



Avancées 2025 dans les dystrophies musculaires congénitales



Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2025, présente une sélection des actualités de la recherche de ces 12 derniers mois concernant les dystrophies musculaires congénitales : essais ou études cliniques en cours, publications scientifiques et médicales...





Sommaire

Rédaction

■ Emmanuel Maxime, Myoinfo,
Département d'information sur
les maladies neuromusculaires
de l'AFM-Téléthon, Évry
myoinfo@afm-telethon.fr

Validation

■ Dr. Valérie Allamand, Centre
de Recherche en Myologie,
Sorbonne Université, Inserm,
UMRS 974, Institut de
Myologie, Hôpital Pitié-
Salpêtrière, Paris
■ Nathalie Loux,
Direction des Opérations et de
l'Innovation Scientifiques de
l'AFM-Téléthon, Évry

Les dystrophies musculaires congénitales.....	4
4 faits marquants de ces 12 derniers mois	6
DMC-LAMA2 : démarrage d'une étude française d'histoire naturelle.....	6
DMC-COL6 : une autre piste de repositionnement thérapeutique	6
DMC-LAMA2 : un essai clinique dans un futur proche ?.....	6
DMC-LMNA : la nutraceutique fait son entrée.....	6
Des rendez-vous médico-scientifiques dans les DMC.....	7
Journée française d'information sur les DMC.....	7
Réunion du réseau français des pathologies de l'enveloppe nucléaire.....	7
Cinquième rencontre internationale sur les laminopathies.....	7
Troisième édition de la Conférence internationale sur les DMC-LAMA2.....	7
Atelier ENMC dans les mérosinopathies.....	8
Première journée de sensibilisation aux myopathies liées à COL6	8
Essais cliniques	9
Résultats définitifs de l'omigapil	9
Registres de patients atteints de DMC	10
Registre CMDIR.....	10
Global FKRP Registry	11
Registre REMUDY.....	11
OPALE : l'observatoire des laminopathies et émerinopathies.....	11
Global Registry for COL6-related dystrophies.....	12
Registre SWISS-Reg-NMD	12
Études observationnelles.....	14
Études cliniques dans plusieurs DMC	14
Critères d'évaluations dans les DMC liées à <i>SEPN1</i> et <i>LAMA2</i>	14
Caractérisation clinique des dystroglycanopathies.....	14
DMC liée à <i>COL6</i> – matrice extracellulaire	15
Étude du phénotype d'un des variants les plus fréquents.....	15
Mieux comprendre la maladie dans la population chinoise	15
DMC liée à <i>LAMA2</i> – matrice extracellulaire.....	16
Une nouvelle étude d'histoire naturelle en France	16
Une étude d'histoire naturelle aux États-Unis.....	17
Suivi des patients en Espagne	17
Mieux comprendre les débuts de la maladie	17
Caractéristiques des patients suisses.....	18
Mutations génétiques chez des patients russes	18
Quelle corrélation entre l'âge et l'état de santé ?	19
DMC liée à <i>FKTN</i> – dystroglycanopathie	20
Les prostaglandines jouent-elles un rôle dans la maladie ?	20
DMC liée à <i>LMNA</i> – enveloppe nucléaire	20
Modulateurs d'expression clinique des laminopathies	20
DMC liée à <i>CHKB</i> – cytosol	21
Comment traiter les signes cutanés ?	21
DMC liée à <i>HMGCS1</i> – cytosol.....	21
Un nouveau gène responsable du syndrome de la colonne raide	21
Recherche fondamentale et préclinique.....	22
Qu'est-ce que la recherche fondamentale et préclinique ?.....	22
DMC liée à <i>COL6</i> – matrice extracellulaire	22



Le salbutamol est efficace chez la souris.....	22
CRISPR : l'édition génomique confirme sa pertinence.....	23
DMC liée à <i>LAMA2</i> – matrice extracellulaire.....	23
MDL-101 : les étapes précliniques progressent	23
Thérapie génique : peut-on atteindre les cellules au sein du muscle ?.....	25
DMC liée à <i>LMNA</i> – enveloppe nucléaire.....	25
La piste du nutraceutique.....	25





Les dystrophies musculaires congénitales

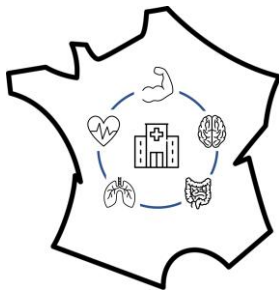
DMC

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

Principaux symptômes

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

Traitements



- **Traiter les différents symptômes** avec une prise en charge de manière multidisciplinaire et/ou **prévenir les conséquences** (respiratoires, orthopédiques, digestives, autres) du déficit musculaire.
- **Améliorer la qualité de vie.**

Diagnostic

Diagnostic clinique



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



Diagnostic génétique

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

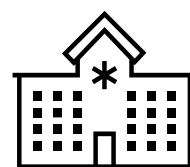
En chiffres



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



102 articles scientifiques publiés entre juin 2024 et mai 2025 (PubMed)



12 études cliniques dont **3** en France (ClinicalTrials.gov au 31/05/25)



À quoi sont-elles dues ?

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

DMC liées à des anomalies de la matrice extracellulaire

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

DMC liées à des anomalies du trafic membranaire

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

DMC liées à des anomalies de l'enveloppe nucléaire

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

Alpha-dystroglycanopathies

DMC de Fukuyama	FKTN
DMC 1B	Gène encore inconnu
DMC 1C	FKRP
DMC 1D	LARGE1
Syndrome muscle-œil-cerveau (MEB)	B3GALNT2; B4GAT1; CRPPA; DAG1; DPM1; DPM2; DPM3; FKRP; FKTN; GMPPB; ISPD; LARGE1; POMK; POMT1; POMT2; POMGnT1; POMGnT2; TMEM5 (RXYL1)
Syndrome de Walker-Warburg (WWS)	B3GALNT2; B4GAT1; CRPPA; DAG1; DPM1; DPM2; FKRP; FKTN; GMPPB; ISPD; LARGE1; POMK; POMT1; POMT2; POMGnT1; POMGnT2; TMEM5 (RXYL1)

DMC liées à des anomalies des protéines du réticulum endoplasmique

DMC liée à SEPN1 (syndrome de la colonne raide)	SELENON (SEPN1)
---	-----------------

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

DMC mégaconiale	CHKB
DMC liée à INPP5K	INPP5K
DMC liée à GGPS1	GGPS1
DMC liée à HMGCS1 (syndrome de la colonne raide)	HMGCS1

Pour en savoir plus sur les DMC



www.afm-telathon.fr/fr/fiches-maladies/dystrophies-musculaires-congenitales
www.afm-telathon.fr/Repères : Un Repère « Ma Maladie » consacré à la DMC



4

Faits marquants de ces 12 derniers mois

**DMC-LAMA2 : démarrage d'une étude française d'histoire naturelle**

- Financée par l'AFM-Téléthon, et coconstruite avec l'association LAMA2 France ainsi que des cliniciens du réseau Filmemus et des chercheurs de l'Institut de Myologie, la première étude prospective française pour les enfants atteints de DMC liée à LAMA2 a débuté en fin d'année 2024. Cette grande coopération nationale à laquelle participent quatre centres investigateurs (à Garches, Lyon, Montpellier et Paris) vise à mieux comprendre l'évolution de la maladie dans cette population pédiatrique et à contribuer à l'avancée des recherches thérapeutiques.

**DMC-COL6 : une autre piste de repositionnement thérapeutique**

- Tandis que la faisabilité de l'édition génomique dans la DMC de type Ullrich se confirme cette année dans un modèle cellulaire, des chercheurs italiens ont démontré pour la première fois dans une souris modèle de la même maladie l'efficacité du salbutamol, un médicament déjà approuvé en France dans d'autres indications : il augmente la masse musculaire des animaux permettant ainsi une meilleure régénération du muscle, et une augmentation de la force.

**DMC-LAMA2 : un essai clinique dans un futur proche ?**

- Le laboratoire *Modalis Therapeutics*, dont les recherches portent sur la compensation de l'absence de la protéine LAMA2 par la surexpression du gène *LAMA1* par édition génique, a annoncé cette année préparer la constitution d'un dossier de demande d'essai clinique, et les étapes nécessaires pour évaluer leur candidat-médicament chez l'homme.
- En attendant, les développements d'autres approches thérapeutiques visant à combler le déficit en LAMA2 se poursuivent, notamment avec l'élaboration d'une protéine recombinante de substitution (par le laboratoire *Sarcomatrix*), ou la conception d'une protéine de liaison (par *Seal Therapeutics*).

**DMC-LMNA : la nutraceutique fait son entrée**

- Les substances dérivées de produits alimentaires ont déjà montré des effets bénéfiques chez des modèles animaux de plusieurs maladies neuromusculaires, comme les collagénopathies. Les laminopathies font désormais également partie de cette liste depuis cette année, avec la démonstration par des chercheurs taïwanais d'effets positifs de la carnitine et de la créatine chez le poisson-zèbre modèle de DMC liée à LMNA.



Des rendez-vous médico-scientifiques dans les DMC

Journée française d'information sur les DMC

Le 29 mars 2025 à Évry a eu lieu la **Journée d'information dédiée aux personnes concernées par une dystrophie musculaire congénitale**. Organisée par l'AFM-Téléthon, elle a permis aux malades atteints de DMC et à leur famille de rencontrer des experts scientifiques et médicaux pour mieux comprendre leur maladie et sa prise en charge. Les Drs Susana Quijano-Roy, Tanya Stojkovic, Ana Ferreiro, Marion Masingue, Valérie Allamand et Gisèle Bonne ont ainsi abordé différents thèmes comme le suivi médical et les développements thérapeutiques lors de la plénière. Des ateliers thématiques sur la problématique de la transition enfant-adulte ou la prise en charge de la douleur ont également eu lieu. Ce rassemblement visait également à initier la formation d'un nouveau Groupe d'Intérêt DMC de l'AFM-Téléthon pour agir, entre autres, en direction des malades et de leur famille en leur apportant un soutien et en partageant les expériences. Le groupe mènera aussi des actions dans le domaine médico-scientifique en créant du lien entre malades, médecins et chercheurs.

Réunion du réseau français des pathologies de l'enveloppe nucléaire

La **23^e réunion annuelle** du réseau français « Dystrophie Musculaire d'Emery-Dreifuss et autres pathologies de l'enveloppe nucléaire » s'est tenue le vendredi 15 novembre 2024, en présentiel (Institut de Myologie, Paris) et par visioconférence. Cette journée a été l'occasion d'aborder divers aspects cliniques et fondamentaux sur les laminopathies. Un point plus spécifique sur les études cliniques en cours issues de l'analyse des données de l'observatoire OPALE a notamment été présenté par le Dr Karim Wahbi, cardiologue et chercheur à l'Institut de Myologie.

 www.institut-myologie.org/wp-content/uploads/2024/10/Programme-23-reunion-reseau-EDMD.pdf

Cinquième rencontre internationale sur les laminopathies

Elle s'est déroulée du 21 au 23 mai 2025 à Paris et a rassemblé environ 160 participants. Cet événement, financé en partie par l'AFM-Téléthon, mobilise cardiologues, neurologues, pédiatres, généticiens, chercheurs... pour promouvoir les collaborations internationales et améliorer les connaissances scientifiques, le diagnostic et la prise en charge des laminopathies.

 www.laminopathies.net

Troisième édition de la Conférence internationale sur les DMC-LAMA2



Flashback

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

Un des résultats tangibles de cette deuxième conférence a été la création des « **LAMA2-CMD consortium meetings** », des réunions mensuelles rassemblant les parties prenantes des DMC afin de faire avancer les collaborations scientifiques et la recherche dans ce groupe de maladies.

L'EJP-RD (European Joint Programme on Rare Diseases) est un projet qui s'est terminé en août 2024. Il visait 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 rassemblait plus de 130 institutions qui collaboraient à travers plus de 35 pays.



- Après le succès des deux premières moutures, la **troisième conférence internationale sur les DMC liées à LAMA2**, organisée en partenariat par les associations *Voor Sara* et LAMA2 Europe, se déroulera en mars 2026 en Turquie. L'évènement de trois jours rassemblera cliniciens, scientifiques et patients pour partager leurs expériences et discuter des dernières avancées de la recherche dans les mérosinopathies.

 www.lama2.com/news/get-ready-for-the-3rd-international-lama2-cmd-conference-and-we-need-your-help/

Atelier ENMC dans les mérosinopathies

- Un **atelier de travail pour établir des recommandations dans les mérosinopathies**, organisé par l'*European Neuromuscular Centre* (ENMC) en partenariat avec les associations *CureCMD*, *Voor Sara* et la *Muscular Dystrophy Association* (MDA) s'est déroulé à Hoofddorp (Pays-Bas) du 17 au 19 janvier 2025. L'objectif de cette édition était de poser les premières pierres d'un projet de publication de recommandations de prise en charge médicale spécifiques, à terme, à chaque forme de DMC.

Les participants, composés de professionnels de santé experts des dystrophies musculaires congénitales (Reghan Foley, Lindsay Alfano, Carsten Bönnemann, Susana Quijano-Roy, Nicol Voermans...) et de membres des associations de patients organisatrices, ont entamé ce travail considérable dans les mérosinopathies. Cet atelier devrait servir de prototype quant à la façon de développer des recommandations de bonnes pratiques de soins dans d'autres DMC, notamment dans les quatre principaux sous-types (DMC liées à *COL6*, *LMNA*, *SEPN1* et les dystroglycanopathies).

 www.enmc.org/download/establishing-expert-care-recommendations-for-lama2-rds-a-prototype-for-the-development-of-congenital-muscular-dystrophy-subtype-specific-care-guidelines/

 www.curecmd.org/post/subtype-specific-care-guidelines-on-the-way-to-becoming-reality

Première journée de sensibilisation aux myopathies liées à *COL6*

- **Le vendredi 6 juin 2025** a eu lieu la première journée mondiale dédiée aux myopathies liées à *COL6* (dystrophie musculaire congénitale de type Ullrich, Myopathie de Bethlem [LGMD R22 et LGMD D5] et myosclérose). Cette initiative avait pour objectif d'obtenir des Nations Unies une reconnaissance officielle d'un jour dédié à ces maladies, mais aussi de leur donner de la visibilité, et d'en faire progresser le diagnostic, la prise en charge et les développements thérapeutiques.

 www.col6.world



Essais cliniques

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

 www.afm-telathon.fr/fr/vivre-avec-la-maladie/mon-parcours-de-soins/les-essais-cliniques-en-pratique



Résultats définitifs de l'omigapil

▪ L'essai **CALLISTO** était un essai de phase I visant à étudier la tolérance et le devenir dans l'organisme (pharmacocinétique) de l'omigapil pendant quatre mois chez 20 enfants atteints de DMC liée à *COL6* ou à *LAMA2*.

▪ Bien que déjà connus, les résultats définitifs de cet essai, ont été publiés en 2024. Ils ont montré une bonne tolérance et un profil pharmacocinétique favorable du produit chez ces enfants **sans pouvoir mettre en évidence une éventuelle efficacité du produit sur cette durée**. Cette absence de résultats probants est, selon une hypothèse des auteurs, attribuable à une durée insuffisante de traitement.

[Foley, A. R. et al. Neurol Genet. 2024](#)

▪ Le laboratoire pharmaceutique *Santhera Pharmaceuticals* avait décidé d'arrêter le développement de cette molécule dans les DMC à la suite des premiers résultats du produit.

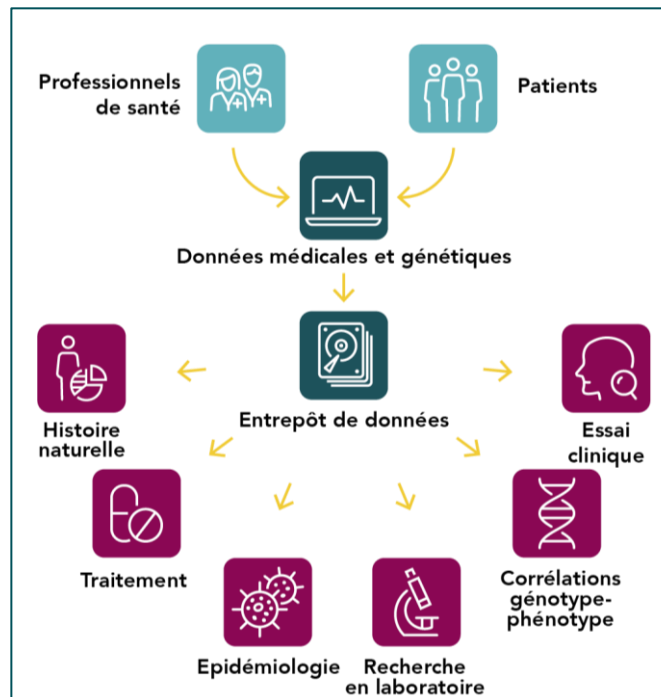
[Omigapil. Community Statement. 2021](#)



Registres de patients atteints de DMC

Les entrepôts de données médicales et les registres de patients en général, **collectent des informations sur les malades**. Les données recueillies contribuent entre autres à une meilleure compréhension de l'histoire naturelle de ces maladies, d'établir des relations entre les mutations génétiques et leurs manifestations cliniques, à faciliter le recrutement dans les études cliniques et à accroître les moyens de sensibilisation aux maladies concernées. Les registres peuvent être nationaux ; mais, compte tenu de la rareté de certaines maladies, ils sont de plus en plus internationaux afin d'agréger les données d'un plus grand nombre de patients.

Les **bases de données** ou **entrepôts de données médicales** récoltent et centralisent les données médicales de personnes atteintes d'une même maladie, souvent sans limite de temps. L'analyse des données recueillies permet de préciser l'histoire naturelle de la maladie, d'établir des corrélations génotype/phénotype et de faciliter le recrutement de participants dans les essais cliniques.



Registre CMDIR

Le registre international des maladies musculaires congénitales (**Congenital Muscle Disease International Registry, ou CMDIR**), promu par l'organisation de patients américaine Cure CMD, vise à recenser globalement la communauté concernée par des maladies congénitales du muscle. Toutes les personnes atteintes d'une d'entre elles, avec ou sans confirmation génétique, peuvent y enregistrer leurs données.

Registre CMDIR – étude CMDPROS (toutes maladies musculaires congénitales)



Étranger



4 000 participants

Recrutement
en coursSep. 2009 – Sep. 2029
20 ans de suivi

NCT01403402

www.cmdir.org/



Global FKRP Registry

▪ Promu par l'université de Newcastle (Royaume-Uni), le **Global FKRP Registry** est un entrepôt de données de santé qui collecte les données de personnes atteintes d'une maladie due à des mutations du gène *FKRP*. Dans les DMC, il concerne la DMC 1C, le syndrome MEB et le syndrome de Walker-Warburg.

Mieux connaître les maladies liées à *FKRP*

- Le patient rentre lui-même ses données sur un portail sécurisé : âge de début de la maladie, premiers symptômes, histoire familiale, fonction motrice et force musculaire, fonctions cardiaque et respiratoire, traitements...
- Ces données sont à mettre à jour annuellement, et peuvent être supprimées sur demande.

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



Étranger



1000 participants
(tous âges)



Recrutement
en cours



Nov. 2013 – Déc. 2025
10 ans de suivi

NCT04001595

 www.fkrp-registry.org

Registre REMUDY

▪ Le **REgistry of MUscular DYstrophy (REMUDY)** a été développé en 2009 au Japon en collaboration avec Treat-NMD. REMUDY rassemble notamment depuis en 2011 un sous-ensemble de données de patients atteints de DMC de Fukuyama.

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

OPALE : l'observatoire des laminopathies et émerinopathies

▪ L'observatoire **OPALE** (pour **Observatory for PATients With Laminopathies and Emerinopathies**) est soutenu par l'AFM-Téléthon, et a pour objectif de recenser toutes les personnes atteintes de laminopathie ou d'émerinopathie en France.

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



France



800 participants



Recrutement
en cours



Juil. 2013 – Juil. 2033
Suivi sur 10 ans

NCT03058185

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

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

 treat-nmd.org/



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

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

www.treat-nmd.eu



Une banque de données génétiques des laminopathies

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

www.umd.be/LMNA/

Global Registry for COL6-related dystrophies

- Le Registre global pour les dystrophies musculaires liées au collagène VI promu par l'université de Newcastle (Royaume-Uni) recueille des données médicales pour mieux caractériser les populations atteintes de DMC de type Ullrich, de myopathie de Bethlem (LGMD R22 ; LGMD D5) ou de formes intermédiaires, et à décrire l'histoire naturelle de ces maladies.
- Il a été créé par la *Collagen VI Alliance* à laquelle a contribué notamment l'AFM-Téléthon et fait partie du réseau global des registres de l'alliance TREAT-NMD.

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



Étranger



1 000 participants
(tous âges)



Recrutement
en cours



Août 2018 – ...
5 ans de suivi

NCT04020159

www.collagen6.org

Registre SWISS-Reg-NMD

- SWISS-Reg-NMD (pour *Swiss Registry on NeuroMuscular Disorders*) recueille des données médicales concernant les patients suisses atteints de maladies neuromusculaires. À l'heure actuelle, le registre contient des données concernant la **DMC liée au déficit en mérosine (DMC 1A)**, les **myopathies liées au collagène VI (COL6)**, et d'autres maladies neuromusculaires comme l'amyotrophie spinale proximale, les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker.

SWISS-Reg-NMD (toutes maladies neuromusculaires)



Suisse



2 000 participants
(tous âges)



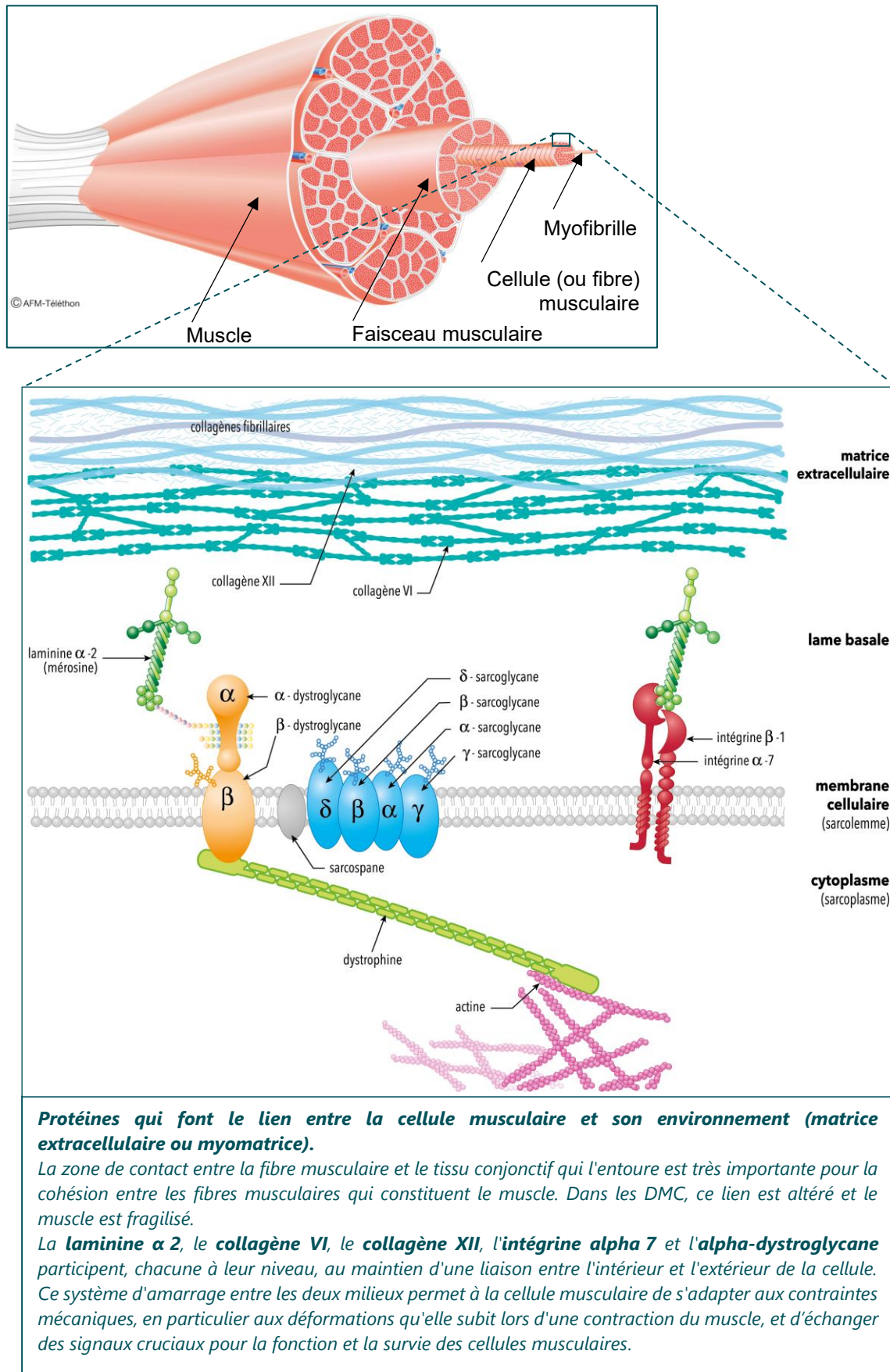
Recrutement
en cours



Juin 2018 – Janv. 2071
Jusqu'à 80 ans de suivi

NCT05102916

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





Études observationnelles

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



Différents types d'études cliniques

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

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, sans traitement expérimental.

Études cliniques dans plusieurs DMC

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

- L'étude d'histoire naturelle « **LAST STRONG** » ([NCT04478981](#)) débutée aux Pays-Bas en 2020 et portant sur 38 patients néerlandais atteints de DMC liées à **SEPN1** et à **LAMA2** s'est terminée en 2024. L'étude était promue par le *Radboud University Medical Center* (RUMC) et les investigateurs s'étaient attelés à déterminer les critères d'évaluation les plus appropriés en vue de futurs essais cliniques dans ces maladies.
- Afin d'analyser plus en détail et d'agrandir le jeu de données récoltées au cours de l'étude LAST STRONG, le RUMC a lancé fin 2023 une autre étude d'histoire naturelle, la « **LAST STRONG étendue** », qui inclura 40 patients atteints de DMC liées à **SEPN1** et à **LAMA2**. Les patients seront examinés deux fois sur deux ans pour compléter cinq ans de suivi au total avec l'étude précédente. À chaque visite, différents paramètres seront évalués : force de préhension, capacités respiratoires, sévérité des rétractions, fonctions motrices, performances du système nerveux... Des techniques d'imagerie médicale (IRM, échographie...) seront également utilisées pour déterminer l'état de santé musculaire et osseux.

de Laat, E. C. M. et al. BMC Neurol. 2024

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



Pays-Bas



40 participants
(tous âges)



Recrutement
en cours



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

NCT06132750

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

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.



maladies, les fonctions motrice et pulmonaire et la qualité de vie. Les données recueillies serviront à définir les standards pour de futurs essais cliniques. Tout individu avec une mutation confirmée dans un des gènes connus de dystroglycanopathies (*B3GALNT2*, *B4GAT1*, *CRPPA*, *DAG1*, *DPM1*, *DPM2*, *FKRP*, *FKTN*, *GMPPB*, *ISPD*, *LARGE1*, *POMK*, *POMT1*, *POMT2*, *POMGnT1*, *POMGnT2*, *TMEM5* [*RXYLT1*] pour les DMC) peut participer à l'étude.

Préparation aux essais cliniques pour les dystroglycanopathies



États-Unis



190
(tous âges)



Recrutement
en cours



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

NCT00313677

DMC liée à *COL6* – matrice extracellulaire

Étude du phénotype d'un des variants les plus fréquents

▪ L'édition 2024 du congrès de la *World Muscle Society* (WMS) a été l'occasion pour une équipe internationale de chercheurs, incluant des membres de l'Institut de Myologie en France, de présenter les résultats d'une étude d'une grande cohorte de 44 patients, tous porteurs de la mutation c.930+189C>T dans le gène *COL6*. Ce variant, qui provoque l'insertion d'un pseudo-exon, est l'un des plus fréquents parmi ceux responsables de la maladie dans les gènes du collagène 6.

Un **pseudo-exon** est une séquence d'ADN insérée au sein d'un intron (région non codante du gène) qui se comporte comme un exon (portion codante de l'ADN). Il peut être la cause de maladies.

▪ Les malades examinés présentaient invariablement des symptômes précoces peu nombreux, suivis d'une évolution rapide de la maladie vers une **forme sévère de DMC de type Ullrich** (UDMC). Les investigateurs indiquent avoir découvert un cas de mosaïcisme somatique chez un patient, dont le phénotype était notablement moins sévère. Ils indiquent que cette amélioration partielle de la maladie est un argument en faveur du développement de leur thérapie de saut de pseudo-exon et de son potentiel.

En effet, cette dernière a montré *in vitro* qu'elle permet de diminuer le nombre de transcrits d'ARN contenant un pseudo-exon à des niveaux comparables à ceux observés chez ce patient. Cette approche thérapeutique permettrait ainsi d'améliorer la forme sévère d'UDMC causée par cette mutation génétique commune.

[Foley, A. R. et al. Neuromuscular Disorders. 2024](#)

Mieux comprendre la maladie dans la population chinoise

▪ Avec 82 patients inclus dans leur étude rétrospective, des médecins chinois ont rassemblé la plus grande cohorte de malades atteints de myopathies liées à *COL6* de Chine. Parmi eux, 68 avaient une DMC de type Ullrich (UDMC), incluant des formes sévères et précoces (4 patients), des formes modérées (19) et des formes intermédiaires (45).

▪ Les chercheurs notent que des difficultés d'alimentation, une dysplasie de la hanche et des anomalies de la transmission de l'influx nerveux vers le

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

On parle de **mosaïcisme** lorsqu'il existe chez un individu au moins deux groupes de cellules, qui bien qu'étant issus de la même cellule-œuf, n'ont pas exactement la même information génétique. Si l'une des populations de cellules porte une anomalie génétique, la personne sera affectée par la maladie qui en résulte en proportion de la quantité de cellules possédant l'anomalie.



muscle étaient relativement communes dans les formes sévères et intermédiaires d'UDMC, tandis que des rétractions des articulations distales (mains et pieds), des cicatrices atrophiques et une hyperkératose étaient plus souvent rencontrées dans les formes modérées.

▪ L'étude a également permis d'identifier plus de 30 nouveaux variants. Et alors que la plupart des cas sévères de la maladie étaient dus à des mutations sporadiques, une transmission autosomique dominante était aussi courante dans les formes plus modérées.

Hu, C. et al. Hum Mutat. 2024

DMC liée à **LAMA2** – matrice extracellulaire

Une nouvelle étude d'histoire naturelle en France

▪ Financée par l'AFM-Téléthon, une étude coconstruite avec l'association LAMA2 France et des cliniciens et chercheurs du réseau FILNEMUS et de l'Institut de Myologie a débuté en fin d'année 2024 chez les enfants et adolescents atteints de DMC liée à **LAMA2**.

Elle a pour objectif de consolider et d'amplifier les connaissances sur la maladie. Il s'agit de la première étude prospective française dans cette population pédiatrique.

Une grande collaboration nationale

▪ L'étude rassemble quatre centres investigateurs : l'institut I-Motion à Paris, le CHU de Montpellier, l'Hôpital Raymond-Poincaré de Garches et les Hospices civils de Lyon. Elle inclura 40 jeunes (suivis ou non dans un de ces quatre centres) âgés de 2 à 15 ans atteints de DMC liée à **LAMA2** confirmée génétiquement et par biopsie musculaire. Elle s'attachera à déterminer chez eux les caractéristiques de la maladie et son évolution au cours du temps.

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

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

Le saviez-vous ?

L'AFM-Téléthon et les cliniciens impliqués dans la conception de l'étude, y compris sa coordinatrice Dr Andreea Seferian, ont organisé le 19 juin 2025 une **visioconférence d'information** pour comprendre les objectifs du projet et échanger en direct avec les experts qui en font partie. Ce temps d'échange, qui s'adressait tout particulièrement aux parents d'enfants qui pourraient être inclus dans l'étude, a permis de présenter les visées de cette dernière, d'informer sur les modalités de participation et de répondre aux questions des familles.

NatHis LAMA2 (histoire naturelle) – DMC liée à **LAMA2**



France



40
(2 à 15 ans)



Recrutement
en cours



Déc. 2024 – Déc. 2027
2 ans de suivi

NCT06354790



Une étude d'histoire naturelle aux États-Unis

■ Une étude d'histoire naturelle prospective est en préparation au *Nationwide Children's Hospital*, aux États-Unis. Nommée « **Ready CMD LAMA2** », elle est menée chez des enfants atteints de DMC liée à *LAMA2* âgés de cinq ans ou moins chez lesquels seront évalués les changements de la maladie au cours du temps.

Les malades seront examinés lors de cinq visites espacées sur deux ans pour déterminer leurs fonctions motrices et leur capacité respiratoire, mais aussi leur fonction oro-motrice, leur mode d'alimentation, leur qualité de vie... Les chercheurs souhaitent également identifier des critères d'évaluation clinique pertinents dans cette population pédiatrique en préparation de futurs essais cliniques.

Étude **READY CMD LAMA2** (histoire naturelle) – DMC liée à *LAMA2*



États-Unis


44
(0-5 ans)

Étude en
préparation

Mars 2025 – Sept. 2028
2 ans de suivi

NCT06503367

Suivi des patients en Espagne

■ Une étude d'histoire naturelle prospective est en cours à l'Hôpital universitaire Vall d'Hebron de Barcelone (Espagne). Elle inclura 100 personnes (tout âge) atteintes de DMC liée à *LAMA2* qui seront suivies pendant cinq ans pour déterminer l'évolution de la maladie et ses particularités cliniques.

Étude d'histoire naturelle – DMC liée à *LAMA2*



Espagne


100
(tous âges)

Recrutement
en cours

Juil. 2021 – Juil. 2030
5 ans de suivi

NCT06924125

Mieux comprendre les débuts de la maladie

■ Grâce à l'évaluation de **60 enfants** (âgé de cinq ans ou moins) atteints de DMC liée à *LAMA2* et issus du registre CMDIR, une équipe américaine a cherché à mieux caractériser le début de l'histoire naturelle de la maladie.

■ Cette étude rétrospective, la plus grande à ce jour, montre que les taux élevés de créatine kinase relevés durant la période néonatale diminuent rapidement au cours des premiers mois suivant la naissance.

Ventilation, nutrition, et locomotion à surveiller

Les analyses montrent aussi que 40 % des patients ont nécessité la mise en place d'une ventilation non invasive avant l'âge de cinq ans, et que l'insuffisance respiratoire est une cause fréquente d'hospitalisation au cours des premières années de vie. Les investigateurs rapportent également des difficultés d'alimentation et des complications orthopédiques (lordose, scoliose, torticolis, fractures), en particulier chez les enfants n'ayant pas acquis la marche au cours de la petite enfance.



- Ces données sont particulièrement importantes à noter, car il existe des interventions spécifiques pour nombre de ces complications qui permettent de réduire les symptômes et d'améliorer la qualité de vie.

Une nouvelle nomenclature

- Afin de faire évoluer la classification des mérosinopathies, et notamment de se détourner des catégorisations classiques fondées sur le déficit « complet » ou « partiel » en mérosine, les auteurs proposent de baser la nomenclature des dystrophies liées à *LAMA2* (*LAMA2*-RD) sur les phénotypes moteurs observés chez les patients. Ils suggèrent notamment de distinguer deux types de populations en fonction des étapes motrices maximales atteintes à l'âge de trois ans et demi : les malades qui peuvent se maintenir assis (*LAMA2*-RD1) et ceux qui arrivent à marcher de façon autonome (*LAMA2*-RD2).

[*Hinkley, L. et al. J Neuromuscul Dis. 2024*](#)

Caractéristiques des patients suisses

- À partir de données collectées par le registre suisse des maladies neuromusculaires (Swiss-Reg-NMD), les caractéristiques génétiques et cliniques de 14 patients atteints de DMC liée à *LAMA2* ont été analysées. Près de 80 % des malades présentaient des symptômes (hypotonie, faiblesse musculaire, retard de développement moteur, rétractions...) dans les six mois suivant la naissance, et avant leur premier anniversaire dans tous les cas. Pour tous, la position assise n'a été acquise qu'après 12 mois, entre un an et sept ans selon l'enfant.
- Trois patients présentaient une fonction respiratoire anormalement basse (entre 19 et 38 % des valeurs attendues), et cinq avaient recours à la ventilation non invasive (débutée entre 5 et 14 ans). À l'imagerie cérébrale, des anomalies de la substance blanche ont été détectées, mais sans lien démontré avec une éventuelle atteinte cognitive.
- Les auteurs indiquent ne pas avoir trouvé dans leur cohorte de corrélation entre la quantité de mérosine présente sur les biopsies musculaires et la sévérité du phénotype clinique.

[*Enzmann, C. et al. J Neuromuscul Dis. 2024*](#)

Mutations génétiques chez des patients russes

- À partir des données de 90 patients russes atteints de mérosinopathie, collectées sur plus de 15 ans, une équipe de chercheurs a déterminé la fréquence des différents types de mutations (non-sens, faux-sens...) pathogéniques dans ce groupe de maladies, et la prévalence de ces dernières dans le pays.
- Plus de 90 % des patients recensés présentaient une DMC liée à *LAMA2*, tandis que le reste avait une forme des ceintures (LGMD R23), moins sévère. Les anomalies génétiques pathogéniques les plus communes étaient des mutations non-sens (40 %) et d'épissage (21 %), suivies de larges délétions (5 %) et des mutations faux-sens (4 %). Dans 15 % des cas, le variant pathogénique « c.7536del » a été identifié ; ce dernier est caractéristique de la population slave, dans laquelle un effet fondateur existe.
- Sur la base de ce travail, les investigateurs estiment la prévalence des mérosinopathies à 1 sur 117 700, et celle de la DMC liée à *LAMA2* à 1 sur 137 000 en Russie.

[*Chausova, P. et al. Int J Mol Sci. 2025*](#)



Quelle corrélation entre l'âge et l'état de santé ?

■ Au Brésil, une étude transversale s'est intéressée aux caractéristiques de 44 patients (âgés de 2 à 25 ans) atteints de mérosinopathie, dont une grande majorité (82 %) de non marchants, afin de préciser l'évolution de la maladie au cours du temps. Les chercheurs ont notamment mesuré l'état des fonctions respiratoires (capacité vitale forcée, ou FVC), motrices (échelles MFM32 et RULM) et l'avancée des rétractions (goniométrie) en fonction de l'âge.



La MFM : une échelle incontournable

■ La Mesure de la Fonction Motrice (MFM) est une échelle de mesure **des capacités motrices** des adultes et des enfants atteints de maladie neuromusculaire.

- Elle est reproductible, facile à appliquer (35 minutes), quelle que soit la sévérité de la maladie (participant marchant ou non).
- Elle comporte 32 items (MFM32) répartis en 3 dimensions (D1 : Station debout et transferts, D2 : Motricité axiale et proximale, D3 : Motricité distale). Elle a été validée en 2004 pour les patients âgés de 6 à 60 ans.
- Une version pédiatrique qui comporte 20 items (MFM20) a été validée en 2009 pour les enfants de moins de 7 ans.

mfm-nmd.org/

■ Les investigateurs observent une évolution plus sévère de la maladie chez les patients non marchants, avec une détérioration significative des scores de plusieurs fonctions évaluées au cours du temps. Avec l'avancée en âge, en moyenne, ils notent pour ce groupe :

- Une réduction des capacités respiratoires, avec une baisse de 1,85 % par an de la FVC (contre 1,32 % chez les patients marchants).
- Une réduction des fonctions motrices avec une baisse de 2,7 %/an du score global de la MFM32. Les malades montrent notamment une diminution des fonctions motrices axiales et proximales, avec une baisse de 4,2 %/an pour les items du domaine 2 de la MFM32 (capacités de transferts, aptitude à changer de position dans un lit...) et de 2,6 % par an pour ceux du domaine 3.
- Une aggravation des rétractions des coudes et des genoux de 3,22 degrés et 1,92 degré par an, respectivement.

■ Cette étude, réalisée dans une grande cohorte de patients, confirme la corrélation des fonctions motrices et pulmonaires, et des amplitudes de mouvements avec l'âge, et apporte une estimation de la progressivité de la maladie. Les résultats soulignent l'importance de la surveillance continue de l'atteinte respiratoire, qui est la cause principale de la mortalité dans les mérosinopathies, et l'intérêt de la kinésithérapie et des appareils orthopédiques pour ralentir la progression des rétractions.

Elle met également en avant la MFM, la FVC et la goniométrie en tant que critères d'évaluation prometteurs pour les essais cliniques dans les mérosinopathies.

[Camelo, C. G. et al. Clin Neurol Neurosurg. 2024](#)



DMC liée à *FKTN* – dystroglycanopathie

Les prostaglandines jouent-elles un rôle dans la maladie ?

▪ Au Japon, où la DMC de Fukuyama (DMC liée à *FKTN*, ou DMCF) est la deuxième plus fréquente dystrophie musculaire pédiatrique après la dystrophie musculaire de Duchenne, 42 patients atteints de DMCF ont été étudiés afin de déterminer le rôle des prostaglandines dans le processus pathologique de la maladie. Pour cela, les chercheurs ont mesuré les concentrations urinaires des précurseurs des prostaglandines D2 et E2, le tétranor-PGDM et le tétranor-PGEM.

 Les prostaglandines sont des lipides produits par notre corps qui jouent des rôles essentiels dans la régulation de nombreux processus biologiques dans de multiples organes. Elles sont à ce titre **considérées comme des hormones**, avec des fonctions paracrine et autocrine, et leurs effets varient grandement en fonction des tissus : contraction des vaisseaux sanguins, modulation de la douleur, contrôle de l'inflammation, homéostasie de la barrière épithéliale intestinale... Ce sont de puissants médiateurs lipidiques indispensables à notre bon fonctionnement.

- Les urines des patients montrent des concentrations de ces métabolites significativement supérieures à celles rencontrées chez des sujets indemnes de la maladie. Les auteurs notent que ces concentrations semblent corrélées avec la sévérité de la maladie, mais pas avec l'âge du patient.
- Ces résultats suggèrent que les prostaglandine D2 et E2 sont impliquées dans la pathogenèse de la DMCF. Réprimer la production de prostaglandines avec des stéroïdes ou des inhibiteurs de prostaglandine, déjà utilisés avec succès dans la myopathie de Duchenne, pourrait avoir une utilité thérapeutique dans la maladie.

Ishigaki, K. et al. Sci Rep. 2025

DMC liée à *LMNA* – enveloppe nucléaire

Modulateurs d'expression clinique des laminopathies

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

Étude « LMNAModifier »



France



40
(tous âges)



Recrutement
en cours



Sept. 2022 – Déc. 2027
5 ans de suivi

NCT05394506



DMC liée à *CHKB* – cytosol

Comment traiter les signes cutanés ?

▪ La dystrophie musculaire mégaconiale (DMC liée à *CHKB*) est caractérisée par un retard du développement moteur, une faiblesse musculaire, des manifestations neurologiques (troubles autistiques, déficience intellectuelle...), mais aussi une atteinte cutanée similaire à l'ichtyose.

Le saviez-vous ?

L'ichtyose est une maladie génétique de la peau qui se manifeste par une apparence extrêmement sèche, rugueuse, avec une coloration souvent rouge (inflammation) et une présence excessive de pellicules de peaux mortes qui se détachent continuellement. Ce phénomène, appelé aussi « desquamation », donne à la peau un aspect craquelé rappelant des écailles, d'où le nom de la maladie, signifiant « poisson » en grec.

- En Espagne, des médecins ont rapporté le cas d'un garçon, âgé de deux ans, atteint de DMC liée à *CHKB* et présentant, depuis la naissance, des manifestations cliniques similaires à l'ichtyose, avec des éruptions cutanées s'accompagnant de démangeaisons, des zones érythémateuses et des squames blanches.
- Après l'échec de plusieurs traitements topiques (administré directement sur la peau) et systémiques, dont des corticostéroïdes, l'équipe médicale a administré au garçon de **l'ustekinumab** en injection sous-cutanée. Ce médicament anti-inflammatoire, qui inhibe l'action de certaines protéines (cytokines) impliquées dans l'activation des cellules immunitaires, est notamment utilisé dans l'ichtyose congénitale, la maladie de Crohn et certains cas de psoriasis.
- Trois mois après le traitement initial à l'ustekinumab, le garçon montrait une amélioration significative des signes cutanés (notamment la présence d'écailles), qui persiste après cinq ans de traitement.

[Palacios-Diaz, R. D. et al. *Pediatr Dermatol.* 2025](#)

DMC liée à *HMGCS1* – cytosol

Un nouveau gène responsable du syndrome de la colonne raide

- Un consortium international a rapporté la découverte d'un nouveau gène responsable d'un ensemble de manifestations cliniques évocatrices du syndrome de la colonne raide (*rigid spine syndrome*, ou RSS) : le gène *HMGCS1*, identifié chez cinq patients appartenant à quatre familles non apparentées. En plus du RSS, tous avaient en commun une scoliose et une insuffisance respiratoire parfois sévère.
- Comme *GGPS1*, un autre gène impliqué dans les DMC, *HMGCS1* code une enzyme de la voie de l'acide mévalonique. Des études fonctionnelles conduites chez le poisson-zèbre ont montré que la supplémentation en acide mévalonique pouvait rétablir un phénotype normal.

[Dofash, L. N. H. et al. *Brain.* 2025](#)

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.



Recherche fondamentale et préclinique

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

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

- La **recherche fondamentale** est, en général, la première étape, essentielle, dans le processus de développement de nouveaux traitements. Elle précède les recherches précliniques et cliniques, et permet de produire un socle de connaissances sur lequel ces deux dernières peuvent se baser.
- Les **études précliniques** constituent une étape d'exploration de l'innocuité et/ou de l'efficacité d'un candidat-médicament, d'un traitement ou d'une procédure en utilisant un modèle animal (*in vivo*) ou des cellules en culture (*in vitro*). En cas de résultats concluants, les essais cliniques sur l'homme peuvent être envisagés et restent à construire pour le produit en question.

DMC liée à COL6 – matrice extracellulaire

Le salbutamol est efficace chez la souris

- Des chercheurs ont évalué pour la première fois les effets du salbutamol dans les collagénopathies, grâce à des souris modèles porteuses de mutations du gène *COL6A1*, en cause notamment dans la DMC de type Ullrich et la myopathie de Bethlem.

 **Le salbutamol** est un médicament autorisé en France pour l'asthme ou encore la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Des recherches ont montré que cette molécule a aussi des effets bénéfiques dans plusieurs pathologies dans lesquelles la jonction neuromusculaire est perturbée, comme c'est le cas dans les collagénopathies.

Une jonction neuromusculaire restructurée, des muscles plus forts

- Tandis que les souris malades non traitées présentent des jonctions neuromusculaires (JNM) fragmentées et un signal nerveux altéré, les souris recevant quotidiennement du salbutamol montrent un rétablissement de la structure et du fonctionnement des JNM. Le traitement permet également aux animaux de reprendre de la masse musculaire, notamment par une meilleure régénération du muscle, et une augmentation significative de leur force.
- Cependant, après un mois sous salbutamol, les animaux traités montrent des modifications physiologiques suggérant une potentielle désensibilisation à la molécule, et donc d'une baisse de la réponse au traitement.
- Comme lors des recherches précédentes dans l'amyotrophie spinale proximale (SMA), ces travaux confirment l'intérêt du repositionnement médicamenteux du salbutamol dans les maladies neuromusculaires. L'innocuité de cette molécule déjà prouvée chez l'homme permettrait d'en accélérer les éventuels développements thérapeutiques.

Calabrò, S. et al. Clin Transl Med. 2024

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

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



CRISPR : l'édition génomique confirme sa pertinence

- La majorité des malades atteints de DMC de type Ullrich (UCMD) présente une forme dite « dominante négative » ; la présence d'un allèle muté suffit à déclencher la maladie. Cependant, en l'absence d'une mutation pathologique, une seule copie de chacun des gènes du collagène permet la production d'une protéine fonctionnelle (nécessaire notamment au maintien de la matrice extracellulaire), on parle d'haplosuffisance.
- À partir de ce constat, une équipe italienne a conçu une stratégie d'édition génomique via CRISPR pour « éteindre » l'allèle muté dominant (variant c.824_838del) du gène *COL6A1* dans des fibroblastes de patients atteints d'UCMD, mutation responsable d'une absence de collagène dans ces cellules.

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



Le système CRISPR/Cas9

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

Une bonne spécificité

- Les analyses des fibroblastes traitées montrent que l'outil permet de corriger presque un tiers des allèles mutés, tandis qu'il n'édite qu'une quantité négligeable (moins de 3 %) des allèles sains.

Une protéine recouvrée

- Les fibroblastes traités montrent que le collagène est à nouveau sécrété dans la matrice extracellulaire, et que la structure du réseau de microfibrilles de collagène est restaurée. La protéine retrouve aussi ses capacités d'ancrage à la surface des cellules.
- L'application de la technologie CRISPR n'en est pas à son coup d'essai dans les collagénopathies. Notamment, l'équipe de Carsten Bönnemann, aux États-Unis, a aussi récemment prouvé son efficacité, toujours dans des fibroblastes de patients, pour une autre mutation génétique (c.868G>A; G290R). En inactivant la copie mutée du gène, la copie saine seule permettait d'assurer la synthèse d'une protéine COL6 fonctionnelle. Cette nouvelle étude entérine donc la faisabilité de l'approche dans ce groupe de maladies.

[Benati, D. et al. Biomolecules. 2024](#)

[Bolduc, V. et al. Mol Ther Nucleic Acids. 2024](#)

DMC liée à *LAMA2* – matrice extracellulaire

MDL-101 : les étapes précliniques progressent

- La laminine 1 (LAMA1) est une protéine qui partage de nombreuses ressemblances avec la laminine 2 (LAMA2). L'utilisation de LAMA1 comme molécule compensatrice du déficit en LAMA2, tel qu'observé chez les patients atteints de mérosinopathies, est une approche thérapeutique à l'étude.
 - Le laboratoire *Modalis Therapeutics* a notamment développé le **MDL-101**, une thérapie d'édition épigénétique basée sur leur technologie CRISPR-GNDM®.
- En 2024, des études précliniques chez des souris modèles de DMC 1A avaient montré le potentiel du MDL-101 et la possibilité de compenser le déficit en *LAMA2* par l'activation de l'expression du gène *LAMA1*.



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

Les animaux traités montraient une expression durable de *LAMA1*, une amélioration de la force musculaire et une augmentation considérable de leur survie. Les effets bénéfiques de la méthode avaient été confirmés la même année par une équipe de chercheurs chinois, toujours chez la souris.



Une désignation de médicament orphelin aux États-Unis

À moins d'un mois d'écart, le MDL-101 a reçu les désignations de **médicament orphelin** (*orphan drug designation* – ODD) et de **médicament orphelin pédiatrique** (*Rare Pediatric Disease Designation* – RPDD) délivrées par la FDA (*Food and Drug Administration*). Ces désignations sont attribuées aux médicaments en développement s'ils montrent un potentiel, au vu des données scientifiques collectées à ce jour, pour prévenir ou traiter une maladie rare (touchant moins d'une personne sur 200 000 aux États-Unis) dans la population pédiatrique ou générale.

L'obtention de ces statuts pour le MDL-101 confirme son potentiel à apporter une option thérapeutique encore inexistante pour les personnes atteintes de DMC liée à *LAMA2*.

Une demande d'essai clinique à venir

▪ Début 2025, *Modalis Therapeutics* a annoncé que les tests précliniques étaient en cours, en préparation de la constitution d'un dossier IND (*Investigational New Drug*), dont l'approbation par la FDA est obligatoire aux États-Unis avant de pouvoir démarrer tout essai chez l'homme.

Modalis Therapeutics. Communiqué de presse. 2025

Qin, Y. et al. bioRxiv. 2024

Liu, Y. et al. J Genet Genomics. 2024



Qu'en est-il des autres approches de compensation du déficit en *LAMA2* ?

Tandis que *Modalis Therapeutics* se focalise sur la surexpression de *LAMA1* dans les tissus musculaires par une activation accrue du gène *LAMA1* via **édition génomique**, *Sarcomatrix Therapeutics*, qui a repris les travaux de *Prothelia Therapeutics* en 2023, poursuit le développement d'une **protéine *LAMA1* recombinante** (rhLAM-111) à administrer directement par voie intraveineuse. En 2025, la société de biotechnologie a obtenu le **renouvellement du statut de médicament orphelin en Europe pour rhLAM-111**, confirmant son potentiel thérapeutique pour les mérosinopathies. Elle indique également étendre le champ d'investigation et d'application possible de son candidat-médicament à la dystrophie musculaire de Duchenne.

Seal Therapeutics, qui a pris en 2022 la suite des recherches de thérapie génique pour la DMC 1A de *Santhera Pharmaceuticals*, travaille quant à elle sur la conception d'une **protéine de liaison artificielle** qui permettrait de rétablir le lien entre la fibre musculaire déficiente en *LAMA2* et son environnement extracellulaire.

www.firstwordpharma.com/story/5936904 ;

www.biozentrum.unibas.ch/research/technology-ventures/overview-3



Thérapie génique : peut-on atteindre les cellules au sein du muscle ?

- Une équipe de recherche suisse s'est penchée sur la capacité de trois virus adéno-associé (AAV) à délivrer un transgène dans les **cellules mononucléées** résidant au cœur des muscles de souris modèles de dystrophie musculaire liée à *LAMA2*.
- Elle montre que les AAV8, AAVMYO et AAVMYO2 transduisent avec succès des cellules mononucléées. Ces résultats apportent un éclairage utile aux chercheurs voulant investiguer cette population cellulaire dans le cadre de la thérapie génique, notamment dans la recherche d'expression et d'effets du transgène ailleurs que dans la fibre musculaire.



La fibre musculaire n'est pas la seule cible thérapeutique possible

Dans les dystrophies musculaires, les approches de thérapie génique employées ont jusqu'ici ciblé la cellule musculaire elle-même, dans le but de lui rendre une fonctionnalité perdue ou réduite. Mais d'autres cellules au sein du muscle, notamment les **cellules mononucléées** telles que des cellules immunitaires, endothéliales, souches (ou satellites) et des progéniteurs fibro-adipogéniques, jouent un rôle fondamental dans sa structure, son homéostasie et son bon fonctionnement. Ces cellules pourraient être des cibles thérapeutiques potentielles pour, entre autres, améliorer la régénération musculaire et réduire la fibrose associée à la maladie.

McGowan, T. J. et al. Mol Ther Methods Clin Dev. 2025

Le **virus adéno-associé** (AAV pour adeno-associated virus) est un petit virus à ADN, qui peut infecter l'être humain. Une fois à l'intérieur des cellules, le virus AAV, comme tous les virus, incorpore ses gènes dans l'ensemble des gènes de la cellule infectée. Il est utilisé en génie génétique comme vecteur pour la thérapie génique.

DMC liée à *LMNA* – enveloppe nucléaire

La piste du nutraceutique

- La nutraceutique est à l'étude dans plusieurs myopathies, comme les collagénopathies ou les myopathies congénitales. Des chercheurs taïwanais ont exploré la pertinence de ces molécules, notamment la **L-carnitine** et la **créatine**, comme traitement dans les laminopathies.



Qu'est-ce qu'un nutraceutique ?

Combinaison des mots « nutriment » et « pharmaceutique », les **nutraceutiques** ou « **alicaments** » sont des substances dérivées de produits alimentaires, qui ont des propriétés biologiques conférant des bénéfices pour la santé, voire une protection contre certaines maladies. Ils représentent donc un sous-ensemble des **compléments alimentaires** qui ont une **action thérapeutique**, tels que : le **ginseng**, l'**échinacée**, les **oméga-3** et la **spermidine**.

À la différence des molécules dites « pharmaceutiques », les nutraceutiques ne sont pas protégés par des brevets et ne tombent pas sous l'autorité des agences de santé et/ou réglementaires.

Le poisson comme modèle

- À partir de matériel génétique extrait de deux patients atteints de DMC liée à *LMNA* et trois de dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss, les auteurs de l'étude ont généré cinq nouvelles lignées de poissons-zèbres porteuses chacune d'une mutation génétique pathogène différente.
- Comme chez les malades, les capacités et structures musculaires de ces poissons modèles montrent des signes de dysfonctions et d'anomalies de structures musculaires (vitesse de nage moins élevée, endurance réduite, diminution de tailles des fibres, fréquence cardiaque perturbée...). Ces similarités entre l'homme et l'animal confirment la pathogénicité des mutations génétiques et la pertinence de ces nouveaux modèles pour étudier l'efficacité de possibles thérapies.



Une motricité améliorée

- L'administration de L-carnitine ou de créatine aux poissons modèles par l'eau de nage montre des **bienfaits significatifs** sur leur fonction musculaire, avec une inversion possible de l'atteinte motrice (nage plus rapide, endurance améliorée). Cependant, ces effets sont **dépendants de la mutation**.
- Ces résultats confirment le potentiel thérapeutique de la L-carnitine et de la créatine dans les laminopathies, et suggèrent une efficacité conditionnelle de ces molécules dépendante de la mutation en cause. Cette variabilité de la réponse thérapeutique souligne l'importance de la prise en compte de l'anomalie génétique dans la recherche de traitements.

Pan, S. W. et al. Sci Rep. 2024

Le saviez-vous ?

Un nouveau réseau de recherche international

Le projet PRIORITY (cardiolaminopathy : from pathomechanisms to personalized Therapy) est une initiative internationale de recherche lancée en janvier 2025 et focalisée sur la cardiomyopathie dilatée liée aux mutations du gène *LMNA*. Ce réseau d'experts, incluant Gisèle Bonne et Karim Wahbi de l'Institut de Myologie à Paris, a reçu un financement de huit millions de dollars de la *Leducq Foundation* pour mieux comprendre les causes et la progression de la maladie et développer des traitements personnalisés.



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



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