusqu'à présent apporté une vue d'ensemble sur les signes cardiaques et leur fréquence dans ces populations de patients.

- Une équipe de chercheurs de l'université Radboud aux Pays-Bas a rassemblé et analysé tous les cas de myopathies liées à *LAMA2* (131 cas, âgés de 14 ans en moyenne) décrits dans la littérature comportant des informations sur l'état de la fonction cardiaque.

**L'immunomarquage** (immunocytochimie et immunohistochimie) est une technique de "coloration moléculaire" des cellules (biopsie de peau, de muscle...) avant de les observer au microscope. Elle permet de marquer spécifiquement, à l'aide d'anticorps colorés, une molécule ou une protéine donnée à l'intérieur des cellules ou des tissus biologiques.



### Des complications cardiaques chez de nombreux patients

- Plus de 40 % des personnes présentant une dystrophie musculaire liée à LAMA2 avaient une ou plusieurs anomalies cardiaques, avec un âge moyen de 17 ans lors de leur description.
- Ces dernières étaient plus fréquemment (76 %) rencontrées chez les personnes présentant une absence complète de la protéine LAMA2 (laminine  $\alpha$  2 appelée aussi mérosine) que chez ceux ayant un déficit partiel (24 %) (LGMD 23). Un dysfonctionnement du ventricule gauche et un trouble du rythme cardiaque étaient les signes les plus fréquents. Certains patients (7 %) pouvaient être atteints d'au moins deux troubles cardiaques, y compris d'anomalies des valves.
- Cette étude confirme l'importance du dépistage cardiologique dès l'enfance. Les auteurs conseillent la combinaison d'un électrocardiogramme (incluant un holter) et d'une échocardiographie pour une surveillance optimale des troubles cardiaques.

*Bouman, K. et al. Neuromuscul Disord. 2022.*

### LGMD D1 (DNAJB6)

#### Description de la plus grande cohorte de patients

- La LGMD D1 liée à DNAJB6 a relativement peu de données d'histoire naturelle comparativement à d'autres formes de LGMD.
- Les stratégies thérapeutiques prometteuses actuellement en développement ou à l'essai nécessitent la collecte d'informations sur les patients permettant d'anticiper les futurs essais cliniques et d'optimiser l'évaluation de l'efficacité des traitements candidats.

- À partir de l'analyse de la littérature, de dossiers médicaux et de trois questionnaires soumis à un ensemble de patients, une équipe de l'Université de Saint Louis, aux États-Unis, a caractérisé l'histoire naturelle et la variété clinique des manifestations de la LGMD D1 grâce à la plus grande cohorte réunie à ce jour.

#### Une maladie principalement de l'adulte

- Cette méta-analyse s'est portée sur 122 participants venant de 14 pays. Les données ont été rassemblées rétrospectivement à partir de 22 études et 36 dossiers médicaux, et prospectivement sur 30 malades rapportant leur état de santé via des questionnaires.
- Les résultats révèlent que malgré un âge de début de la maladie extrêmement variable (4 à 69 ans), il s'agit principalement d'une pathologie de l'adulte avec un âge de début moyen de 30 ans environ. La majorité des personnes étaient des hommes (60 %), sans différence de sévérité entre les deux sexes.
- Les chercheurs estiment que 50 % des personnes atteintes de LGMD D1 conservent la marche 34 ans après l'apparition des premiers symptômes.
- Les difficultés pour avaler (dysphagie) apparaissent comme la manifestation la plus fréquente (51 % des cas). Les anomalies respiratoires (38 %) et cardiaques (30 %) sont moins nombreuses et apparaissent plus tard, après plus de 40 ans d'évolution de la maladie.
- L'évolution de la force musculaire a pu être quantifiée sur un petit groupe de huit patients : la perte de force est plus rapide dans certains muscles des bras (deltoïdes, biceps), du bassin (iliopsoas) et des cuisses (ischio-jambiers), pouvant aller d'un à deux kilos tous les deux ans.

Une **cohorte** est un groupe de personnes, sélectionnées en fonction d'une ou de plusieurs caractéristiques et suivies dans le temps afin d'étudier comment évolue leur situation. Dans un essai clinique, une cohorte est un groupe de participants à l'essai soumis à une même condition (qui reçoit, par exemple, l'une des doses de traitement étudiées).



### L'influence du génotype

▪ Les corrélations génotype-phénotype montrent que certaines mutations sont associées à une atteinte musculaire plutôt proximale ou plutôt distale. Le type d'anomalie génétique impacte également de façon significative l'âge de début de la maladie et le délai jusqu'à une éventuelle perte de la marche.

### En prévision de futurs essais

▪ Enfin, les investigateurs estiment que pour un essai clinique d'un an et demi, l'inclusion de 32 participants est nécessaire pour détecter un arrêt complet de la progression de la maladie. Toutes ces données pourront servir à mieux préparer les futurs essais cliniques dans la LGMD D1.

*Findlay, A. R. et al. Ann Clin Transl Neurol. 2022.*

## Études précliniques : les pistes thérapeutiques

Le saviez-vous ?

### La recherche préclinique

▪ Les études précliniques constituent la première étape d'exploration/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 ou d'une procédure.

▪ Ce n'est qu'en cas de résultats précliniques concluants que les essais cliniques sur l'homme du candidat-médicament sont envisageables.

### LGMD R1 (CAPN3 – calpaïnopathie)

#### Thérapie cellulaire : correction de mutation par CRISPR/Cas9

▪ Une équipe de l'Hôpital universitaire de la Charité de Berlin dirigée par S. Spuler, spécialiste des dystrophies musculaires et fondatrice de l'entreprise de biotechnologie *MyoPax*, a testé la capacité de l'outil d'édition génomique CRISPR/Cas9 à corriger l'anomalie génétique « c.550delA » par l'insertion d'une paire de bases A:T, et ainsi rétablir l'expression de la protéine CAPN3 manquante.

#### L'anomalie c.550delA

▪ Plusieurs centaines d'anomalies du gène *CAPN3* ont été décrites.

▪ Parmi elles, la « c.550delA » est la cause la plus fréquente de LGMD R1 liée à *CAPN3*.

▪ Elle provoque l'absence de la protéine calpaïne 3 et une perte d'intégrité du sarcomère de la fibre musculaire.

#### Un ADN modifié avec succès

▪ Les investigateurs ont créé un outil CRISPR/Cas9 coupant l'ADN en « décalé » au site de mutation d'intérêt et l'ont introduit sous forme d'ARNm dans deux types de cellules issues de patients LGMD R1 : des cellules souches pluripotentes induites (iPSC) et des cellules souches musculaires primaires (PHSats).

#### Une coupure spécifique pour une correction précise

▪ Le système CRISPR/Cas9 coupe à un endroit précis les deux brins d'ADN que la machinerie cellulaire répare ensuite.

▪ Cette réparation est aléatoire (sauf en phase de division cellulaire) : le résultat peut ne pas être celui attendu.

▪ La coupure « décalée » d'un brin d'ADN par rapport à l'autre par ce système CRISPR/Cas9 permet d'avoir un résultat de correction plus précis que lorsque la coupure est franche.

### Les études de corrélations génotype/phénotype

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

Les 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.



Un **myotube** est une cellule musculaire en cours de maturation. Issue de la fusion de plusieurs myoblastes (les cellules souches du muscle), c'est une cellule allongée (en « tube ») qui comporte plusieurs noyaux, comme la fibre musculaire mature qu'il va devenir. Les noyaux sont situés au centre des myotubes (on parle de centralisation nucléaire). Dans les fibres musculaires matures, ils prennent une position périphérique, tandis que les myofibrilles (la partie contractile) en occupent la partie centrale.

- Les analyses montrent que jusqu'à 70 % des cellules réparent la coupure en « décalé » de l'ADN de la façon souhaitée avec l'insertion d'une paire de bases A:T.

#### Les cellules souches réparées peuvent régénérer le muscle *in vivo*

- Les myotubes matures générés à partir des PHSats réparées montrent une re-expression de la protéine CAPN3 jusqu'à 30 % du taux observé dans des cellules non malades.
- Les PHSats réparées et transplantées dans le muscle tibial antérieur de souris modèles de LGMD R1 montrent une régénération de myofibrilles avec une expression de la protéine CAPN3.
- Aucune édition du génome n'a été retrouvée en dehors de la zone d'intérêt et les niveaux de Cas9 sont devenus indétectables sept jours post-transfection ; l'outil CRISPR/Cas9 s'avère donc sûr et sa dégradation rapide.
- Cette étude montre que la mutation la plus fréquente causant la LGMD R1 peut être réparée de façon précise et non toxique pour les cellules par le système CRISPR/Cas9 via transfection par un ARNm. Les cellules PHSats réparées pourraient être une option supplémentaire dans l'arsenal des stratégies thérapeutiques.
- L'essai clinique qui découle de ces travaux fondamentaux est en préparation.

*Müthel, S. et al. Mol Ther Nucleic Acids. 2023*

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

#### Thérapie antisens : la piste de l'ATL1102

Le saviez-vous ?

##### 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, *Antisense Therapeutics* a annoncé en février 2023 le début de la deuxième phase de l'étude de leur 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, testera les effets de la thérapie sur une période plus longue (quatre mois) et évaluera des indicateurs clés (fraction grasseuse musculaire...) de la progression de la maladie.

*Antisense Therapeutics. Press Release. 2023 ; Antisense Therapeutics. Press Release. 2022.*

### LGMD R3 (*SGCA* – alpha-sarcoglycanopathie)

#### Pharmacothérapie : le nintedanib protège les muscles de la souris

Le saviez-vous ?

##### Le repositionnement d'un médicament

La réutilisation ou le « repositionnement » dans une pathologie d'un médicament déjà approuvé pour une autre maladie permet d'accélérer le développement de traitements.

- Une étude espagnole a administré pendant 10 semaines, 50 mg/kg de nintedanib par voie orale deux fois par jour à 14 souris modèles de myopathie des ceintures liée à *SGCA* (LGMD R3) ou  $\alpha$ -sarcoglycanopathie.

Un **oligonucléotide antisens** est un fragment d'ARN, généralement synthétisé en laboratoire qui se lie spécifiquement à un ARN messenger naturel (la séquence de l'oligonucléotide antisens est complémentaire de celle de l'ARN messenger). Il peut ainsi modifier l'ARN messenger (saut ou incorporation d'exon(s) intervenant à l'étape de sa maturation (l'épissage).

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

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



### Le nintedanib

C'est un médicament déjà utilisé dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique.

#### Des souris plus fortes et plus endurantes

- Le traitement au nintedanib est bien toléré par les souris. Après seulement six semaines, elles courent plus loin et ont plus de force dans les pattes avant que les souris non traitées. Ces effets sont maintenus jusqu'à la fin du traitement.
- Cependant, les 10 semaines de traitement n'ont pas eu d'effet sur le cœur, lequel fonctionne moins bien chez les souris malades, traitées ou non, que chez les non-malades.

#### Une fibrose musculaire moindre

- Avec le traitement, les muscles sont globalement plus épargnés par la maladie.
- La fibrose des muscles des pattes arrière (quadriceps et gastrocnémien) et avant (triceps) des souris traitées est significativement plus faible que celle des muscles des souris non traitées.

#### Une inflammation chronique réduite

- Dans l'ensemble des muscles des souris traitées, en particulier ceux des pattes avant, les macrophages, des cellules qui participent à l'inflammation chronique, sont moins nombreux. Les cytokines, molécules impliquées dans l'inflammation et la fibrose, sont réduites pour plus de 80 %.
- Ces résultats suggèrent l'utilité potentielle du nintedanib dans le traitement des dystrophies musculaires. L'addition d'un médicament anti-fibrotique, maintenant la structure du muscle malade, à l'arsenal thérapeutique est d'autant plus importante que le remplacement et la perte des fibres musculaires diminuent l'efficacité des thérapies génétiques.

*Alonso-Pérez, J. et al. Biomedicines. 2022.*

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

#### Première application *in vitro* de l'approche oligonucléotides antisens

Le saviez-vous ?

#### Des anomalies d'épissage rares

- À ce jour, environ 60 anomalies du gène SGCB connues sont en cause dans la LGMD R4.
- Celles affectant le processus d'épissage, le mécanisme de maturation de l'ARN à l'origine de la production d'isoformes de protéines, sont rares.

- Une équipe italienne rapporte l'observation d'un jeune homme, âgé de 16 ans, atteint de LGMD R4 et présentant une anomalie du gène SGCB encore jamais identifiée (c.243+1548T>C).
- Cette anomalie est responsable d'une modification de l'épissage qui entraîne la conservation d'une séquence non codante dans l'ARN messenger (pseudo-exon) final du gène SGCB.

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

*Les isoformes d'une protéine sont les différentes formes, issues d'un même gène, qu'elle peut prendre. Le processus impliqué dans la formation des isoformes d'une protéine s'appelle l'épissage alternatif.*





## Une restauration partielle des transcrits physiologiques

Les oligonucléotides antisens représentent une technologie éprouvée dans la modulation de l'épissage.

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

- L'administration d'un oligonucléotide antisens ciblant le pseudoexon dans des cellules souches pluripotentes induites (iPS) à partir de globules blancs du patient corrige complètement l'épissage alternatif perturbé.
- Cette étude est la première application de l'approche oligonucléotides antisens à un variant du gène *SGCB*. Elle pourrait constituer une alternative thérapeutique à la thérapie génique plus lourde (transfert de gène) pour traiter des défauts d'épissage spécifiques.

*Magri, F. et al. Int J Mol Sci. 2022.*

## LGMD R5 (SGCG – gamma-sarcoglycanopathie)

### Thérapie génique : son efficacité confirmée chez la souris

Le saviez-vous ?

La thérapie génique a déjà montré sa faisabilité dans la myopathie des ceintures liée à *SGCG* (LGMD R5, gamma-sarcoglycane) :

- en 2012, les résultats du premier essai clinique de phase I chez l'homme montrent qu'elle est bien tolérée ;
- puis en 2019, une équipe du Généthon observe son efficacité dose-dépendante chez la souris.

- Une équipe américaine emboîte le pas à ces recherches en étudiant l'innocuité et l'efficacité d'un produit de thérapie génique, le SRP-9005, injecté en intraveineux dans une souris modèle de LGMD R5.

### La protéine manquante est à nouveau exprimée

- Les trois doses administrées à des souris modèles âgées de quatre semaines ont été bien tolérées.
- La plus forte dose donne les meilleurs résultats avec un niveau d'expression de la protéine *SGCG* dans les muscles (cœur, diaphragme et muscles des membres) similaire à celui de souris non malades.

### L'état des fibres musculaires est amélioré

- Douze semaines après l'injection, la structure des fibres musculaires s'améliore et leur taille se normalise. Le tissu fibreux dans le diaphragme et les mollets est réduit.

Certains muscles (diaphragme et tibial antérieur) sont plus résistants à la contraction et la mobilité et la force des souris sont améliorées.

- Cette étude préclinique montre non seulement que le SRP-9005 atteint bien les muscles ciblés, mais a aussi permis de déterminer la dose minimale entraînant une amélioration visible de l'état des muscles.

Bien que les conséquences possibles d'une dose trop élevée de traitement, notamment sur le cœur, doivent être étudiées de façon plus approfondie avant le passage à l'Homme, ces résultats sont encourageants.

*Seo, Y.-E. et al. Molecular Therapy - Methods & Clinical Development. 2023.*

## LGMD R9 (FKRP – dystroglycanopathie)

### Efficacité du ribitol chez la souris

#### Une glycosylation indispensable

Les personnes atteintes de LGMD R9 liée à *FKRP* ont un déficit en protéine *FKRP*, une enzyme qui permet par l'ajout de sucres (glycosylation) à la

Une **enzyme** est une protéine qui permet, facilite ou accélère spécifiquement telle ou telle réaction chimique dans notre organisme (digestion cellulaire, synthèse de protéines, répllication d'ADN...).






protéine transmembranaire alpha-dystroglycane d'assurer l'ancrage de celle-ci à la matrice extracellulaire.

Sans cet ancrage, l'intégrité du muscle est compromise et les dommages aux fibres musculaires s'accumulent.

- Une équipe du *Carolinas Medical Center* aux États-Unis apporte une confirmation des effets bénéfiques d'une supplémentation en ribitol sur les fonctions musculaires et l'histologie du muscle dans une souris modèle.

 Le **ribitol** est utilisé par la protéine FKRK comme bloc élémentaire pour fabriquer le sucre matriglycan, qui est ensuite ajouté à l'alpha-dystroglycane (glycosylation).

- Augmenter la quantité de ribitol dans la cellule musculaire permet de suractiver la protéine FKRK et compenser partiellement son déficit fonctionnel dans la fibre.

### Un effet bénéfique dose-dépendant

- Six mois de traitement par ribitol en administration entérale à des souris modèles de LGMD R9 entraînent une amélioration significative des fonctions musculaires des souris (elles courent plus vite et plus longtemps), de leurs capacités respiratoires et cardiaques, et de leur durée de vie, avec très peu d'effets indésirables, tous mineurs (ballonnements, selles liquides...) même à forte dose.

- Par rapport aux souris modèles non traitées, les souris traitées ont des niveaux de matriglycan supérieurs dans les muscles squelettiques et cardiaques. Les muscles présentent moins d'infiltrat inflammatoire et de fibrose, des fibres musculaires de tailles plus homogènes et moins de fibres à noyaux centraux.


- La réponse thérapeutique est dose-dépendante, et les résultats plus robustes à forte dose.

- Un essai clinique est en cours afin de tester les effets du ribitol chez les patients atteints de LGMD R9. Bien que le produit soit encore à l'étude chez l'homme, cette étude permet de confirmer qu'il s'agit d'une option thérapeutique viable.

Wu, B. et al. PLoS One. 2022.

### LGMD R25 (BVES)

#### Thérapie génique : preuve de concept chez la souris

 La **LGMD R25 liée à BVES (POPDC1)** est due à un défaut de production de BVES, une protéine impliquée dans de nombreux processus cellulaires comme le transport de protéines ou encore la différenciation des myoblastes.

- Décrite seulement en 2016, les études sur la LGMD R25 sont peu nombreuses et jusqu'ici restreintes à des rapports de cas et à la compréhension des mécanismes physiopathologiques de la maladie.
- Des souris avec un déficit en BVES reproduisent les manifestations de la LGMD R25 observées chez l'Homme, notamment une dystrophie et une atrophie musculaires, ainsi que des anomalies cardiaques (bradycardie, arythmie...).

*Les **myoblastes** sont les cellules précurseurs (cellules souches du muscle) des cellules musculaires.*

- Pour la première fois, une équipe s'est penchée sur une piste thérapeutique et a testé l'innocuité et l'efficacité d'une thérapie génique (AAV9.BVES) chez des souris.



### Des effets positifs remarquables à tous les niveaux et à tout âge

- Les analyses du muscle des souris ayant reçu une injection intrapéritonéale du produit de thérapie génique montrent un transport et une expression réussis du gène médicament dans les muscles squelettiques et les cellules cardiaques.
- Le produit est bien toléré et, après quelques semaines, tous les paramètres évalués chez les souris traitées montrent ses effets bénéfiques : l'état des muscles (fibrose, nécrose...) et les fonctions motrices (force de contraction, performances de course...) sont considérablement améliorés, le rythme cardiaque se normalise, le taux de CPK est significativement réduit, le poids en général et la masse musculaire en particulier augmentent.
- Ces améliorations s'observent aussi bien après injection néonatale qu'à l'âge adulte, bien qu'elles soient plus marquées lorsque l'injection est précoce.
- Ces résultats apportent une preuve de faisabilité de la thérapie génique pour la LGMD R25 et constituent une première étape en vue d'un essai clinique.

*Li, H. et al. Mol Ther. 2022.*

## Recherche fondamentale



### La recherche fondamentale

- L'Inserm (l'Institut national de la santé et de la recherche médicale) 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 processus de 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.

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

## LGMD R2 (DYSF – dysferlinopathie)

### Le rôle de l'exon 40a du gène *DYSF* se précise

#### Le saviez-vous ?

Chaque gène est structuré en une alternance de séquences codantes, les **exons**, et de séquences non codantes, les introns. On appelle "codant" les portions du gène qui sont utilisées par la machinerie cellulaire comme guide de montage pour la fabrication de la protéine et donc seuls les exons sont traduits en protéine.

- L'exon 40a du gène *DYSF* code une région de la dysferline nécessaire au clivage de la protéine *DYSF* par les calpaïnes, étape assurant son bon fonctionnement.
- Les transcrits ARN contenant cet exon ont été étudiés par le passé afin de déterminer son rôle dans la réparation membranaire des fibres musculaires.
- En 2021, le transcrit 11 en particulier s'était avéré être un élément clé du processus de réparation de la membrane des cellules musculaires.

- Une équipe australienne a étudié trois lignées de souris modèles de LGMD R2 exprimant un taux réduit de dysferline (entre 10 % et 90 % des taux normaux), mais dont aucun isoforme ne contenait l'exon 40a.

### Un rôle dans la réparation membranaire non confirmé

- L'absence de l'exon 40a n'impacte pas significativement la capacité de réparation membranaire de la fibre musculaire. Une expression de 10 à 20 % de la quantité normale de dysferline est suffisante pour maintenir le



processus de réparation de la membrane et prévenir l'apparition de la dystrophie dans les souris modèles.

▪ Ces résultats suggèrent que l'exon 40a pourrait intervenir dans d'autres fonctions cellulaires et offrir une protection face à d'autres formes de lésions mécaniques de la fibre musculaire (choc osmotique...).

[Yasa, J. et al. Acta Neuropathol Commun. 2023](#) ; [Ballouhey, O. et al. Front Cell Dev Biol. 2021](#) ; [Pramono, Z. A. et al. Hum Genet. 2009](#).

## LGMD R9 (FKRP – dystroglycanopathie)

### hiPSC, un modèle cellulaire pertinent pour la LGMD R9

Le saviez-vous ?

#### Des modèles expérimentaux indispensables

▪ 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.

▪ Bien qu'imparfaits (symptômes atténués, troubles additionnels...), les modèles animaux ont été privilégiés jusqu'à présent.

▪ Pour disposer d'un autre modèle d'étude des myopathies des ceintures, des chercheurs des laboratoires I-Stem et Généthon ont exploré la pertinence des cellules souches pluripotentes induites humaines (hiPSC), des cellules ne nécessitant aucune biopsie musculaire et présentant des capacités de différenciation et d'autorenouvellement illimités.

▪ La différenciation de cellules hiPS issues de cellules non musculaires d'individus non malades a permis d'obtenir des cellules musculaires saines. De la même façon, des cellules modèles de la LGMD R9 ont été obtenues à partir de cellules iPS de personnes atteintes de LGMD R9 liée à FKRP.

#### Une modélisation précise spécifique de l'anomalie en cause

▪ Les différentes anomalies du gène FKRP peuvent conduire à des manifestations diverses chez les personnes atteintes de LGMD R9. Afin de tester la modélisation de cette variabilité, différentes lignées de cellules musculaires porteuses chacune d'une mutation différente de FKRP ont été générées à partir des hiPSC. Comme observé chez les malades, l'analyse des cellules obtenues montre que l'absence de la protéine FKRP mène à des caractéristiques cellulaires de la maladie qui peuvent varier en fonction de l'anomalie.

[Bruge, C. et al. Biomedicines. 2022](#).

## LGMD R18 (TRAPPC1)

### Rôle et potentiel thérapeutique de FGF8

Le saviez-vous ?

La LGMD R18 est due à un déficit de la protéine TRAPPC11 impliquée dans le transport de molécules au sein de la cellule, notamment entre le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi. Les mécanismes menant à la maladie restent encore à élucider.

▪ Afin d'étudier l'impact de la perte de TRAPPC11 sur le développement musculaire, une équipe de chercheurs japonais a utilisé comme modèle de la LGMD R18 le poisson-zèbre, dont le gène TRAPPC11 a été inactivé.

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



### L'expression de FGF8 est réduite

- Dans l'embryon du poisson modèle, l'expression du facteur de croissance des fibroblastes 8 (FGF8) et de l'ensemble de sa cascade moléculaire est inhibée.



Les **facteurs de croissance des fibroblastes (FGF)** sont connus pour jouer un rôle dans la prolifération et la modulation de la différenciation des cellules des muscles squelettiques, laissant supposer qu'une formation défectueuse des myofibres serait peut-être une des causes possibles de la LGMD R18.

- Les larves présentent également une déstructuration des fibres musculaires avec altération de la distribution et de la quantité de myosine. Cette altération est possiblement corrélée à la réduction de leur mobilité observée sur les tests de nage.

### L'apport en FGF8 est bénéfique

- Lorsque les embryons sont traités avec une protéine FGF8 recombinante humaine, les effets de la perte de TRAPPC11 sur la déstructuration de la fibre et l'augmentation de fibrose dans le muscle sont inversés. Après supplémentation en FGF8, les larves des poissons montrent également un rétablissement de leur capacité de nage initialement réduite. [Ulhaq, Z. S. et al. Biochem Biophys Res Commun. 2023.](#)

## LGMD R25 (BVES)

### Nouveau variant et extension phénotypique dans la LGMD R25

Le saviez-vous ?

#### Une myopathie des ceintures ultra-rare

Avec une dizaine de cas décrits à ce jour, la LGMD R25 est une maladie ultra-rare et l'une des LGMD les moins fréquentes.

- Une équipe sino-pakistanaise rapporte un nouveau cas de LGMD R25 liée à *BVES* (*POPDC1*), qui étend le spectre génétique et confirme la variabilité des manifestations de la LGMD R25.
- Le séquençage génétique a révélé une nouvelle anomalie génétique (c.401C>T; p. Pro134Leu) dans le gène *BVES* chez un jeune garçon de 11 ans, présentant une faiblesse musculaire proximale et distale des jambes et un taux de créatine kinase élevé, associés à une atteinte du système nerveux central.
- Cependant, contrairement aux descriptions précédentes, aucune anomalie cardiaque n'a été retrouvée et la maladie s'est déclarée tôt dans l'enfance (trois ans).

[Mahmood, A. et al. Clin Genet. 2022.](#)

## LGMD R26 (POPDC3)

### De nouvelles anomalies génétiques dans la LGMD R26

Le saviez-vous ?

Formellement reconnue en 2019, La LGMD R26 liée à *POPDC3* est une des dernières LGMD décrites à ce jour, avec peu de cas rapportés.

- Le gène en cause produit la protéine POPDC3, impliquée dans la régulation du trafic membranaire.
- Une équipe chinoise rapporte un cas supplémentaire de LGMD R26 chez une patiente de 25 ans présentant des difficultés pour se relever de la position accroupie, à monter les escaliers et à marcher. Son taux de CPK

Les **protéines recombinantes** sont produites par un organisme dont l'ADN a été modifié (par une technique appelée recombinaison génétique). Cette technique permet de faire fabriquer par des cellules mises en culture ou par des animaux des protéines humaines identiques ou quasi identiques à la protéine naturellement produite chez l'homme.



était relativement élevé (500 U/L). L'IRM et la biopsie ont révélé une légère atrophie musculaire de la cuisse et du mollet avec des fibres musculaires de tailles variables et à noyaux centraux.

- Le séquençage du génome a identifié une nouvelle anomalie (c.486-1G>A) du gène *POPDC3* au niveau d'un site d'épissage, qui entraîne une perte (délétion) partielle de l'exon 3 conduisant à une protéine POPDC3 plus courte et dysfonctionnelle.
- Cette découverte précède de quelques mois celle d'une autre étude européenne décrivant elle aussi une nouvelle mutation (c.486 -6 T>A) sur un site d'épissage de *POPDC3* à l'origine d'une LGMD R26 chez quatre personnes.
- La connaissance de ces nouvelles anomalies génétiques fournit des indications supplémentaires pour le diagnostic de la LGMD R26 liée à *POPDC3*.

[Zhang, L. et al. Clin Genet. 2022 ; De Ridder, W. et al. Neuromuscular Disorders. 2023.](#)

## LGMD D2 (*TNPO3*)

### Un état pro-inflammatoire chez les patients LGMD D2

- La transportine 3, une protéine codée par le gène *TNPO3*, est un récepteur pour des facteurs d'épissage des ARN pré-messagers qui leur permet de pénétrer dans le noyau.
- Elle est aussi impliquée dans la chaîne d'évènements menant à la pénétration intracellulaire du virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
- Afin de mieux comprendre le rôle de *TNPO3* dans le processus immunitaire et inflammatoire des personnes atteintes de LGMD D2, et la résistance de leurs cellules au VIH, des chercheurs ont analysé les globules blancs de 10 personnes LGMD D2 d'une famille espagnole, puis les ont comparés à ceux de 10 personnes non atteintes.
- Les 25 gènes dont la différence d'expression est la plus importante sont tous impliqués dans des fonctions moléculaires liées à l'immunité innée et au processus inflammatoire.

### Une surexpression de cytokines

- Les cellules des personnes atteintes de LGMD D2 présentent une augmentation de la réponse inflammatoire menant à une réponse immunitaire exacerbée.
- L'infection des cellules immunitaires de patients LGMD D2 *ex vivo* par le HIV montre une résistance au virus liée à une amplification de la réponse immunitaire attribuable à la surexpression de certaines cytokines, notamment les interférons.
- Ces résultats confirment ceux d'études précédentes et suggèrent un état basal d'activation immunitaire et inflammatoire supérieur à la normale chez les personnes atteintes de LGMD D2, état qui pourrait également nuire au fonctionnement musculaire et aggraver l'évolution de la maladie.

[Diez-Fuertes, F. et al. Front Cell Dev Biol. 2022.](#)

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

*L'ARN pré-messager est une copie de la région d'ADN correspondant à un gène. Avant de sortir du noyau, il est débarrassé de certaines parties - les introns - qui sont coupées au cours d'un processus appelé épissage et devient l'ARN messager mature. C'est cet ARN messager mature, constitué d'exons, c'est-à-dire des parties codantes du gène, qui migre du noyau de la cellule vers le cytoplasme pour participer à la synthèse de la protéine.*



## Synthèses concernant les myopathies des ceintures

### LGMD R19 (GMPPB)

#### Prévalence et spectre clinique de la maladie

- Deux médecins de la *Mayo Clinic* ont passé en revue les connaissances actuelles des maladies liées au gène *GMPPB*, un sous-groupe de dystroglycanopathies qui inclut notamment la LGMD R19.

#### La plus commune des maladies liées à GMPPB

##### Le saviez-vous ?

- Environ 5 % des personnes atteintes de dystroglycanopathie ont une anomalie du gène *GMPPB*.
- Les anomalies du gène *GMPPB* peuvent provoquer des dystrophies musculaires allant de formes congénitales sévères à des formes plus atténuées comme les LGMD.

- La LGMD R19 est la forme la plus commune soit 60 à 70 % des personnes avec des anomalies du gène *GMPPB*, et approximativement 5 à 7 % des personnes présentant une LGMD.

#### Des manifestations classiques de LGMD

- La LGMD R19 peut débuter de l'enfance à l'âge adulte jusqu'à la 4<sup>e</sup> décennie.
- Ses manifestations sont celles classiques d'une LGMD : faiblesse des muscles des ceintures (épaules et bassin) et de la partie proximale des bras et des jambes, avec des difficultés à se relever du sol, à grimper des escaliers, des performances physiques diminuées...
- Les jambes sont plus souvent touchées que les bras ; une faiblesse des muscles proches de la colonne vertébrale est possible, ainsi qu'une augmentation de volume des mollets.

#### Une atteinte neurologique possible

- Le cœur, les muscles respiratoires et les fonctions cognitives sont la plupart du temps épargnés. Cependant, des personnes présentant un léger déficit intellectuel, des anomalies de conduction cardiaque et/ou des difficultés respiratoires ont été rapportées.
- Enfin, dans la maladie à début adulte des signes d'atteinte de la jonction neuromusculaire (JNM) sont plus fréquents.

*Chompoong, P. et al. Genes (Basel). 2023.*

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

\* \* \*

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

**WEB** [www.afm-telethon.fr](http://www.afm-telethon.fr)