



DOSSIER

Thérapies innovantes: À L'ATTAQUE DES DYSTROPHIES DES CEINTURES

27 gènes impliqués dans 29 maladies différentes : les dystrophies musculaires des ceintures représentent de nombreux défis pour les médecins et les chercheurs. Nombreux, mais pas insurmontables. Pour preuves : le diagnostic s'améliore, les symptômes sont mieux cernés, la prise en charge médicale s'affine, tout comme la classification même de ces pathologies. Enfin, des traitements innovants sont actuellement à l'essai chez les malades. Et d'autres sont en ligne de mire. Pas de doute, une véritable bataille s'est engagée au niveau mondial, une dynamique à laquelle contribuent largement des équipes françaises, dont celles de Généthon.

Françoise Dupuy-Maury



Quoi de neuf pour LES MALADES ?

Diagnostic génétique plus rapide, plus exhaustif, changement de classification, évolutions dans la prise en charge, etc. Tour d'horizon de ces nouveautés qui changent le quotidien des malades, avec Jon Andoni Urtizbera, médecin spécialiste de ces pathologies.



© AFM-Téléthon/Thomas Lang



Interview

Jon Andoni Urtizbera est médecin de médecine physique et de réadaptation à l'hôpital Marin d'Hendaye, responsable de l'école d'été de Myologie de l'Institut de Myologie, chargé de mission auprès de la filière de santé maladies rares Filmemus.

Le diagnostic génétique des dystrophies musculaires des ceintures s'est-il amélioré ces dernières années ?

JON ANDONI URTIZBEREA : Il a considérablement évolué grâce au séquençage dit de nouvelle génération [NGS, pour next generation sequencing], qui permet de rechercher des anomalies génétiques cent fois plus vite qu'avant, avec une fiabilité plus grande et un coût moindre. En France, quand les symptômes et les signes présentés par un malade évoquent une dystrophie musculaire des ceintures, les généticiens peuvent désormais « scruter » 40 à 50 gènes déjà connus ou soupçonnés d'être impliqués dans ces maladies. En jargon NGS, on parle d'un panel de gènes. Et si ce crible ne suffit pas, ils peuvent l'étendre à d'autres gènes proches. L'inventaire complet des gènes des dystrophies musculaires des ceintures n'est pas encore établi et on estime à 30 % le nombre de malades pour lesquels le NGS est encore en échec. Mais le diagnostic génétique s'améliorera encore lorsque le criblage de l'ensemble de l'exome [c'est-à-dire le criblage de tous les bouts codants de l'ADN, ndlr] sera fait en routine.

Pourquoi une nouvelle classification a-t-elle été établie en 2018 ?

J. A. U. : Jusque-là, on utilisait la nomenclature adoptée en 1995 lors d'une réunion d'experts de l'ENMC¹: LGMD, l'acronyme de « limb-girdle muscular dystrophy », suivi du chiffre 1 pour un mode de transmission do-

minant ou du chiffre 2 s'il est récessif, puis d'une lettre attribuée au fur et à mesure des découvertes. Cette numérotation a atteint ses limites, notamment pour les formes récessives où on est arrivé à 2Z, d'où la nécessité de revoir cette classification. Les LGMD dominantes prennent désormais un suffixe « D », les récessives un suffixe « R », suivi dans les deux cas d'un numéro et du gène muté. Par exemple, les calpainopathies récessives, ex-LGMD 2A, s'appellent maintenant « LGMD R1 liée à la calpaïne 3 ». Cette révision s'est accompagnée d'une mise à jour des critères diagnostiques qui a permis de remettre du sens et de l'ordre dans ce qui était devenu au fil du temps une espèce de fourre-tout. Ainsi, la LGMD 1A, la LGMD 1E et bien d'autres ont été reclassées dans d'autres groupes de myopathies. Inversement, la myopathie de Bethlem et celle liée à la mérosine rejoignent la grande famille des LGMD. Cette nouvelle classification est plus fidèle à la réalité clinique et plus facile d'accès pour les praticiens de terrain.

La prise en charge a-t-elle aussi évolué ?

J. A. U. : Oui, pas de manière révolutionnaire certes, mais mieux on connaît les maladies, plus la prise en charge est adaptée. Ainsi, même si les atteintes cardiaques sont relativement rares dans ces maladies, elles peuvent être présentes dans la LGMD liée à FKRP, certaines sarcoglycanopathies et titinopathies. Ces malades doivent donc béné-



REPÈRES

Myopathies

ou dystrophies musculaires des ceintures

- Groupe de maladies génétiques hétérogènes (27 gènes connus à ce jour)
- Caractérisées par un déficit et une atrophie des muscles du bassin (ceinture pelvienne) et des épaules (ceinture scapulaire)
- Atteintes très variables, de la simple fatigabilité à des formes entraînant la perte de la marche avec ou sans complications cardiaques et/ou respiratoires



LES NOUVEAUX NOMS DES LGMD SELON LA CLASSIFICATION REVUE EN 2018

Matrice extracellulaire

- Ex-myopathie de Bethlem récessive → LGMD R21 liée au collagène 6
- Ex-myopathie de Bethlem dominante → LGMD D5 liée au collagène 6
- LGMD R23 liée à la laminine-alpha 2 (mérosine)

Sarcolemme

- Ex-LGMD 1F → LGMD D2 liée à la transportine 3 (TNPO3)
- Ex-LGMD 2B → LGMD R2 liée à la dysferline
- Ex-LGMD 2C → LGMD R5 liée au gamma-sarcoglycane
- Ex-LGMD 2D → LGMD R3 liée à l'alpha-sarcoglycane
- Ex-LGMD 2E → LGMD R4 liée au bêta-sarcoglycane
- Ex-LGMD 2F → LGMD R6 liée au delta-sarcoglycane
- Ex-LGMD 2L → LGMD R12 liée à l'anoctamine 5
- Ex-LGMD 2P → LGMD R16 liée à l'alpha-dystroglycane
- Ex-LGMD 2S → LGMD R18 liée à TRAPPC1

Cytoplasme

- Ex-LGMD 2H → LGMD R8 liée à TRIM 32
- Ex-LGMD 2I → LGMD R9 liée à FKRP
- Ex-LGMD 2K → LGMD R11 liée à POMT1
- Ex-LGMD 2M → LGMD R13 liée à la fukutine
- Ex-LGMD 2N → LGMD R14 liée à POMT2
- Ex-LGMD 2O → LGMD R15 liée à POMGNT1
- Ex-LGMD 2Q → LGMD R17 liée à la plectine
- Ex-LGMD 2T → LGMD R19 liée à GMPPB
- Ex-LGMD 2U → LGMD R20 liée à ISPD
- Ex-LGMD 2Z → LGMD R21 liée à POGLUT1
- LGMD R24 liée à POMGNT2

Noyau

- Ex-LGMD 1G → LGMD D3 liée à HNRPDL

Myofibrilles

- Ex-LGMD 1E → LGMD D1 liée à DNAJB6
- Ex-LGMD 1I → LGMD D4 liée à la calpaïne 3
- Ex-LGMD 2A → LGMD R1 liée à la calpaïne 3
- Ex-LGMD 2G → LGMD R7 liée à la téléthonine
- Ex-LGMD 2J → LGMD R10 liée à la titine

Pour info: LGMD D... → transmission dominante
LGMD R... → transmission récessive



ficier d'un suivi cardiaque rapproché, et le cas échéant de traitements spécifiques. Par ailleurs, la kinésithérapie reste la clé de voûte de la prise en charge et doit être la plus précoce possible, surtout quand les rétractions sont au premier plan. On insiste aussi de plus en plus sur l'effet bénéfique de certains programmes individualisés de réentraînement à l'effort. Sans compter les nombreuses pistes thérapeutiques en préparation dans les laboratoires de recherche.

Qu'en est-il des registres de malades pour les identifier en prévision des essais cliniques?

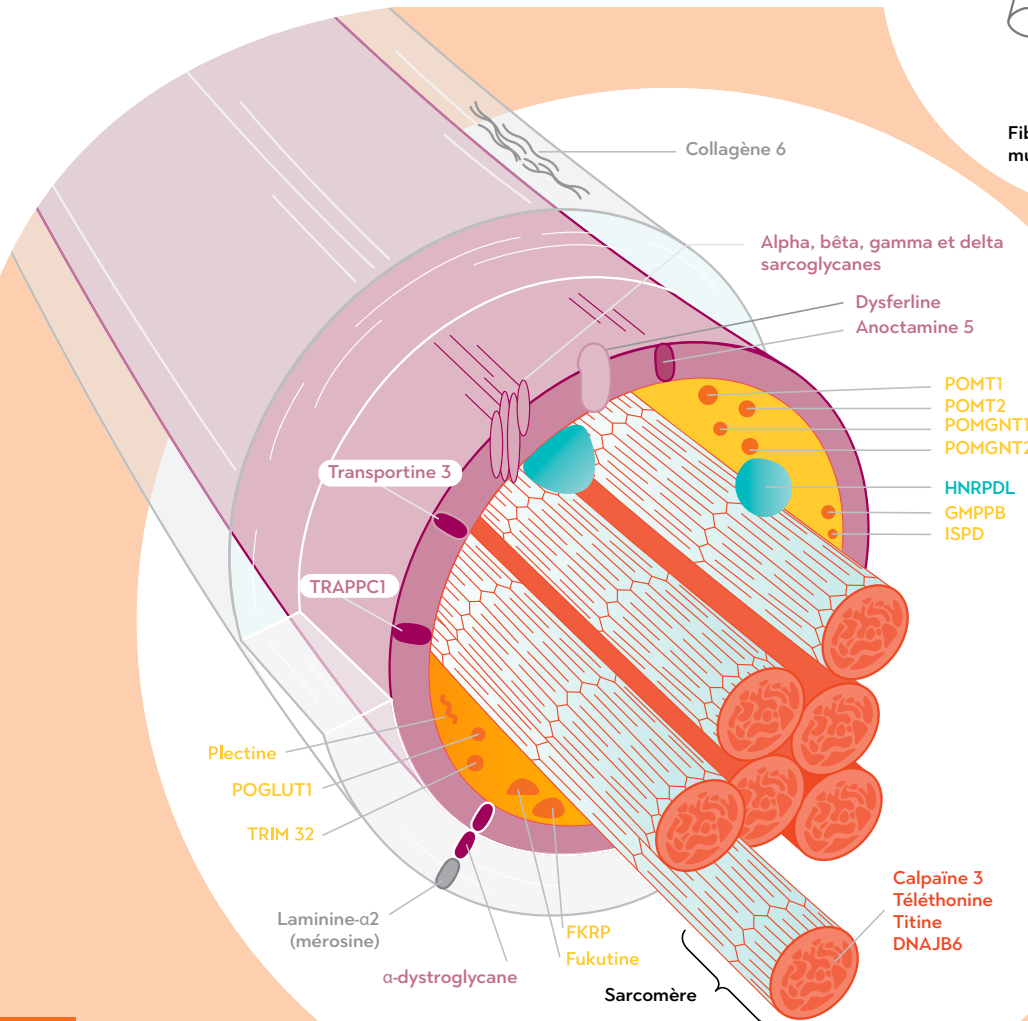
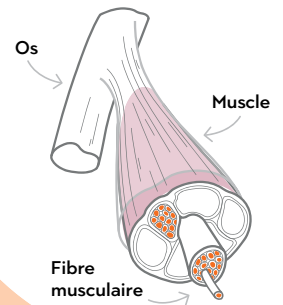
J. A. U.: C'est là où le bât blesse. Il existe bien 12 registres internationaux² qui pâtissent d'un défaut de coordination. Je dirais que ceux concernant la FKRP³ et les dysferlinopathies⁴ sont les plus avancés. L'idée d'un registre couvrant l'ensemble des LGMD semble à nouveau à l'ordre du jour, mais à titre personnel, j'ai quelques doutes quant à sa mise en œuvre rapide, notamment en raison des lois sur la gestion des données personnelles, qui sont variables selon les pays. ●

1. European Neuromuscular Centre: organisation visant à faciliter la communication entre les médecins et les chercheurs du monde entier autour de toutes les problématiques des maladies neuromusculaires (diagnostic, prise en charge, traitements, etc.)
2. <http://lgmd.blogs.afm-telathon.fr/archive/2018/07/04/registres-internationaux-lgmd.html>
3. <https://www.fkrp-registry.org/index.en.html>
4. <https://dysferlinregistry.jain-foundation.org>




Principales protéines impliquées dans les myopathies des ceintures

Selon la nouvelle classification



LÉGENDE

- Matrice extracellulaire
- Sarcolemme
- Noyau
- Myofibrilles
- Cytoplasme





GÉNÉTHON

Objectif : essais cliniques !

Depuis qu'un chemin semble se dessiner pour traiter toute la masse musculaire, les projets de thérapie génique de Généthon pour les dystrophies musculaires des ceintures sont passés à la vitesse supérieure. Plusieurs essais cliniques sont en préparation.

Dans les dystrophies musculaires des ceintures, les recherches menées par Généthon sous la coordination d'Isabelle Richard ont tout d'abord porté sur les connaissances génétiques puis sur l'intérêt de la thérapie génique pour ces maladies. Entre-temps, les essais en cours dans l'amyotrophie spinale et la myopathie myotubulaire ont montré qu'il était possible, dans ces situations, de traiter l'ensemble de la masse musculaire. Le laboratoire de l'AFM-Téléthon s'est donc attaqué à la mise au point d'essais cliniques dans différentes LGMD, les équipes scientifiques travaillant en étroite collaboration avec le département développement clinique dirigé par Géraldine Honnet.

Un essai ciblant FKRP

Le projet le plus avancé à ce jour est une thérapie génique de la dystrophie musculaire des ceintures liée à FKRP (LGMD R9). Il s'agit d'apporter le gène FKRP normal grâce à un vecteur viral de type AAV, à tous les muscles des malades, par voie systémique.

Les chercheurs ont apporté la preuve de principe de cette approche chez des souris modèles porteuses de la mutation la plus fréquente rencontrée chez les patients. Cependant, comme ces souris étaient « peu malades », un modèle plus sévèrement atteint a ensuite été développé par Généthon, en collaboration avec le Royal Veterinary College à Londres. Ce modèle a permis de confirmer le bénéfice du traitement et d'éta-



blir la dose efficace et sûre pour les malades. Généthon a aussi mis au point le procédé de production du traitement qui est en cours de transfert à YposKesi, la plateforme industrielle créée par l'AFM-Téléthon et Bpifrance, en vue de la production des lots pour les essais cliniques. Les études réglementaires de toxicologie vont également démarrer en parallèle. À l'issue de ces étapes, Généthon demandera aux autorités réglementaires l'autorisation de lancer l'essai clinique. Par ailleurs, Isabelle Richard a organisé,

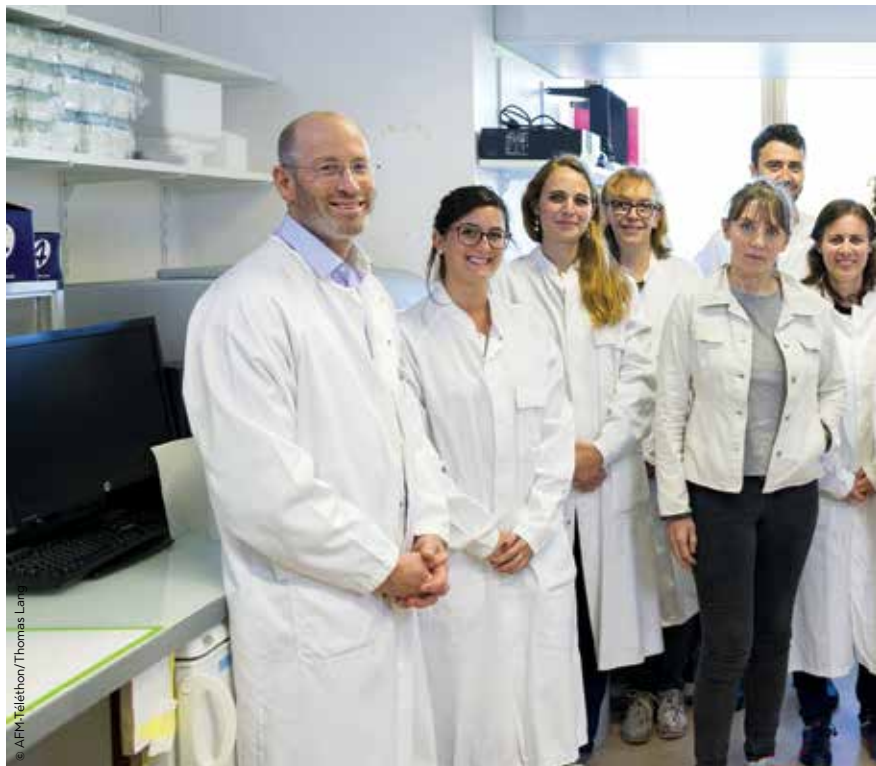


▶ en 2016, un atelier sous l'égide de l'ENMC¹ avec une vingtaine de médecins, chercheurs et représentants associatifs, venus du monde entier, afin de préparer un essai clinique. Les discussions ont mis en lumière la nécessité de bien connaître l'évolution de la maladie. Une étude d'histoire naturelle va donc être lancée en collaboration avec l'Institut de Myologie ainsi que des centres danois, allemand et britannique.

D'autres formes de LGMD aussi dans le viseur

Les projets de thérapie génique dans la gamma-sarcoglycanopathie (LGMD R5) et les calpaïnopathies (LGMD R1) sont également assez avancés. À nouveau, il s'agit d'apporter le gène normal aux muscles. Pour la gamma-sarcoglycanopathie, un premier essai clinique a été mené entre 2006 et 2012 par Serge Herson et Olivier Benveniste à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris sous l'égide de Généthron. L'injection du traitement dans une petite partie d'un muscle de l'avant-bras n'a pas déclenché d'effets indésirables, et la protéine s'est exprimée avec la dose la plus forte. Un succès donc, mais pour traiter toute la masse musculaire, les chercheurs ont dû retourner à la paillasse. Ils ont amélioré le vecteur et évalué la dose optimale du traitement chez des modèles murins. Il reste maintenant à passer les mêmes étapes que celles du projet FKRP – production, toxicologie, etc. – en vue d'une administration par voie systémique. Concernant les calpaïnopathies, les chercheurs ont déjà développé des vecteurs qui expriment le gène normal de la calpaïne 3 dans les muscles squelettiques, mais pas dans le cœur, où de précédentes études menées par Généthron ont montré qu'il était toxique. Une vérification de l'absence d'effet délétère a été faite dans des modèles murins et chez des animaux de grande taille. Prochaine étape : établir la dose optimale et suivre le parcours qui mènera à un essai clinique. Enfin, pour ces deux maladies, comme pour le projet FKRP, des colloques rassemblant des cliniciens et chercheurs ont été organisés² afin d'identifier les éléments manquants, notamment l'histoire naturelle et les caractéristiques marquantes des maladies, pour réaliser un essai clinique.

La preuve de principe d'une thérapie génique a aussi été apportée pour les dysferlinopathies (LGMD R2). Un essai clinique est donc envisagé, mais à plus long terme. La démarche est



© AFM Téléthon/Thomas Lant



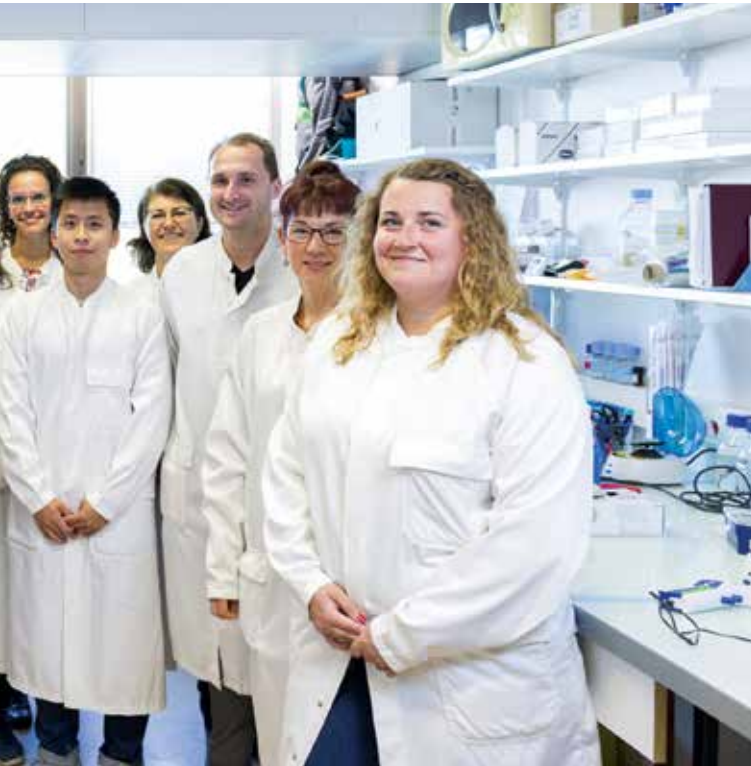
DÉFINITION

VOIE SYSTÉMIQUE

L'administration d'un médicament par voie systémique permet sa diffusion à tout l'organisme, via la circulation sanguine. C'est le cas par exemple des injections intraveineuses ou sous-cutanées.

similaire à celle des autres projets de Généthron, mais à une différence de taille près. Le gène de la dysferline est trop grand pour entrer dans un vecteur AAV. La solution de Généthron : couper le gène en deux et introduire chaque morceau dans un vecteur. Injectés en même temps à des modèles murins, ces bouts du gène se sont assemblés et ont produit une protéine fonctionnelle. Les chercheurs ont ensuite établi la dose susceptible d'être efficace chez les malades. Toutefois, utiliser deux vecteurs chez les malades complique la mise au point d'un essai clinique.

Pour l'alpha-sarcoglycanopathie (LGMD R3), l'avancement du projet de thérapie génique est sensiblement le même que pour la gamma-sarcoglycanopathie. En parallèle, les chercheurs de Généthron ont identifié un mécanisme susceptible d'être corrigé par un traitement pharmacologique. La majorité des mutations dans l'alpha-sarcoglycane changent juste une toute petite partie de la protéine. Elle reste donc fonctionnelle, mais étant reconnue comme anormale, elle est éliminée par le contrôle qualité de la cellule. Les chercheurs d'Évry ont démontré qu'il est possible d'éviter cette dégradation grâce à des



molécules. D'où les recherches menées actuellement pour en identifier une qui pourrait être utilisée chez l'Homme. Généthon et une équipe italienne ont d'ores et déjà montré que des molécules actuellement à l'essai dans la mucoviscidose pourraient aussi sauvegarder l'alpha-sarcoglycane mutée.

Par ailleurs, Généthon et I-STEM ont lancé un criblage pour identifier d'autres molécules potentiellement thérapeutiques, de préférence déjà utilisées chez l'Homme. Les premiers résultats sont encourageants, mais les molécules identifiées doivent maintenant faire leurs preuves chez des modèles animaux. Cette approche pharmacologique, qui mobilise deux laboratoires de l'AFM-Téléthon, est aujourd'hui mise à profit pour d'autres dystrophies musculaires des ceintures. L'objectif: multiplier les chances de voir aboutir des traitements. •

1. 216th ENMC international workshop: Clinical readiness in FKRP related myopathies January 15-17, 2016 Naarden, The Netherlands, *Neuromuscular Disorders*, octobre 2016; 26 (10): 717-724
2. 233rd ENMC International Workshop: Clinical Trial Readiness for Calpainopathies, Naarden, The Netherlands, 15-17 September 2017, *Neuromuscul Disorders*, juin 2018; 28 (6): 540-549



Deux questions à

Isabelle Richard,

responsable de l'équipe dystrophies musculaires des ceintures à Généthon

Quels sont les défis scientifiques à relever pour la réussite des futurs essais ?

Le premier d'entre eux est de trouver les caractéristiques qui permettront de valider une efficacité thérapeutique. C'est indispensable, mais assez compliqué dans le cas de ces pathologies qui, en majorité, évoluent lentement [*d'un point de vue scientifique, ndlr*]. Il faut donc trouver le critère le plus pertinent qui permettra de conclure pendant le temps [*relativement court, ndlr*] de l'essai, au bénéfice d'une thérapie. Il existe donc un effort important pour établir l'histoire naturelle de ces maladies, indispensable pour évaluer les thérapies d'aujourd'hui et celles à venir.

Et que faudra-t-il pour passer concrètement aux essais cliniques ?

Il s'agira d'identifier les malades susceptibles de participer et savoir où ils sont. D'où l'importance des registres de malades. Enfin, la question des financements est aussi à considérer.

Portrait

Isabelle Richard étudie les dystrophies musculaires des ceintures depuis la création de Généthon. Dès 1991, elle mène des recherches sur le chromosome 15 et sur l'identification de gènes impliqués dans ces myopathies en collaboration avec le Centre d'étude du polymorphisme humain (CEPH). En 1995, dans le cadre d'une collaboration internationale, elle identifie le gène de la calpaïne 3, dont les mutations sont à l'origine de la LGMD R2. Aujourd'hui, elle dirige l'équipe de Généthon dédiée à ces pathologies, qu'il s'agisse d'en connaître mieux la génétique et les mécanismes physiopathologiques ou de développer des traitements innovants.



Tour du monde des essais cliniques & études d'histoire naturelle

EN COURS

Des traitements expérimentaux commencent à aboutir à des essais chez les malades. Certes, ils sont encore peu nombreux, mais la dynamique est enclenchée et d'autres devraient voir le jour sous peu. Ils s'accompagnent d'études observationnelles pour établir l'histoire naturelle de ces maladies, indispensables pour évaluer l'efficacité des thérapies.

ESSAIS CLINIQUES



Thérapie génique dans la **bêta-sarcoglycanopathie**

PROMOTEUR: Nationwide Children's Hospital à Columbus (États-Unis), en collaboration avec Myonex Therapeutics

TRAITEMENT: cette thérapie génique (scAAVrh74.MHCK7.hSGCB) consiste à apporter le gène normal du bêta-sarcoglycane grâce à un vecteur

ADMINISTRATION: une seule injection par intraveineuse

DOSE: 2 doses sont évaluées, la seconde par rapport à un placebo

NOMBRE DE PARTICIPANTS: 9 malades

ÂGE: de 4 à 15 ans

LIEU: États-Unis

SUIVI: 3 ans

OBJECTIF PRINCIPAL: sécurité du traitement

OBJECTIFS SECONDAIRES: évolution du temps mis pour parcourir 100 mètres en marchant ou en courant. Niveau d'expression de la protéine dans les muscles

FIN PRÉVUE: décembre 2020

PF 06252616 dans la **LGMD R9** liée à **FKRP**

PROMOTEUR: Kathryn Wagner du Hugo W. Moser Research Institute, chez Kennedy Krieger, Inc. (États-Unis), en collaboration avec Pfizer

TRAITEMENT: cet anticorps monoclonal bloque la myostatine, une protéine qui limite naturellement la croissance des muscles

ADMINISTRATION: une injection en intraveineuse toutes les quatre semaines pendant 8 mois

DOSE: 3 doses sont évaluées

NOMBRE DE PARTICIPANTS: 19 malades ambulants

ÂGE: adultes

LIEU: États-Unis

SUIVI: 2 ans

OBJECTIF PRINCIPAL: identification de la dose maximale sans effets secondaires

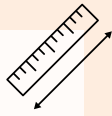
OBJECTIFS SECONDAIRES: évolution du temps mis pour parcourir 10 mètres en marchant ou en courant. Pharmacocinétique du produit, c'est-à-dire son devenir dans l'organisme

FIN PRÉVUE: décembre 2018, mais essai toujours en cours (recrutement terminé)





ÉTUDES D'HISTOIRE NATURELLE



Étude observationnelle dans la **bêta- sarcoglycanopathie**

PROMOTEUR : Nationwide Children's Hospital à Columbus (États-Unis), en collaboration avec Myonex Therapeutics
NOMBRE DE PARTICIPANTS : 25 malades
ÂGE : de 3 à 15 ans
LIEU : États-Unis
SUIVI : 2 ans
FIN PRÉVUE : mars 2020

Étude observationnelle dans **les dysferlinopathies (Jain COS)**

PROMOTEUR : Newcastle-upon-Tyne Hospitals NHS Trust, en collaboration avec la Jain Foundation
NOMBRE DE PARTICIPANTS : 150 malades
ÂGE : à partir de 10 ans
LIEU : France (CHU La Timone à Marseille et l'Institut de Myologie à Paris), Allemagne, Australie, Espagne, États-Unis, Grande-Bretagne, Italie, Japon
SUIVI : 3 ans
FIN : mars 2018

Étude observationnelle dans **les calpaïnopathies et la bêta- sarcoglycanopathie**

PROMOTEUR : Nationwide Children's Hospital à Columbus (États-Unis)
NOMBRE DE PARTICIPANTS : 100 malades
ÂGE : enfants et adultes
LIEU : États-Unis
SUIVI : 6 mois
FIN PRÉVUE : janvier 2020



REPÈRES

Étude d'histoire naturelle

Étude permettant de suivre la maladie et son évolution chez des personnes atteintes, pour mieux la caractériser. Dans les maladies neuromusculaires, ces études « d'histoire naturelle », aussi appelées études observationnelles, donnent des points de repère cliniques et biologiques pour interpréter les résultats des essais cliniques et améliorer la prise en charge. Elles sont dites « non interventionnelles » car sans incidence sur la prise en charge médicale des participants.

© AFM-Téléthon/Thomas Lang

Un Groupe d'intérêt dédié à l'AFM-Téléthon

Créé en 2018, ce groupe réunit 17 membres, tous concernés par une dystrophie des ceintures (voir VLM n°185, p. 32).

Pour les contacter :

– par téléphone au **01 64 57 41 59** (permanence téléphonique le mercredi de 10 h à 18 h et le jeudi de 14 h à 19 h)

– par e-mail : groupeIgmmd@afm-telethon.fr

Pour rester informé :

– un blog : <http://Igmmd.blogs.afm-telethon.fr>

– une page Facebook : <https://www.facebook.com/pg/GILGMD>

