

SAVOIR &  
COMPRENDRE

AVANCÉES  
DE LA  
RECHERCHE

# AVANCÉES dans les dystrophies musculaires congénitales

> DMC

> DMC avec déficit en mérosine

> DMC avec déficit en collagène VI

> DMC avec déficit en collagène XII

> DMC avec déficit en sélénoprotéine N

> DMC avec déficit en lamines A/C

> Alpha-dystroglycanopathies

> DMC de type Fukuyama

> Syndrome MEB (muscle-eye-brain)

> Syndrome de Walker-Warburg

Les dystrophies musculaires congénitales (DMC) sont des maladies rares, d'origine génétique. Le terme regroupe plusieurs maladies différentes caractérisées par une atteinte musculaire ("dystrophie") entraînant une faiblesse musculaire - hypotonie et difficultés motrices - se manifestant dès la naissance ou dans les premiers mois de vie ("congénitale"). Cette atteinte musculaire peut se compliquer de rétractions musculo-tendineuses et de difficultés respiratoires. Il peut aussi y avoir des atteintes du système nerveux central.

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

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

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



## Sommaire

### Rédaction

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

### Validation

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

<b>Que sont les dystrophies musculaires congénitales ?</b> .....	<b>4</b>
Caractéristiques .....	4
Classification des DMC .....	4
Quelle différence entre DMC et myopathies congénitales ? .....	4
<b>Les différents types de DMC</b> .....	<b>6</b>
Anomalies des protéines de la matrice extracellulaire .....	6
DMC-dystroglycanopathies.....	6
DMC avec anomalies du réticulum endoplasmique ou du noyau .....	7
<b>Des rendez-vous médico-scientifiques dans les DMC</b> .....	<b>9</b>
Atelier ENMC 2022 : laminopathies du muscle strié .....	9
Conférence SciFam 2022 de <i>Cure CMD</i> .....	9
Réunion du réseau français des pathologies de l'enveloppe nucléaire.....	9
Conférence internationale sur les dystrophies musculaires <i>LAMA2</i> .....	9
Quatrième rencontre internationale sur les laminopathies.....	10
<b>Études observationnelles</b> .....	<b>10</b>
Qu'est-ce qu'une étude observationnelle ? .....	10
<b>Les registres de patients DMC</b> .....	<b>11</b>
La base CMDIR.....	11
Le <i>Global FKRP Registry</i> .....	12
Base de données sur la maladie de Fukuyama au Japon .....	12
L'observatoire OPALE.....	13
La banque de données UMD-LMNA.....	13
Le <i>Global Registry for COL6-related dystrophies</i> .....	14
SWISS-Reg-NMD : le registre suisse des maladies neuromusculaires .....	14
<b>Études cliniques dans plusieurs DMC</b> .....	<b>15</b>
Critères d'évaluations dans les DMC liées à <i>SEPN1</i> et <i>LAMA2</i> .....	15
DMC liées à <i>LAMA2</i> et <i>SEPN1</i> : quelles atteintes cardiaques ? .....	16
Caractérisation clinique des dystroglycanopathies.....	17
Dystroglycanopathies : description neurologique des enfants.....	17
Histoire naturelle dans les DMC liées à <i>COL6</i> et à <i>LAMA2</i> .....	18
<b>DMC liée à <i>COL6</i> – matrice extracellulaire</b> .....	<b>18</b>
Évolution clinique de la myopathie de Bethlem.....	18
<b>DMC liée à <i>LAMA2</i> – matrice extracellulaire</b> .....	<b>18</b>
Critères d'évaluation pour de futurs essais .....	18
Prévalence mondiale de la DMC 1A.....	19
DMC 1A et autisme.....	19
<b>DMC liée à <i>LMNA</i> – laminopathie</b> .....	<b>19</b>
Modulateurs d'expression clinique des laminopathies .....	19
<b>Recherche fondamentale et préclinique</b> .....	<b>20</b>
Qu'est-ce que la recherche fondamentale et préclinique ? .....	20
<b>DMC liée à <i>LAMA2</i> – matrice extracellulaire</b> .....	<b>20</b>
Protéines de liaison : <i>SEAL Therapeutics</i> progresse en préclinique .....	20
CRISPR-GNDM® : des résultats chez les primates non humains .....	21
<i>LAMA1</i> à la rescousse de <i>LAMA2 in vitro</i> .....	22
La piste de <i>LAMA5</i> pour rétablir l'ancrage cellulaire .....	22
Vemurafenib : un succès en demi-teinte .....	23
Une nouvelle lignée d'iPSC dans la DMC 1A.....	23
<b>DMC liée à <i>COL6</i> – matrice extracellulaire</b> .....	<b>23</b>
Traitement du pneumothorax dans la myopathie d'Ullrich.....	23



Un nouveau modèle animal dans les myopathies liées à COL6.....	24
COL6 et troubles de l'attention.....	24
L'effet de COL6 sur le compartiment intracellulaire.....	24
DMC liée à ITGA7 – matrice extracellulaire.....	25
Cinq nouveaux patients avec une atteinte cardiaque.....	25
DMC liée à DPM3 (MEB) – dystroglycanopathie.....	25
DPM3 : un nouveau gène causal de MEB.....	25
DMC de Fukuyama (FKTN) – dystroglycanopathie.....	26
Thérapie antisens : preuve de concept <i>in vitro</i> .....	26
Le mécanisme d'action du resvératrol se précise.....	26
DMC liée à LARGE – dystroglycanopathie.....	27
Thérapie génique : preuve de faisabilité chez la souris.....	27
DMC liée à TRAPPC2L – trafic membranaire.....	27
Deux nouveaux patients suggèrent une DMC.....	27





## Que sont les dystrophies musculaires congénitales ?

### Caractéristiques

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

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

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

- Les dystrophies musculaires congénitales (DMC) sont des maladies rares d'origine génétique. Elles sont liées à des anomalies de l'ADN (mutations) généralement héritées des deux parents (maladies autosomiques récessives) ou parfois d'un seul (maladies autosomiques dominantes ou liées à un chromosome sexuel).
- Il existe aussi de nombreuses formes dominantes apparaissant *de novo* (sans antécédents dans la famille) et qui peuvent représenter jusqu'à la moitié de certaines DMC comme les myopathies liées au collagène VI (COLVI).

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

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

### Classification des DMC

#### Quelle différence entre DMC et myopathies congénitales ?

- Les manifestations cliniques des dystrophies musculaires congénitales et des myopathies congénitales sont similaires chez les nouveau-nés et les nourrissons : baisse du tonus musculaire (hypotonie) et faiblesse musculaire, fréquemment associées à des difficultés respiratoires et/ou pour s'alimenter.
- Traditionnellement, ces deux types de maladies musculaires congénitales se distinguent par les caractéristiques des lésions du tissu musculaire (visibles sur la biopsie musculaire) :
  - Dégénérescence/régénération des fibres musculaires de structure normale dans les DMC.
  - Modifications structurelles des fibres musculaires dans les myopathies congénitales.

L'essor de la génétique avec l'identification des gènes en cause rend plus compliquée la distinction entre ces deux formes de maladies du muscle.

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

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

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



Maladie	Synonyme/Inclusion	Gène
<b>Défauts de protéines de la matrice extracellulaire</b>		
DMC liée à <i>LAMA2</i>	Syn. : DMC avec déficit primaire en mérosine ; DMC type 1A	<i>LAMA2</i>
DMC de type Ullrich	Syn. : Myopathie d'Ullrich	<i>COL6A1, A2, A3</i>
Myopathie de Bethlem*	Syn. : LGMD D5 (dominante) ; LGMD R22 (récessive)	<i>COL6A1, A2, A3</i>
DMC avec déficit en <i>COL12A1</i>	Incl. : Myopathie d'Ullrich type 2 ; Myopathie de Bethlem type 2	<i>COL12A1</i>
DMC avec déficit en intégrine alpha-7	Syn. : Déficit en intégrine alpha 7	<i>ITGA7</i>
DMC avec déficit en intégrine alpha-9	Syn. : Déficit en intégrine alpha 9	<i>ITGA9</i>
<b>Dystroglycanopathies</b>		
Syndrome de Walker-Warburg	Syn. : WWS Incl. : MDDGA1-14 <sup>†</sup>	<i>B3GALNT2 ; B4GAT1 ; CRPPA ; DAG1 ; DPM1 ; DPM2 ; FKRP ; FKTN ; GMPPB ; ISPD ; LARGE1 ; POMK ; POMT1 ; POMT2 ; POMGnT1 ; POMGnT2 ; TMEM5 (RXYL1)</i>
Syndrome muscle-œil-cerveau	Syn. : Syndrome muscle-eye-brain (MEB) Incl. : MDDGA1-14	<i>B3GALNT2 ; B4GAT1 ; CRPPA ; DAG1 ; DPM1 ; DPM2 ; DPM3 ; FKRP ; FKTN ; GMPPB ; ISPD ; LARGE1 ; POMK ; POMT1 ; POMT2 ; POMGnT1 ; POMGnT2 ; TMEM5 (RXYL1)</i>
DMC de type Fukuyama	Syn. : DMC de Fukuyama ; DMCF	<i>FKTN</i>
DMC type 1B	–	Inconnu
DMC type 1C	Syn. : MDDGB5	<i>FKRP</i>
DMC type 1D	Syn. : MDDGB6	<i>LARGE1</i>
<b>Défauts de protéines du réticulum sarcoplasmique</b>		
DMC liée à <i>SELENON</i>	Incl. : Syndrome de la colonne raide ; Myopathie à multi-minicores	<i>SELENON (SEPN1)</i>
<b>Défauts de protéines de l'enveloppe nucléaire</b>		
DMC liée à la nesprine-1	–	<i>SYNE1</i>
DMC associée aux lamines A/C	Syn. : L-DMC	<i>LMNA</i>
DMC liée à <i>TRIP4</i>	–	<i>TRIP4</i>
<b>Défauts de protéines de trafic membranaire</b>		
DMC liée à <i>TRAPPC11</i>	–	<i>TRAPPC11</i>
DMC liée à <i>TRAPPC2L</i>	–	<i>TRAPPC2L</i>
DMC liée à <i>GOSR2</i>	–	<i>GOSR2</i>
DMC liée à <i>BET1</i>	–	<i>BET1</i>
<b>Autres DMC : défauts de protéines du cytosol</b>		
DMC mégaconiale	–	<i>CHKB</i>
DMC liée à <i>INPP5K</i>	–	<i>INPP5K</i>

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

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



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

## Les différents types de DMC

### Anomalies des protéines de la matrice extracellulaire

- La DMC de type Ullrich (DMCU) est liée à un déficit en **collagène VI**. Elle est due à des anomalies dans l'un des **trois gènes COL6A1, A2 ou A3** qui codent les chaînes du collagène VI. Le collagène VI est un des constituants du tissu conjonctif qui entoure les fibres musculaires (matrice extracellulaire) et dont le rôle est de les soutenir, de leur permettre de s'associer les unes aux autres et d'assurer la communication entre les cellules et la matrice extracellulaire.
- La DMC avec déficit en **laminine  $\alpha$  2** (ou mérosine) ou mérosinopathie est liée à des anomalies dans le **gène LAMA2**. La laminine  $\alpha$  2 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.
- Les DMC dues à des anomalies du gène codant l'**intégrine alpha 7** ou l'**intégrine alpha 9** sont liées à des déficiences ou des dysfonctionnements de protéines transmembranaires, récepteurs de protéines de la matrice extracellulaire.
- La DMC due à un déficit en **collagène XII** est causée par des mutations du **gène COL12A1**. Comme le collagène VI, le collagène XII entre dans la constitution de la matrice extracellulaire.

### DMC-dystroglycanopathies

Les dystroglycanopathies regroupent au sein des DMC plusieurs maladies : syndrome de Walker-Warburg ou WWS, syndrome Muscle-œil-cerveau ou MEB, DMC de Fukuyama ou FCMD, dystrophie musculaire précoce avec microcéphalie et déficit intellectuel, forme liée à des anomalies du gène *DPM3* avec réduction de la N-glycosylation et de la O-mannosylation de l'**alpha-dystroglycane**. Elles sont dues à une absence ou à une altération de l'**alpha-dystroglycane**, une glycoprotéine qui joue un rôle dans la résistance mécanique du tissu musculaire en faisant le lien entre la cellule musculaire et son environnement, notamment avec la lame basale puisque l'**alpha-dystroglycane** interagit directement avec la laminine alpha 2.

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

- Une classification clinique de ces **dystrophies musculaires-dystroglycanopathies** (MDDG pour *Muscular Dystrophy, DystroGlycanopathy*) a été proposée en 2010 :

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

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

*La **glycosylation** est une modification des protéines qui consiste à lui rajouter des groupements de sucres (des glycanes). L'addition de ces molécules de sucres se fait dans le réticulum endoplasmique et dans l'appareil de Golgi, deux compartiments de la cellule où se complète et se termine la formation des glycoprotéines.*

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





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

### Déficit de glycosylation de l'alpha-dystroglycane

- Pour fonctionner correctement, l'alpha-dystroglycane a besoin de molécules de sucres à sa surface : c'est une glycoprotéine. On appelle « glycosylation » la fixation de ces sucres. Ils lui permettent d'interagir avec des protéines de la matrice extracellulaire, en particulier la laminine 211 (mérosine).
- La glycosylation de l' $\alpha$ -dystroglycane met en jeu une vingtaine d'enzymes. Le dysfonctionnement de 17 d'entre elles est en cause dans l'apparition d'une dystrophie musculaire-dystroglycanopathie. L'absence d'ajout de sucres à la surface de l' $\alpha$ -dystroglycane empêche sa liaison aux protéines de la matrice extracellulaire. Le lien entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule est alors rompu, fragilisant la cellule musculaire.

### Déficit en dystroglycane

Le déficit en dystroglycane est dû à des anomalies dans le **gène *DAG1*** qui code l' $\alpha$ - et le  $\beta$ -dystroglycanes.

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

### DMC avec anomalies du réticulum endoplasmique ou du noyau

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

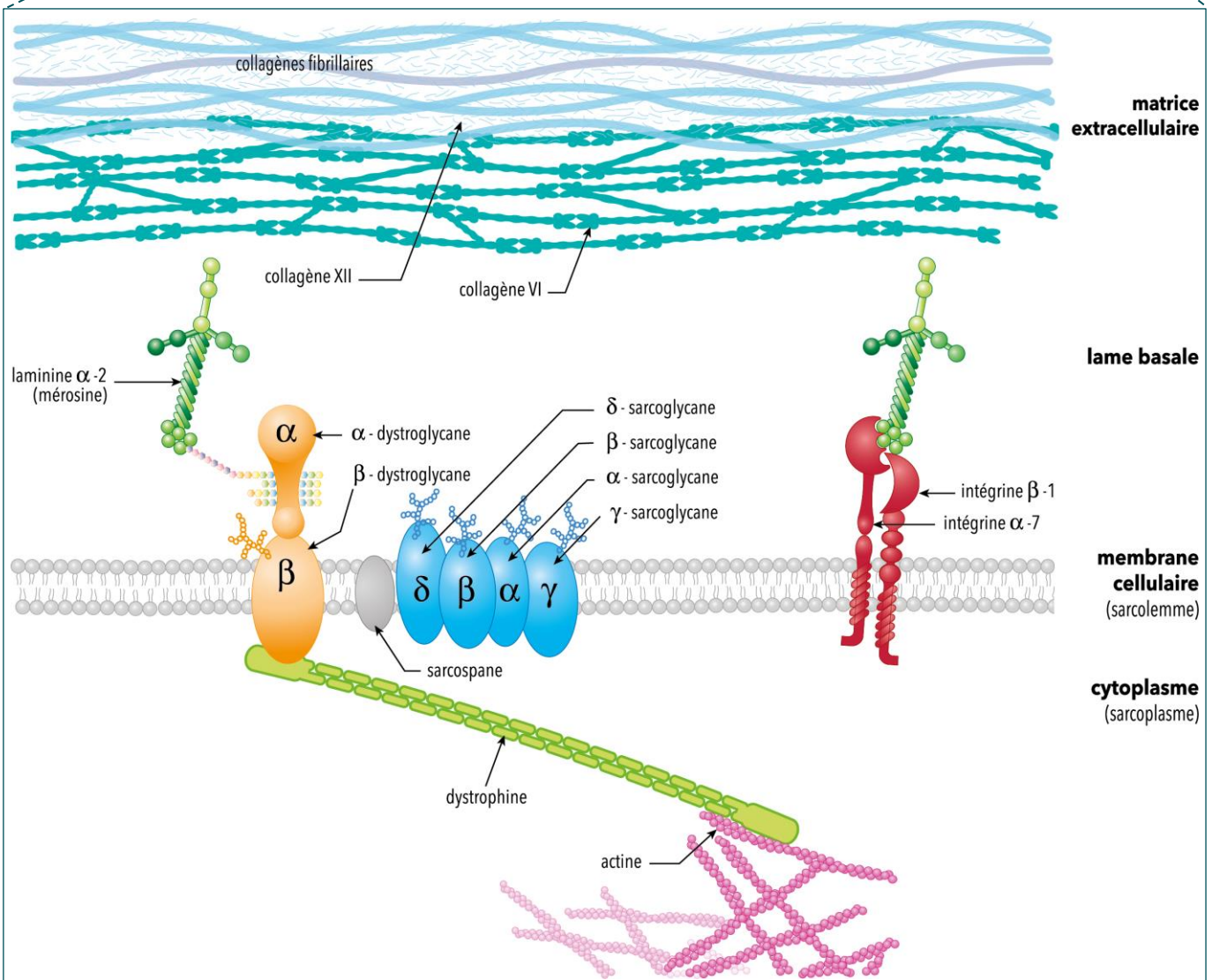
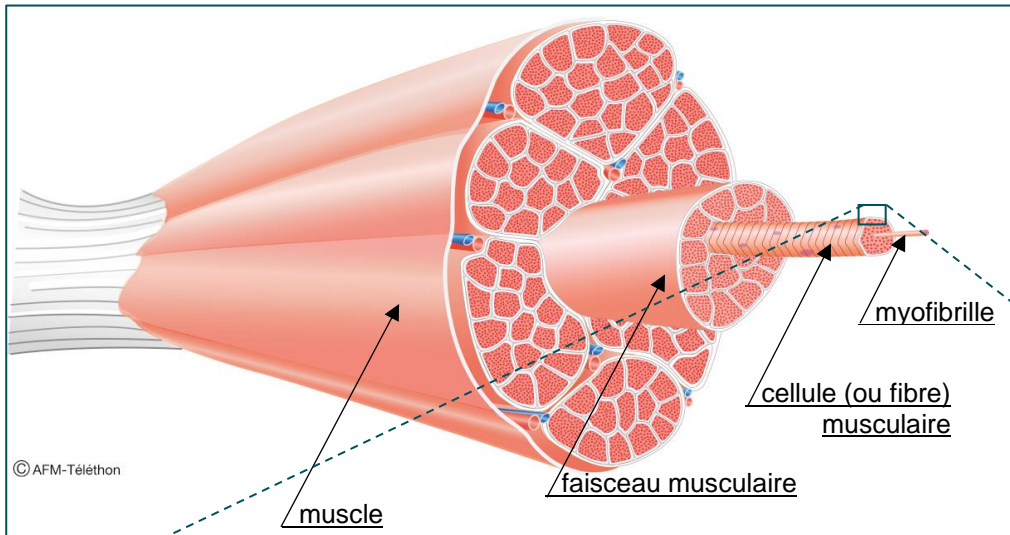
- Syndrome de la colonne raide (*Rigid spine syndrome*) lié à des anomalies du **gène *SELENON (SEPN1)*** qui code la **sélénoprotéine N**.
- Forme sévère liée à des anomalies sporadiques du **gène *LMNA*** qui code les lamines A/C ou laminopathies. Les **lamines A et C** (lamines A/C) participent à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

*Le réticulum endoplasmique est le compartiment de la cellule où se déroule la fabrication des protéines et des lipides.*

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

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

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



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

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

La **laminine  $\alpha$  2**, le **collagène VI**, le **collagène XII**, l'**intégrine alpha 7** et l'**alpha-dystroglycane** participent, chacune à leur niveau, au maintien d'une liaison entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule. Ce système d'amarrage entre les deux milieux permet à la cellule musculaire de s'adapter aux contraintes mécaniques, en particulier aux déformations qu'elle subit lors d'une contraction du muscle, et d'échanger des signaux cruciaux pour la fonction et la survie des cellules musculaires.





## Des rendez-vous médico-scientifiques dans les DMC

### Atelier ENMC 2022 : laminopathies du muscle strié

- La quatrième itération de l'atelier 253 « Laminopathie du muscle strié, histoire naturelle et préparation des essais cliniques » de l'*European Neuromuscular Centre* (ENMC) s'est déroulé du 24 au 26 juin 2022, aux Pays-Bas. En virtuel, mais aussi en présentiel pour la première fois depuis mars 2020, l'atelier a rassemblé 31 participants d'Europe et d'Amérique, dont des professionnels de santé, mais aussi des chercheurs de huit pays (Allemagne, Argentine, Espagne, États-Unis, France, Italie, Pays-Bas et Royaume-Uni). Les représentants de quatre associations de patients (AIMED, Cure CMD, LMNACardiag.org et MD-UK) y ont également assisté.
- Sur la base des besoins exprimés par les représentants de patients, les experts se sont accordés, entre autres, à préparer et produire des référentiels et des recommandations concernant la prise en charge des laminopathies du muscle strié chez l'adulte et l'enfant.

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

### Conférence SciFam 2022 de Cure CMD

L'édition 2022 de la *Scientific & Family Conference* (SciFam) de Cure CMD a eu lieu du 30 juin au 3 juillet 2022, à Nashville aux États-Unis. Avec plus de 420 participants et près de 40 pays représentés, cette édition a eu encore plus de succès que les précédentes. Plus d'une centaine d'intervenants (chercheurs, cliniciens, sportifs paralympiques, représentants de la communauté...) ont répondu présent afin de partager les avancées et connaissances dans les dystrophies musculaires et myopathies congénitales. Les patients et leurs familles ont pu notamment y recueillir des informations concernant les dernières recherches et recommandations médicales sur les DMC.

Les vidéos de la conférence sont disponibles en ligne. La prochaine SciFam devrait avoir lieu en 2024.

**WEB** <https://www.scifam.info/agenda>

**WEB** <https://www.youtube.com/playlist?list=PLQ8egw1rolLoqrU1o2uGIGFm0RFwJx5b>

### Réunion du réseau français des pathologies de l'enveloppe nucléaire

La 21<sup>e</sup> réunion annuelle du réseau français « Dystrophie Musculaire d'Emery-Dreifuss et autres pathologies de l'enveloppe nucléaire » a réuni une cinquantaine de participants le 16 décembre 2022 à l'Institut de Myologie, à Paris. À cette occasion, plusieurs présentations cliniques ou fondamentales sur les laminopathies ont été réalisées. Un point sur l'Observatoire des patients atteints de laminopathie et émerinopathie (OPALE) a été présenté : il inclut les données de 752 personnes atteintes de laminopathie et de 20 autres atteintes d'émerinopathie, soit 83% et 23% des patients atteints de laminopathies et d'émerinopathies respectivement, connus en France.

### Conférence internationale sur les dystrophies musculaires LAMA2

Financée par le *European Joint Programme on Rare Diseases* (EJP-RD) et organisée par l'Université de Maastricht et la fondation hollandaise Voor Sara, en collaboration avec le consortium Lama2-Europe, la conférence internationale sur les dystrophies musculaires liées à LAMA2 a eu lieu du 17 au 19 mars 2023 à Barcelone (Espagne). Ce rassemblement était l'occasion pour les chercheurs, cliniciens, et représentants de patients d'établir un

*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/)

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



réseau de collaboration international et d'échanger sur les avancées de la recherche dans ce groupe de maladies. Biomarqueurs, modèles expérimentaux, préparation aux essais cliniques, innovations thérapeutiques, manifestations cliniques de la maladie... de nombreux sujets y ont été abordés en présentations ou en sessions interactives réalisées par une trentaine d'experts des dystrophies musculaires liées à LAMA2.

**WEB** <https://www.lama2-mdconference2023.com>

### Quatrième rencontre internationale sur les laminopathies

Ce rassemblement international sur les laminopathies qui a réuni environ 200 participants sur quatre jours (9-12 mai 2023) à Madrid (Espagne) était ouvert aux chercheurs, cliniciens et malades du monde entier et avait pour objectif de partager des connaissances et des idées afin de mieux comprendre ce groupe de maladies et contribuer au développement de nouvelles thérapies. Les inscrits pouvaient participer à des sessions sur la recherche moléculaire, la modélisation, les aspects cliniques et thérapeutiques de la maladie... Ce rendez-vous multidisciplinaire, mobilisant plus de 40 intervenants, a promu le dialogue entre les divers experts afin d'accélérer la recherche dans les laminopathies.

**WEB** <https://www.laminopathy2023.com>

## Études observationnelles

### Qu'est-ce qu'une étude observationnelle ?

▪ On appelle études observationnelles les **études dites « non interventionnelles »** (également appelées « études cliniques ») : les éventuels actes pratiqués ou produits utilisés dans le cadre de l'étude ne diffèrent pas de la prise en charge habituelle des participants.

On distingue quatre types d'études cliniques :

- **Transversale** : on s'intéresse aux sujets à un moment donné pour en décrire les caractéristiques (fréquence, morbidité, facteurs de risque...).
- **Prospective** : on suit l'évolution au cours du temps des personnes incluses dans l'étude. Ce sont par exemple les études d'histoire naturelle des maladies.
- **Rétrospective** : on étudie des données passées, collectées dans les dossiers de certains patients.
- **Permanente** : la collecte de données est « infinie », comme les registres de patients.

Ces études contribuent à mieux 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 des patients et préparer de futurs essais cliniques.

*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 traitement.*

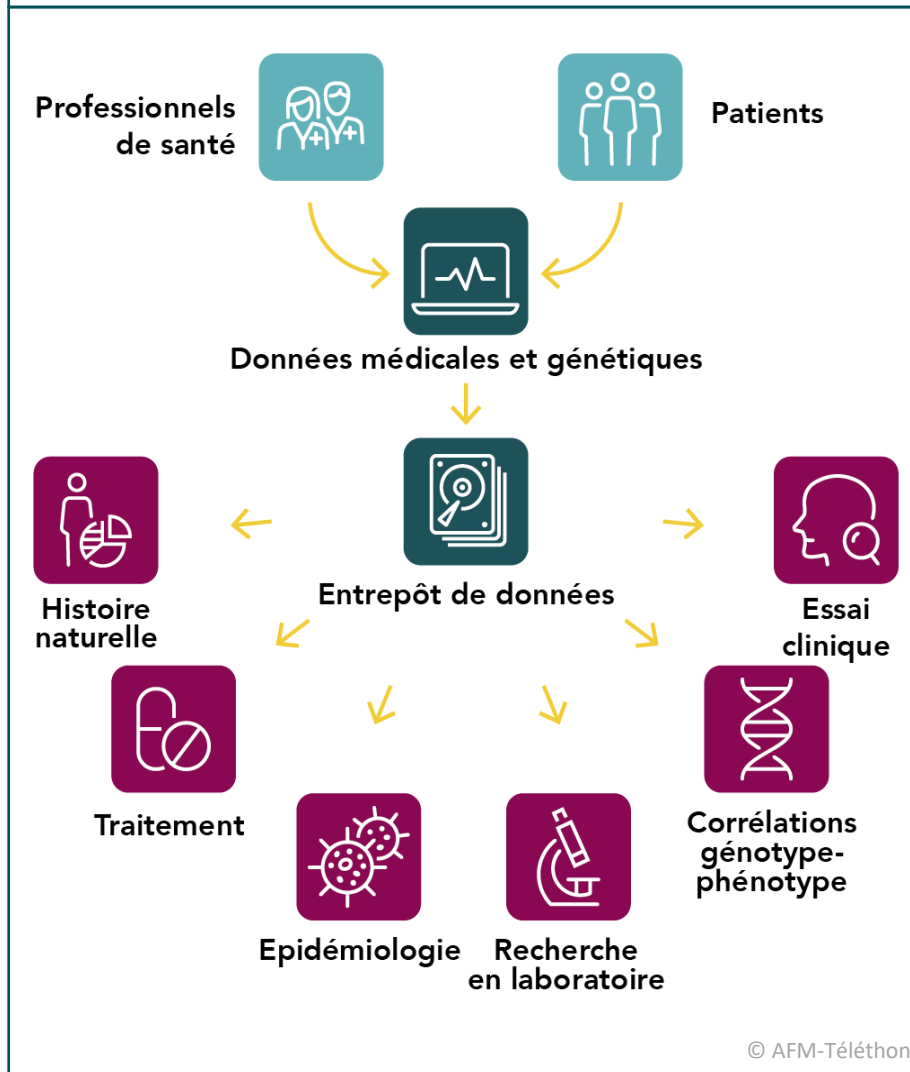


## Les registres de patients DMC

### Entrepôt de données

Les bases de données ou entrepôts de données de santé récoltent et centralisent les données médicales et génétiques 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.



© AFM-Téléthon

### La base CMDIR

- Le registre international des maladies musculaires congénitales, le *CMDIR* (*Congenital Muscle Disease International Registry*), a pour objectif de réaliser le recensement global de la communauté concernée par une maladie congénitale du muscle. C'est, pour les personnes atteintes d'une maladie musculaire congénitale avec ou sans confirmation génétique, un espace où enregistrer ses données et un moyen pour obtenir et suivre l'actualité clinique.
- Les organisateurs de ce registre sont des dirigeants d'institutions académiques et d'organisations caritatives. L'information disponible sur le CMDIR est développée avec l'aide, les conseils et la validation d'un groupe d'experts dans les dystrophies musculaires congénitales.



### Base de données internationale des maladies musculaires congénitales (CMDIR) (CMDPROS)



International



Créée en 2009



Recrutement en cours

2600 enregistrements  
(Mai 2020)

NCT01403402

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

### Le *Global FKRP Registry*

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

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

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

▪ Le recueil des données est initié par le patient sur un portail sécurisé :

**WEB** [www.fkrp-registry.org](http://www.fkrp-registry.org).

▪ Les données recueillies concernent l'âge de début de la maladie, les premiers symptômes, l'histoire familiale, la fonction motrice et la force musculaire, les fonctions cardiaque et respiratoire, les traitements, la qualité de vie et les douleurs.

▪ Stockées indéfiniment ou supprimées sur demande, elles sont à mettre à jour tous les ans.

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



International



800 participants (tous âges)



Recrutement en cours



6 ans de suivi



Nov. 2013 – Déc. 2023

NCT04001595

**WEB** [www.fkrp-registry.org](http://www.fkrp-registry.org)

### Base de données sur la maladie de Fukuyama au Japon

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

▪ La *Japan Muscular Dystrophy Association* (JMDA) a mis en place en 2011 une base de données nationale des cas génétiquement confirmés de



dystrophie musculaire congénitale de Fukuyama. Cette base de données a fait l'objet d'une publication en octobre 2018 faisant état de l'enregistrement de 207 enfants fin 2013 et de leurs caractéristiques cliniques (atteinte cardiaque stable à la différence de l'atteinte respiratoire qui s'aggrave au cours du temps, dysphagie sévère au stade avancé de la maladie...).

- Cette base de données est intégrée à une base japonaise qui recense les cas de dystrophie musculaire au Japon, le *Remudy*, coordonnée par le *National Center of Neurology and Psychiatry Translational Medical Center*.

**WEB** <http://www.remudy.jp/english/>

[Ishigaki, K. et al. Neuromuscul Disord. 2018.](#)


### L'observatoire OPALE

- Cet observatoire, soutenu par l'AFM-Téléthon, a pour objectif de recenser toutes les personnes atteintes de laminopathie ou d'émerinopathie en France. Son objectif est de mieux connaître l'histoire naturelle de ces maladies, d'établir des relations entre les mutations génétiques et leurs manifestations cliniques et d'identifier des patients pour la recherche et les futurs essais cliniques.
- En décembre 2022, les données de 772 individus sont incluses dans OPALE dont 752 atteintes de laminopathie.


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



**En France**



**Créée en 2013**



**Recrutement en cours**



**772 patients**

NCT03058185


**WEB** <https://www.afm-telethon.fr/fr/essais/laminopathie-ou-demerinopathie-lobservatoire-opale>

### La banque de données UMD-LMNA


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

UMD-LMNA recense les données de plus de 3000 individus porteurs d'une anomalie dans le gène *LMNA*. Plus de 650 anomalies génétiques différentes ont été identifiées.


**Banque de données UMD-LMNA**




**En France et à l'étranger**



**Créée en 2000**



**Recrutement en cours**



**3157 patients**

**WEB** [www.umd.be/LMNA/](http://www.umd.be/LMNA/)





Global Registry for COL6-related dystrophies

### Le Global Registry for COL6-related dystrophies

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

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

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

- À l'été 2022, 160 personnes y étaient enregistrées, dont 48% atteints de myopathie de Bethlem et 31% de DMC de type Ullrich.

*L'Alliance TREAT-NMD est un réseau international dédié aux maladies neuromusculaires, regroupant des spécialistes scientifiques et cliniciens et des associations de patients. A l'origine soutenue par la Commission Européenne en tant que réseau Européen d'Excellence, l'Alliance TREAT-NMD continue depuis 2012 à avoir pour but la maintenance d'une infrastructure garantissant l'arrivée rapide en clinique des recherches les plus prometteuses.*

*Elle vise aussi à la reconnaissance, à l'échelon international, des meilleures pratiques actuelles de soins des personnes atteintes de maladie neuromusculaire. Dans ce double but, elle a développé certains des outils nécessaires aux cliniciens et aux développeurs de thérapies tels que les registres globaux de patients ou le TACT, plateforme d'évaluation indépendante de projets précliniques.*

**WEB** [www.treat-nmd.eu](http://www.treat-nmd.eu)

#### Collecte globale de données médicales dans les dystrophies musculaires liées au collagène VI



International



1000 participants (tous âges)



Recrutement en cours



5 ans de suivi



Août 2018 – Oct. 2020

NCT04020159


**WEB** [www.collagen6.org](http://www.collagen6.org)

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


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




**Registre suisse des maladies neuromusculaires**




**International**




**2000 participants (tous âges)**



**Recrutement en cours**



**Jusqu'à 80 ans de suivi**



**Juin 2018 – Jan. 2021**

NCT05102916

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

## Études cliniques dans plusieurs DMC

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

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


### La MFM, une échelle motrice quantitative fonctionnelle

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


- Elle comporte 32 items (MFM32) répartis en 3 dimensions (D1 : Station debout et transferts, D2 : Motricité axiale et proximale, D3 : Motricité distale). Elle a été validée en 2004 pour les patients âgés de 6 à 60 ans.
- Une version pédiatrique qui comporte 20 items (MFM20) a été validée en 2009 pour les enfants de moins de 7 ans.

**WEB** [mfm-nmd.org/](http://mfm-nmd.org/)


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




**Aux Pays-Bas**




**20 participants (tous âges)**



**Recrutement en cours**



**1 an et demi de suivi**



**Août 2020 – Avr. 2023**

NCT04478981

**DMC liées à *LAMA2* et *SEPN1* : quelles atteintes cardiaques ?**

- Une équipe de chercheurs de l'université Radboud aux Pays-Bas a rassemblé et analysé tous les cas de myopathies liées à *SEPN1* (192 cas, âgés de 19 ans en moyenne) et ceux liés à *LAMA2* (131 cas, âgés de 14 ans en moyenne) décrits dans la littérature qui présentaient des informations concernant l'état de la fonction cardiaque.

**Des complications cardiaques chez de nombreux patients**

- Les troubles cardiaques peuvent commencer chez des patients jeunes. Dans les dystrophies musculaires liées à *LAMA2*, plus de 40 % des patients présentaient une ou plusieurs anomalies cardiaques, avec un âge moyen de 17 ans à leur description. Ces dernières étaient plus fréquemment (76 %) rencontrées chez les patients présentant une absence complète de la protéine LAMA2 (mérosine) que chez ceux ayant un déficit partiel (24 %).
- 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.
- Moins de patients (15 % seulement, âgés de 20 ans en moyenne) avaient le cœur atteint dans les myopathies liées à *SEPN1*. L'hypertension pulmonaire avec dysfonctionnement du ventricule droit étant le plus fréquent des signes cardiaques chez ces patients, tandis que le dysfonctionnement du ventricule gauche est rarement rencontré. Aucun de ces patients n'avait d'anomalies multiples.



### L'importance du dépistage précoce

À l'heure actuelle, la prise en charge standard des patients atteints de dystrophies musculaires congénitales ou de myopathies congénitales recommande que le cardiologue effectue, en plus du contrôle systématique lors du diagnostic, un bilan au moins tous les deux ans chez les personnes n'ayant pas de symptômes cardiaques. Cette étude confirme l'importance de ce dépistage dès l'enfance, et les auteurs conseillent la combinaison d'un électrocardiogramme (incluant un holter) et d'une échocardiographie pour une surveillance optimale ainsi qu'une détection et un traitement précoces des troubles cardiaques.

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

### Caractérisation clinique des dystroglycanopathies

Une étude américaine promue par une branche du NIH, le *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS), collecte depuis 2006 des données cliniques sur les dystroglycanopathies, dont le syndrome de Walker-Warburg, le syndrome muscle-œil-cerveau, la DMC de type Fukuyama, la DMC type 1C et la DMC type 1D. Les investigateurs de l'étude s'intéressent notamment aux signes et symptômes précoces de ces maladies, les fonctions motrice et pulmonaire et la qualité de vie. Les données recueillies serviront à définir les standards pour de futurs essais cliniques. Tout individu avec une mutation confirmée dans un des gènes connus de dystroglycanopathies (*B3GALNT2, B4GAT1, CRPPA, DAG1, DPM1, DPM2, FKR, FKTN, GMPPB, ISPD, LARGE1, POMK, POMT1, POMT2, POMGnT1, POMGnT2, TMEM5 (RXYLT1)* pour les DMC) peut participer à l'étude.

#### Préparation d'essais cliniques dans les dystroglycanopathies



Aux États-Unis



175 participants



Recrutement en cours



Récolte de données et d'échantillons biologiques



Apr. 2006 – Juil. 2026

NCT0031367Z

### Dystroglycanopathies : description neurologique des enfants

Une équipe chinoise a décrit les caractéristiques neurologiques (types de convulsions, spécificités à l'IRM cérébrale, particularités de l'électroencéphalogramme...) de treize personnes atteintes de dystroglycanopathie présentant des convulsions.

Parmi ces treize patients, un était atteint de LMGD liée à *FKRP*, les 12 autres avaient une DMC : 7 une MEB, 3 une DMC de type Fukuyama et 2 une DMC indéterminée avec déficit intellectuel. Les patients DMC présentaient des mutations dans les gènes *FKTN, ISPD, POMGnT1* et *POMT1*.

Chez les 12 patients atteints de DMC, les convulsions sont apparues entre 11 mois et 8 ans (médiane d'un peu moins de 3 ans) et leur fréquence variait d'une occurrence unique (plus de 50 % des cas) à près d'une fois par mois. De type tonico-clonique et induites dans plus de 90 % des cas par la fièvre, les crises duraient la plupart du temps de quelques secondes à 2-3 minutes, mais pouvaient aussi persister pendant 10 à 20 minutes dans de rares cas.

Un **électrocardiogramme (ECG)** est un examen destiné à enregistrer l'activité électrique du cœur, au moyen d'électrodes posées sur le thorax, les poignets et les chevilles. Il sert à identifier certaines anomalies cardiaques et à en suivre l'évolution.

Il permet de détecter d'éventuelles difficultés du cœur à maintenir un rythme de contraction régulier et harmonieux (troubles du rythme) ou encore, des signes d'infarctus du myocarde.

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

L'**électroencéphalogramme (EEG)** est l'enregistrement de l'activité électrique du cerveau au moyen d'électrodes placées à la surface du cuir chevelu. Cet examen est habituel chaque fois qu'une épilepsie ou un dysfonctionnement de l'activité cérébrale est suspectée. Il permet d'étudier l'activité électrique du cerveau lorsque celui-ci est au repos ou stimulé par des excitations sensorielles (vue, ouïe, toucher...) ou de l'activité mentale.

Une crise ou **convulsion tonico-clonique** est caractérisée par une perte de conscience soudaine, une raideur musculaire sur l'ensemble du corps et des mouvements saccadés (spasmes).



L'épilepsie est une maladie du système nerveux qui se manifeste par des crises de convulsion. La crise d'épilepsie résulte d'un dérèglement passager de certains circuits électriques dans le cerveau. On peut généralement traiter l'épilepsie au moyen de médicaments anticonvulsivants.

**WEB** [www.epilepsie-france.fr/](http://www.epilepsie-france.fr/)

Deux patients atteints de MEB et un patient de DMC de type Fukuyama ont reçu un diagnostic d'épilepsie.

- Hormis un malade, l'ensemble des personnes atteintes de DMC a montré des anomalies à l'électroencéphalogramme. L'IRM cérébrale révèle différents défauts de structures (hypoplasie cérébelleuse, polymicrogyrie...) indicatifs d'une lissencéphalie de type 2 caractéristique des DMC avec une atteinte du cerveau.

*Yang, H. et al. Seizure. 2022.*

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

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

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

**WEB** <https://research.ninds.nih.gov/bonnemann-lab>

### DMC liée à COL6 – matrice extracellulaire

#### Évolution clinique de la myopathie de Bethlem

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

- Âgés en moyenne d'environ 12 ans (3 à 19 ans), les participants présentaient les premiers symptômes à un peu plus de quatre ans en moyenne. Une faiblesse musculaire était la plus commune (65 %) de ces manifestations, mais elle n'était associée au bon diagnostic que 8 ans en moyenne après l'apparition des premiers signes de la maladie.

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

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

*Silverstein, R. S. et al. J Pediatr Orthop. 2023.*

### DMC liée à LAMA2 – matrice extracellulaire

#### Critères d'évaluation pour de futurs essais

Les résultats de l'étude d'histoire naturelle lancée par la société de biotechnologie *Prothelia*, afin de déterminer les paramètres de suivi les plus utiles pour la DMC liée à LAMA2, sont toujours en attente. Les conclusions de cette étude serviront notamment à préparer les futurs essais cliniques dans la maladie. Les recherches de *Prothelia*, qui développait jusqu'ici une laminine 111 recombinante (rhLAM-111) dans le but de remplacer la

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.







laminine 211 déficitaire ou absente dans la DMC liée à *LAMA2*, ont été reprises par la société *Sarcomatrix*.

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


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





**Aux États-Unis**



**100 participants (2 à 21 ans)**

 **Recrutement terminé**

 **1 an minimum de suivi**

 **Avril 2020 – Déc. 2021**

NCT04299321

### Prévalence mondiale de la DMC 1A

- Afin d'estimer la prévalence mondiale de la DMC liée à *LAMA2*, une équipe américaine a appliqué une approche alternative aux études épidémiologiques : l'exploration des bases de données génétiques.
- En analysant les fréquences des allèles pouvant causer la maladie (pathogénicité confirmée ou prédite) listées dans des entrepôts de données génétiques publics, les investigateurs ont estimé la prévalence mondiale à la naissance de la DMC liée à *LAMA2* à 8,3/1000 000 (1,79-10,1/1000 000 selon les régions du monde).

Ces chiffres sont cohérents avec ceux trouvés à l'aide d'études épidémiologiques classiques, ce qui suggère la fiabilité de la méthode et son intérêt dans le calcul de prévalence dans les maladies génétiques rares où le faible nombre de malades rend difficile de l'estimer avec précision.

[\*Lake, N. J. et al. J Neuromuscul Dis. 2023.\*](#)

### DMC 1A et autisme

- L'examen clinique et génétique d'un jeune malade iranien de trois ans a révélé une DMC 1A causée par une mutation génétique homozygote encore jamais rapportée (c.3936-3937delAT).
- Pour la première fois dans la DMC 1A, en plus des manifestations classiques de la maladie (hypotonie, dysmorphie faciale, altérations de la substance blanche...) et de l'atteinte cardiaque (communication interauriculaire, élargissement du ventricule et de l'oreillette droits...), les médecins rapportent également des signes évocateurs du spectre autistique (évitement du contact visuel, mouvements stéréotypés, dysfonction du traitement sensoriel...).
- Ces données suggèrent que le spectre phénotypique de la DMC 1A est plus hétérogène qu'attendu.

[\*Nouri, Z. et al. Neuromuscul Disord. 2022.\*](#)

### DMC liée à *LMNA* – laminopathie

#### Modulateurs d'expression clinique des laminopathies

- Une étude observationnelle française dans la DMC liée à *LMNA* est en cours de préparation. Financée par l'Inserm, elle collectera des échantillons biologiques et des informations phénotypiques de patients avec des mutations dans le gène *LMNA*. L'objectif des investigateurs est d'expliquer la variabilité clinique observée dans les laminopathies et d'identifier les

La **prévalence** est une estimation statistique du nombre de personnes atteintes par une maladie dans une population à un moment et sur un territoire donnés.

#### Allèle

Un même gène peut exister sous plusieurs formes, appelées **allèles**. Les différents allèles d'un même gène sont composés d'une séquence d'ADN qui présente de petites variations. Ils ont un emplacement identique sur le chromosome et ont la même fonction. Pour un même gène, chaque personne possède deux allèles, hérités chacun d'un parent. Dans le cas d'une maladie génétique, un allèle correspond à la séquence du gène correcte et un autre à la séquence du gène avec une anomalie génétique, dont la présence entraîne l'apparition des symptômes de la maladie.

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



facteurs affectant la sévérité de la maladie, en particulier les gènes dits « modificateurs » qui peuvent moduler les manifestations cliniques.

- Le début de l'étude était prévu en juin 2022, mais le recrutement des 20 patients attendus n'a pas encore débuté.

### Facteurs modulateurs des laminopathies des muscles striés (LMNAModifier)



En France



20 participants  
(tous âges)



En préparation



5 ans de suivi



Juin 2022 – Juin 2027

NCT05394506

## Recherche fondamentale et préclinique

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

- Selon la définition de l'Inserm, la recherche fondamentale est une recherche exploratoire permettant de faire émerger de nouveaux concepts. Son objectif principal est la production de savoirs et la compréhension de phénomènes naturels. En santé humaine, elle élucide les mécanismes et fonctionnements de l'organisme, notamment les causes et processus pathologiques provoquant la maladie.

La recherche fondamentale est donc, en général, la première étape, essentielle, dans le processus de développement de nouveaux traitements. Elle précède les recherches précliniques et cliniques, et permet de produire un socle de connaissances sur lequel ces deux dernières peuvent se baser.

- Les études précliniques constituent la première étape d'exploration/de démonstration de l'innocuité et/ou de l'efficacité d'un candidat-médicament, d'un traitement ou d'une procédure en utilisant un modèle animal (*in vivo*) ou des cellules en culture (*in vitro*). En cas de résultats concluants, les essais cliniques sur l'homme peuvent être envisagés et restent à construire pour le produit en question.

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

### DMC liée à LAMA2 – matrice extracellulaire

#### Protéines de liaison : SEAL Therapeutics progresse en préclinique

- Après une décision en 2022 par *Santhera Pharmaceuticals* de confier la suite de ses recherches de thérapie génique pour la DMC 1A à *SEAL Therapeutics* (start-up du Biozentrum en Suisse), l'équipe et des collaborateurs américains ont publié récemment une succession de travaux confirmant l'efficacité de leur approche thérapeutique dans des modèles animaux de la maladie. La méthode est basée sur l'expression de protéines de liaison artificielles destinées à compenser l'absence de la laminine alpha 2, et rétablir le lien entre la fibre musculaire et la matrice extracellulaire (les recherches préliminaires ont bénéficié du soutien de l'AFM-Téléthon).

#### L'efficacité des protéines de liaison

Des études menées chez une souris modèle de DMC 1A ont montré que la production de protéines de liaison synthétiques acheminées dans le muscle



via un vecteur de type virus adéno-associé (AAV) permettait d'améliorer significativement l'état de santé des souris traitées. Elles ont notamment une augmentation de la force des pattes et une amélioration des caractéristiques tissulaires du muscle. Tandis que les souris malades non traitées ne survivent pas au-delà de huit semaines, leur espérance de vie est doublée avec le traitement.

### Un c'est bien, deux c'est mieux

Une thérapie génique double, délivrant deux protéines de liaisons à actions complémentaires, montre des effets bénéfiques encore plus remarquables chez la souris : le poids, la force de préhension et la taille des muscles sont augmentés. Les fibres musculaires sont plus grandes, la fibrose est réduite et la durée de vie peut quant à elle être triplée.

Le traitement permet également, lorsque les protéines thérapeutiques sont exprimées dans l'ensemble des tissus, de cibler l'atteinte nerveuse et de prévenir l'apparition de paralysie des pattes arrière en restaurant le processus de myélinisation qui est perturbé chez la souris modèle.

[Reinhard, J. R. et al. PNAS Nexus. 2023](#) ; [McKee, K. K. et al. Matrix Biol. 2023](#) ; [McKee, K. K. et al. JCI Insight. 2022](#) ; [Santhera Pharmaceuticals. Press Release. 2022.](#)

### CRISPR-GNDM® : des résultats chez les primates non humains

▪ *Modalis Therapeutics* poursuit le développement de sa technologie CRISPR-GNDM® (CRISPR- Nucleotide- Directed Modulation), qui s'appuie sur le système CRISPR/Cas9 pour apporter à un endroit précis du génome un élément de régulation qui active l'expression d'un gène ciblé.



#### Le système CRISPR/Cas9

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

▪ L'équipe de *Modalis* avait partagé en 2022 les résultats de l'application de leur technologie chez une souris modèle de la DMC 1A avec la compensation du déficit en LAMA2 par l'activation de l'expression du gène *LAMA1*. Les animaux montraient notamment une expression durable de *LAMA1*, une amélioration de la force musculaire et une augmentation considérable de leur survie.

▪ Après cette preuve de concept réussie, *Modalis* a révélé lors de la 26e réunion annuelle de l'*American Society of Gene & Cell Therapy* (ASGCT) qui s'est déroulée du 16 au 20 mai 2023 à Los Angeles (États-Unis) des résultats du test de cette approche thérapeutique sur des primates non humains. Ces derniers tolèrent bien le produit de thérapie génique, qui est retrouvé dans l'ensemble des muscles squelettiques analysés (diaphragme, biceps, quadriceps, gastrocnémien...) et induit une augmentation significative de l'expression de *LAMA1* dans les muscles.

▪ Cette étude est la première à démontrer l'efficacité de l'édition épigénétique du génome chez les primates non humains et ouvre la voie au développement d'une nouvelle génération de thérapie génique pour le traitement des patients atteints de DMC 1A.

[Qin, Y. et al. American Society of Gene and Cell Therapy \(ASGCT\) Annual Meeting \[Presentation\]. 2023](#) ; [Qin, Y. et al. American Society of Gene and Cell Therapy \(ASGCT\) Annual Meeting \[Poster\]. 2022.](#)

Les **facteurs épigénétiques** sont des facteurs qui régulent l'information génétique en jouant sur l'organisation de la molécule d'ADN (plus ou moins condensée, méthylée ou non...) et non sur son contenu (sa séquence nucléotidique est conservée). Les modifications épigénétiques de l'expression des gènes peuvent se produire spontanément, en réponse à l'environnement et être réversibles.



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

### LAMA1 à la rescousse de LAMA2 *in vitro*

- La même approche est développée par une équipe de chercheurs américains soutenue par l'AFM-Téléthon. À partir des résultats positifs chez une souris modèle de DMC 1A montrant un effet bénéfique de la surexpression du gène *LAMA1* par activation via CRISPR/Cas9 juste après la naissance, l'équipe a évalué *in vitro*, l'efficacité de cette approche thérapeutique sur des cellules humaines (fibroblastes) issues de patients atteints de DMC 1A.

- À la suite du traitement, l'analyse des fibroblastes indiquerait une diminution de l'expression anormalement élevée de transcrits codant des protéines contribuant au processus de cicatrisation (dont la fibrose) et à la migration aberrante des fibroblastes.

Cette première preuve de concept dans des cellules humaines apporterait une confirmation supplémentaire de la pertinence de la méthode comme nouvelle piste thérapeutique possible dans cette maladie.

[Arockiaraj, A. I. et al. bioRxiv. 2023.](#)

### La piste de LAMA5 pour rétablir l'ancrage cellulaire

- Une équipe japonaise a étudié les caractéristiques d'un trio de protéines (laminine  $\alpha 5$ , CD239 et spectrine) pour évaluer leur potentiel dans la compensation du déficit en laminine  $\alpha 2$  (LAMA2) dans la DMC 1A.

- Ces trois protéines peuvent se lier entre elles afin d'assurer un continuum protéique entre les compartiments intracellulaire et extracellulaire, et assurer l'ancrage de la cellule à la matrice extracellulaire. Cet assemblage est présent dans les muscles squelettiques fœtaux, mais disparaît en grande partie chez l'adulte au profit d'autres complexes protéiques impliquant notamment la laminine  $\alpha 2$ .



#### Les muscles squelettiques

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

- Les chercheurs observent chez l'Homme et dans des souris modèles de dystrophie musculaire qu'en l'absence de LAMA2, et de ses capacités d'arrimage de la fibre, les niveaux d'expression de la laminine  $\alpha 5$  (LAMA5) deviennent plus élevés.

- Dans des souris modèles de DMC, LAMA5 est surtout exprimée dans les fibres musculaires en régénération et l'apparition du lien LAMA5-CD239-spectrine dans ces fibres semble être un processus de compensation associé à la sévérité de la maladie et en réponse à la régénération musculaire au cours de la progression de la maladie.

- Les analyses montrent que les corticoïdes (déflazacort, prednisolone...) provoquent chez des souris modèle de dystrophie musculaire de Duchenne une augmentation de l'expression de LAMA5, de la CD239 et de la spectrine. L'induction de cette surexpression et de la liaison entre ces protéines pourrait être une stratégie thérapeutique pour les DMC.

[Kikkawa, Y. et al. Matrix Biol Plus. 2022.](#)



### Vemurafenib : un succès en demi-teinte

- Une équipe de l'université du Nevada aux États-Unis s'est intéressée aux effets du vemurafenib, un médicament inhibiteur de protéine kinase et approuvé aux États-Unis pour le traitement de cancers, sur la progression de la maladie dans une souris modèle de DMC 1A.
- Les résultats montrent que le vemurafenib réduit la fibrose musculaire, augmente la taille des myofibrilles et diminue le nombre de fibres à noyaux centraux dans les pattes arrière. Cependant, bien que leurs caractéristiques histologiques soient améliorées, les souris ne montrent pas d'améliorations de leurs fonctions motrices.
- Ces observations suggèrent une utilité du vemurafenib dans le traitement de la DMC 1A, mais pas comme seule option thérapeutique.

[Oliveira-Santos, A. et al. Dis Model Mech. 2023.](#)

### Une nouvelle lignée d'iPSC dans la DMC 1A

- À partir de cellules du sang d'un patient atteint de DMC 1A, une équipe chinoise a généré une nouvelle lignée de cellules souches pluripotentes induites (iPSC) porteuse de l'anomalie génétique « c.3367delA » dans le gène *LAMA2*.



#### Les cellules souches pluripotentes induites

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

Les cellules produites montrent toutes les caractéristiques attendues (pluripotence, caryotype normal, capacité de différenciation en trois couches germinales...).

- Ce nouveau modèle cellulaire étend un peu plus le panel d'outils à la disposition des chercheurs afin d'étudier les mécanismes pathogéniques de la maladie.

[Rui, Q. et al. Stem Cell Res. 2022.](#)

### DMC liée à COL6 – matrice extracellulaire

#### Traitement du pneumothorax dans la myopathie d'Ullrich

- Des auteurs américains rapportent le cas d'une patiente de 19 ans atteinte de myopathie d'Ullrich depuis l'enfance et ayant présenté un pneumothorax récidivant dans un contexte de ventilation non invasive au long cours. Cette complication, un affaissement partiel ou complet du poumon à la suite d'une entrée d'air anormale dans la plèvre, semble assez fréquente dans ce type de myopathie.
- Les auteurs indiquent qu'après un échec du traitement conventionnel avec un cathéter souple, le volume pulmonaire de la patiente a pu être restauré par deux injections de son sang à l'aide d'un drain dans la cavité pleurale résiduelle. Aucune récurrence n'a été rapportée 14 mois après le traitement.
- Cette intervention pourrait constituer une alternative à l'opération chirurgicale de fixation du poumon à la plèvre thoracique, une technique souvent contre-indiquée chez les patients atteints de ce type de myopathie.

[Navas Nazario, A. et al. Cureus. 2022.](#)





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

Les **organelles** (ou organites) sont des structures spécialisées de la cellule assurant un rôle spécifique en son sein. Le terme inclut généralement l'ensemble des composants cellulaires délimités par une membrane qui leur est propre (ex. les mitochondries), mais il peut aussi englober ceux qui n'en ont pas, comme les centrioles.

Le **criblage** est une technique permettant la recherche, le tri et l'identification de molécules spécifiques parmi un grand nombre de molécules. Le criblage pharmacologique a pour but la découverte d'un médicament. Il consiste à faire réagir, de façon robotisée, un grand nombre de composés pharmacologiques (médicaments candidats) avec un système biologique qui reproduit certaines caractéristiques d'un organisme vivant, bien portant ou présentant une maladie.

Le saviez-vous ?

#### La dopamine

D'après l'Inserm, la dopamine est « une petite molécule produite par certains de nos neurones. Ils l'utilisent comme messenger chimique, pour transmettre des informations à différents circuits cérébraux : c'est ce que l'on appelle un neurotransmetteur. Et bien qu'elle soit synthétisée par un nombre très réduit de cellules nerveuses, la dopamine est impliquée dans la modulation de circuits aux fonctions très variées : motrices, psychiques ou encore comportementales ».

**WEB** <https://www.inserm.fr/c-est-quoi/pour-le-plaisir-cest-quoi-la-dopamine/>

▪ L'évaluation neuropsychologique *ad hoc* de personnes atteintes de myopathie liée à COL6 par les investigateurs montre des caractéristiques typiques de troubles du contrôle de l'attention. L'ensemble de ces éléments mettent en lumière un rôle de COL6 encore jamais décrit dans le maintien de la fonction des circuits dopaminergiques et les traits neurocomportementaux qui leur sont associés.

*Gregorio, I. et al. Dis Model Mech. 2022.*

#### L'effet de COL6 sur le compartiment intracellulaire

▪ Dans les pathologies liées à COL6, son déficit est connu pour entraîner une incapacité à produire le réseau extracellulaire de collagène nécessaire à la structuration et au fonctionnement de la matrice extracellulaire. Une étude espagnole a analysé *in vitro* l'impact du déficit en COL6 sur une région moins étudiée : le compartiment intracellulaire.

#### Un nouveau modèle animal dans les myopathies liées à COL6

▪ En Italie, des chercheurs ont développé le premier poisson-zèbre modèle de dystrophie musculaire chez qui le gène COL6 a été inactivé via l'outil d'édition génomique CRISPR/Cas9.

▪ Ce modèle présentant des anomalies neuromusculaires et des dysfonctions motrices reproduit les caractéristiques principales de la maladie que l'on retrouve chez l'Homme, notamment des défauts d'autophagie ou encore des altérations des organelles.

▪ Le traitement pharmacologique des spécimens avec du salbutamol mène à des améliorations notables du phénotype, ce qui confirme l'utilité possible de cette molécule dans les dystrophies liées à COL6, mais aussi la pertinence du modèle pour la recherche de composés médicamenteux et le criblage moléculaire dans les DMC liées à COL6.

*Tonelotto, V. et al. Matrix Biol. 2022.*

#### COL6 et troubles de l'attention

▪ Des médecins italiens ont étudié l'impact du déficit en collagène VI (COL6) sur les fonctions cérébrales de souris modèle dont le gène COL6A1 a été muté. Leurs résultats révèlent que les souris présentent des troubles de la mémoire et de l'attention, ainsi que du traitement de l'information sensorimotrice.

▪ Ces anomalies comportementales semblent expliquées par des altérations de la transmission dopaminergique, principalement dans le cortex préfrontal. Les analyses *in vitro* (fibroblastes) confirment un lien entre le manque de COL6 et le défaut d'activité dopaminergique, notamment par l'incapacité des cellules des méninges à maintenir une différenciation en neurones dopaminergiques.



### Le système endo-lysosomal perturbé

- Des fibroblastes dérivés de cellules de patients porteurs d'une mutation du gène *COL6A1* montrent, comme attendu, une incapacité à produire la matrice extracellulaire de COL6. Mais elles montrent aussi au niveau intracellulaire des signes pathologiques caractéristiques, comme la fragmentation des mitochondries ou de l'appareil de Golgi. La cellule montre également une accumulation du système endo-lysosomal déclenchée par un défaut de fonction de la protéine transmembranaire CMG2 (*capillary morphogenesis gene 2*) réceptrice du collagène VI.
- Cette étude révèle un lien direct entre la mutation de COL6 et l'activité de CMG2 dans la régulation de l'homéostasie endosomale et lysosomale.

### Une apoptose augmentée

- Dans une deuxième étude, une équipe italienne relève également un dysfonctionnement du processus d'autophagie, cette fois dans des mégacaryocytes issus de souris dont le gène *COL6A1* a été inactivé. Malgré un stress du réticulum endoplasmique, provoquant normalement une suractivation du processus d'autophagie, cette dernière est réduite, tandis que la mort cellulaire (apoptose) est augmentée.
- Cette étude apporte une preuve supplémentaire de l'impact de COL6 sur les processus intracellulaires et du lien entre le déficit en collagène, l'accumulation de protéines mal repliées dans le réticulum endoplasmique et la régulation de l'autophagie et de l'apoptose.

[Castroflorio, E. et al. Int J Mol Sci. 2022](#) ; [Abbonante, V. et al. Autophagy. 2022](#).

### DMC liée à *ITGA7* – matrice extracellulaire

#### Cinq nouveaux patients avec une atteinte cardiaque

- La DMC liée à *ITGA7* (déficit en intégrine alpha 7) est une des plus rares formes de dystrophie musculaire congénitale ; seule une poignée de patients ont été décrits à ce jour. Une équipe internationale de chercheurs vient d'identifier cinq patients additionnels présentant des mutations du gène *ITGA7* inconnues jusqu'ici.
- Ces nouvelles mutations de l'intégrine alpha 7 ont été identifiées au sein de deux familles dont cinq membres au total étaient suivis pour une cardiopathie arythmogène et une dysfonction ventriculaire gauche apparues pour certains au cours de la quatrième décennie (37 ans). Une atteinte respiratoire a également été notée, mais à un stade plus tardif.
- Les chercheurs ont également mis au point un modèle animal de la maladie. La souris n'exprimant pas *ITGA7* présente un phénotype cardiaque comparable à la maladie humaine.
- Cette étude enrichit ainsi les connaissances sur la maladie et met en avant la nécessité de suivre l'état cardiaque de tous les patients atteints de DMC avec déficit en intégrine alpha 7.

[Bugiardini, E. et al. J Am Heart Assoc. 2022](#).

### DMC liée à *DPM3*(MEB) – dystroglycanopathie

#### *DPM3* : un nouveau gène causal de MEB

- La dolichol-phosphate mannose synthase est une enzyme de biosynthèse composée de trois sous-unités (*DPM1*, *DPM2* et *DPM3*) ; elle joue un rôle dans le processus de glycosylation de protéines. Jusqu'ici, seuls les gènes *DPM1* et *DPM2* étaient connus pour être impliqués dans le syndrome muscle-eye-brain (MEB).

*Le système endo-lysosomal est constitué d'un ensemble d'organelles intracellulaires assurant le transport, le recyclage et la dégradation de molécules dans la cellule.*

*L'apoptose est une mort cellulaire physiologique, qui se déroule de manière ordonnée en plusieurs étapes au terme desquelles l'ensemble de la cellule et de son contenu est éliminé sans que les cellules avoisinantes soient endommagées. L'apoptose est en équilibre constant avec la multiplication des cellules pour assurer le renouvellement cellulaire.*

*L'autophagie est un processus permettant à une cellule de dégrader une partie de son contenu.*

*Le stress du réticulum endoplasmique (RE) est produit par l'accumulation de protéines mal conformées dans le RE et conduit à l'activation d'une réponse adaptative, la réponse UPR (unfolded protein response). [Pallet, N. et al. Med Sci \(Paris\). 2010.](#)*

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



Un **pseudo-exon** est une séquence d'ADN qui a les caractéristiques d'un exon, mais ne fait normalement pas partie de la séquence finale de l'ARNm une fois le processus d'épissage terminé.

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'exons) en intervenant à l'étape de sa maturation (l'épissage).

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

Au cours de la formation du muscle (la myogénèse), la fusion de plusieurs myoblastes aboutit à la formation d'une cellule allongée, un myotube, qui continuera de se différencier pour devenir une fibre musculaire mature.

Le **cytosquelette** est un réseau de protéines filamenteuses qui forme l'armature de la cellule et lui donne sa forme, et possède des propriétés mécaniques variables d'une cellule à l'autre. Il se réorganise en permanence pour permettre à la cellule de se déplacer et de se diviser.

- Bien qu'un variant du gène *DPM3* ait déjà été rapporté auparavant chez un patient présentant les caractéristiques du MEB, d'autres occurrences de mutations de *DPM3* n'avaient pas encore été trouvées dans la population jusqu'à présent, et la pathogénicité du gène était donc restée hypothétique.
- Cinq personnes atteintes de MEB sont décrites dans cette étude. Elles présentent un retard du développement, un déficit intellectuel léger à sévère, une microcéphalie, des convulsions, des anomalies de la substance blanche, une faiblesse musculaire et une cardiomyopathie.
- Les investigateurs ont identifié chez eux une mutation homozygote (c.221A>G) de *DPM3* et apportent ainsi des éléments à l'appui de la possibilité du gène d'être une cause de MEB.

[Nagy, S. et al. Clin Genet. 2022.](#)

## DMC de Fukuyama (*FKTN*) – dystroglycanopathie

### Thérapie antisens : preuve de concept *in vitro*

- Certaines personnes atteintes de DMC liées à *FKTN* sont porteuses d'une mutation génétique responsable de l'inclusion anormale d'un pseudo-exon dans l'ARNm mature de la *FKTN*, produisant une protéine plus courte non fonctionnelle.
- Des chercheurs japonais ont évalué *in vitro* l'efficacité de l'utilisation d'un oligonucléotide antisens dans la correction de l'épissage de l'ARN à l'origine de la protéine *FKTN* anormale chez les personnes atteintes de DMC liée à *FKTN*.
- Les résultats de la thérapie antisens sur les fibroblastes et lymphoblastes de malades montrent un saut réussi du pseudo-exon pathogène lors de l'épissage de l'ARN et une augmentation de l'expression d'un ARNm normal. La production de protéine *FKTN* est restaurée dans les cellules et la glycosylation de l'alpha-dystroglycane, processus indispensable à la stabilité de la membrane de la fibre musculaire, est à nouveau fonctionnelle. Les oligonucléotides antisens pourraient donc représenter un traitement potentiel pour les personnes atteintes de DMC de Fukuyama dont la mutation est responsable d'un processus d'épissage anormal.

[Enkhjargal, S. et al. Hum Mol Genet. 2022.](#)

### Le mécanisme d'action du resvératrol se précise

- Le resvératrol est un activateur de l'enzyme SIRT1, protéine qui intervient dans différents processus du muscle. Un essai clinique japonais incluant des personnes atteintes de DMC de Fukuyama (mais aussi de dystrophie musculaire de Duchenne et de Becker) avait précédemment montré que la prise de resvératrol améliorait les fonctions musculaires chez des patients ; mais son mécanisme d'action était encore mal compris.
- Une autre équipe japonaise montre *in vitro* dans des myoblastes que le resvératrol promeut la réparation membranaire et provoque une accumulation d'actine (protéine participant à la formation du cytosquelette) au site de la lésion. Les chercheurs rapportent pour la première fois que SIRT1 favorise la réparation membranaire via l'activation de la cortactine, un ligand de l'actine jouant un rôle déterminant dans la stabilité du cytosquelette. Il s'agit également de la première étude qui montre l'implication de la cortactine dans le processus de réparation membranaire.

[Iwahara, N. et al. Sci Rep. 2022](#) ; [Kawamura, K. et al. Sci Rep. 2020.](#)



## DMC liée à *LARGE* – dystroglycanopathie

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

▪ Des chercheurs de l'université de l'Iowa aux États-Unis ont injecté chez 14 souris modèles de dystrophie musculaire congénitale 1D liée au gène *LARGE 1* (DMC 1D) un produit de thérapie génique délivrant une copie fonctionnelle du gène *LARGE 1*.



#### La thérapie génique

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

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

Ils ont ensuite évalué l'efficacité de cette thérapie génique sur la réparation des muscles sévèrement abîmés et l'augmentation de la durée de vie de ces souris atteintes d'une forme avancée de la maladie.

#### La force musculaire est restaurée durablement

Les résultats montrent une augmentation significative de la force de préhension des pattes avant des souris traitées, avec des contractions de longue durée plus fortes.

Les activités locomotrices sont restaurées, les souris sont notamment à nouveau capables de se dresser sur les pattes arrière. Ces améliorations sont maintenues jusqu'à la fin de vie de l'animal.

#### La durée de vie est allongée

Les souris traitées montrent un arrêt de la progression de dépôt de tissu fibreux dans le muscle, et l'alpha-dystroglycane (protéine en cause dans la DMC 1D), est désormais présente sous sa forme fonctionnelle dans les fibres musculaires. La fonction respiratoire est également améliorée avec une augmentation de la taille des fibres musculaires du diaphragme.

Enfin, la durée de vie est augmentée de plus de 40 % : tandis que seule la moitié des souris non traitées survit jusqu'à 45 semaines, la presque totalité des souris traitées vit au-delà de 65 semaines.

▪ Cette étude montre que même dans les stades avancés de dystrophie musculaire, le processus de détérioration musculaire peut être atténué, et les fonctions motrices, respiratoires et l'espérance de vie peuvent être améliorées par la thérapie génique.

[Yonekawa, T. et al. Sci Adv. 2022.](#)

## DMC liée à *TRAPPC2L* – trafic membranaire

### Deux nouveaux patients suggèrent une DMC

▪ Les TRAPPopathies sont des maladies provoquées par des mutations dans les gènes codant pour les protéines TRAPP impliquées dans le trafic membranaire. Depuis 2018, cinq personnes porteuses de mutations de *TRAPPC2L* ont été rapportées, mais leurs manifestations (encéphalopathie progressive, rhabdomyolyse...) n'ont pas permis d'affirmer leur appartenance aux DMC, notamment dû à l'absence de caractéristiques dystrophiques.

▪ Une étude française rapporte deux personnes supplémentaires atteintes d'une mutation homozygote de *TRAPPC2L*. Ces frère et sœur montraient une atteinte neurodéveloppementale et musculaire (hypotonie, retard de

*Le trafic membranaire est l'ensemble des mécanismes qui permettent 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).*



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

développement, mouvements stéréotypés...) dès les premiers mois suivant la naissance ainsi qu'une hyperCKémie persistante, mais sans dommages musculaires caractéristiques apparents sur les biopsies musculaires.

▪ Bien qu'un phénotype dystrophique soit la signature des dystrophies musculaires, il n'est pas toujours présent aux stades précoces de la maladie. La description de ces deux patients additionnels, couplée à l'interaction connue entre les protéines TRAPPC2L et TRAPPC11 (en cause dans les dystrophies musculaires), suggère que le syndrome *TRAPPC2L* pourrait appartenir au spectre des dystrophies musculaires congénitales.

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



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

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