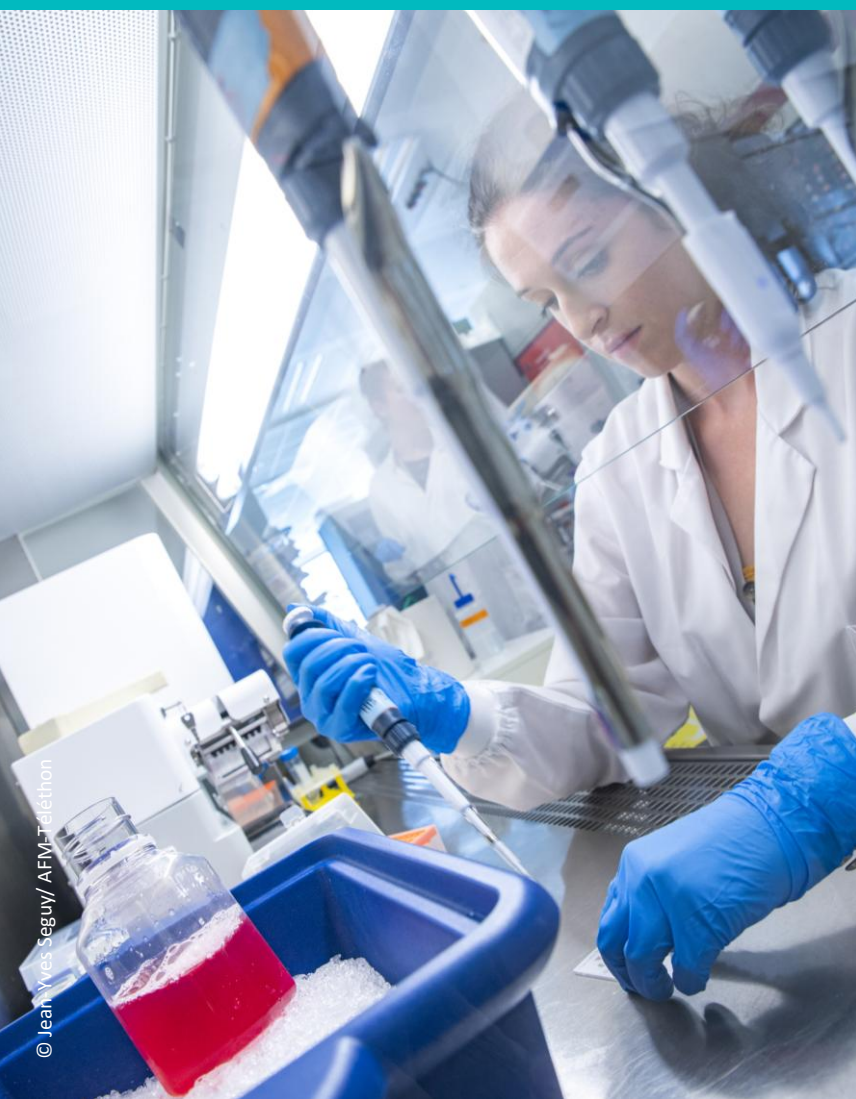




# Avancées 2025 dans les myopathies des ceintures



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 douze derniers mois concernant les myopathies des ceintures : études cliniques ou essais thérapeutiques en cours, publications scientifiques, événements...





## Sommaire

### Rédaction

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

### Validation

▪ Dr J. Andoni Urtizberea, Institut  
de Myologie, Paris  
▪ Stéphanie Lorain, cheffe de  
projet à la Direction des  
Opérations et de l'Innovation  
Scientifiques de l'AFM-Téléthon  
▪ Mélanie Bordes, responsable  
scientifique du Groupe d'Intérêt  
LGMD de l'AFM-Téléthon

<b>Les myopathies des ceintures.....</b>	<b>4</b>
<b>Faits marquants de ces douze derniers mois.....</b>	<b>6</b>
Deux registres nationaux déployés en 2025 .....	6
LGMD R2 : des pistes thérapeutiques en abondance .....	6
LGMD R5 : la thérapie génique en cours d'évaluation .....	6
LGMD R9 : entre études cliniques et précliniques .....	6
<b>Essais cliniques .....</b>	<b>7</b>
Les essais cliniques en cours dans les LGMD .....	7
Essais cliniques portant sur plusieurs LGMD .....	8
Effets de la prednisone : identifier des biomarqueurs .....	8
Thérapie cellulaire : la greffe de cellules souches.....	8
LGMD R1 (CAPN3 – calpainopathie) .....	9
Thérapie génique : un essai en perspective ?.....	9
LGMD R2 (DYSF – dysferlinopathie).....	10
Thérapie génique : le SRP-6004.....	10
LGMD R3 (SGCA – alpha-sarcoglycanopathie) .....	10
Thérapie génique : le SRP-9004.....	10
LGMD R4 (SGCB – bêta-sarcoglycanopathie) .....	10
Thérapie génique : le SRP-9003.....	10
LGMD R5 (SGCG – gamma-sarcoglycanopathie).....	12
Essai de thérapie génique .....	12
Thérapie génique : les Américains emboitent le pas.....	12
LGMD R9 (FKRP – dystroglycanopathie).....	13
Thérapie génique : 1 <sup>re</sup> partie de phase I/II finalisée pour l'ATA-100.....	13
Thérapie génique : le LION-101 est évalué dans la deuxième cohorte ....	14
Pharmacothérapie : le ribitol poursuit son chemin.....	15
Pharmacothérapie : un avenir incertain pour le sevasemten .....	16
<b>Études observationnelles .....</b>	<b>17</b>
Qu'est-ce qu'une étude observationnelle ? .....	17
Les registres de patients LGMD.....	17
Deux registres LGMD nationaux.....	18
Dix registres LGMD internationaux.....	18
Études cliniques dans plusieurs LGMD.....	18
Mieux connaître la prévalence des LGMD .....	18
Un PROM spécifique aux LGMD .....	19
Les sarcoglycanopathies en Russie.....	19
Ceci n'est pas une DMD.....	20
Fonctions motrice et pulmonaire dans les sarcoglycanopathies.....	20
Histoire naturelle des LGMD R1 et R4.....	20
Caractéristiques cliniques des dystroglycanopathies.....	21
GRASP-LGMD : mesures d'évaluation des LGMD.....	21
Biomarqueurs de fragilisation du sarcolemme dans les LGMD .....	22
Évolution des capacités motrices dans les LGMD .....	22
Diagnostic et évolution de la maladie en Chine .....	23
LGMD D4 (CAPN3 – calpainopathie, autosomique dominante).....	23
Caractéristiques cliniques des calpainopathies dominantes .....	23
LGMD R1 (CAPN3 – calpainopathie, autosomique récessive).....	23
CALNATHIS : évolution de la fonction musculaire .....	23
L'intérêt de L'IRM quantitative .....	24



LGMD R2 ( <i>DYSF</i> – dysferlinopathie) .....	24
COS2 : histoire naturelle dans les dysferlinopathies .....	24
Dépister les problèmes respiratoires autrement .....	25
La douleur chronique comme signe annonciateur de maladie .....	25
LGMD R5 ( <i>SGCG</i> – gamma-sarcoglycanopathie) .....	26
Une étude d'histoire naturelle en préparation en France .....	26
Caractéristiques de la LGMD R5 en Bulgarie .....	26
LGMD R7 ( <i>TCAP</i> ) .....	27
Des patients brésiliens à la loupe .....	27
LGMD R9 ( <i>FKRP</i> – dystroglycanopathie) .....	27
Fiabilité des critères d'évaluation cliniques .....	27
Critères d'évaluation pour de futurs essais .....	27
LGMD R12 ( <i>ANO5</i> – anoctaminopathie) .....	28
Caractérisation de l'atteinte musculaire en imagerie .....	28
Évolution de la maladie au cours du temps .....	28
LGMD R27 ( <i>JAG2</i> ) .....	29
De nouveaux patients identifiés .....	29
<b>Études précliniques : les pistes thérapeutiques .....</b>	<b>29</b>
LGMD R2 ( <i>DYSF</i> – dysferlinopathie) .....	29
Le saut d'exon fonctionne <i>in silico</i> .....	29
Exon 27 : une nouvelle cible pour la thérapie antisens .....	30
Repositionnement médicamenteux : le potentiel du bazédoxifène .....	31
Édition génomique : preuve de concept <i>in vitro</i> .....	32
LGMD R3 ( <i>SGCA</i> – alpha-sarcoglycanopathie) .....	32
Profil pharmacologique du composé C17 .....	32
LGMD R7 ( <i>TCAP</i> ) .....	33
Preuve de concept de la thérapie génique .....	33
LGMD R9 ( <i>FKRP</i> – dystroglycanopathie) .....	34
Ribose et ribitol : quels effets sur le métabolisme ? .....	34
Thérapie génique : deux valent mieux qu'une .....	34
<b>Recherche fondamentale .....</b>	<b>35</b>
LGMD R2 ( <i>DYSF</i> – dysferlinopathie) .....	36
Mieux comprendre les effets des corticoïdes .....	36








## Les myopathies des ceintures

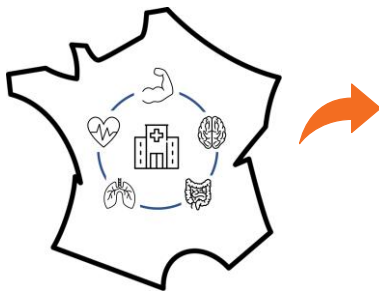
**LGMD**


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

### Principaux symptômes

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

### Traitements



-  Traiter les différents symptômes avec **une prise en charge pluridisciplinaire** dans un Centre de référence ou de compétences neuromusculaire.



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

### Diagnostic

#### Diagnostic clinique



Examen clinique par le médecin pour qualifier, quantifier et localiser le déficit musculaire (ceintures)



#### Diagnostic génétique

Analyse de sang et, si nécessaire, biopsie musculaire en vue d'identifier le gène en cause

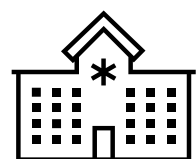
### En chiffres



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



**154** articles scientifiques publiés entre juin 2024 et mai 2025 (référéncés PubMed)



**11** essais cliniques dont **9** de thérapie génique (ClinicalTrials.gov au 31/05/25)



## Mode de transmission

### 27 formes autosomiques récessives

De LGMD R1 à LGMD R28

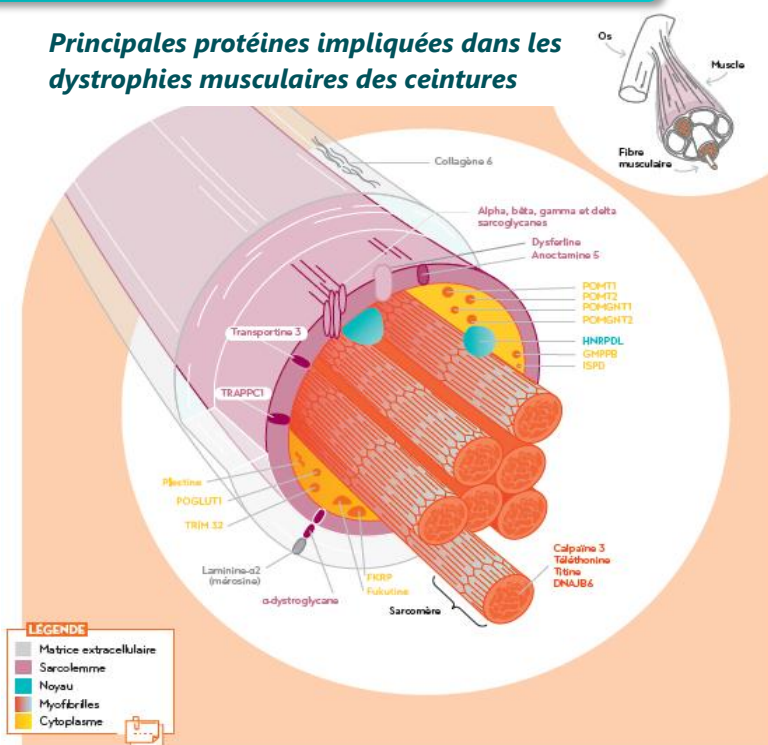
Dont 5 appellations :

- Calpaïnoopathies : LGMD R1
- Dysferlinopathies : LGMD R2
- Anoctaminopathies : LGMD R12
- Sarcoglycanopathies : LGMD R3, R4, R5, R6
- Dystroglycanopathies : LGMD R9, R11, R13, R14, R15, R16, R19, R20 et R24

### 5 formes autosomiques dominantes (beaucoup plus rares que les précédentes)

De LGMD D1 à LGMD D5

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



## Une nouvelle classification depuis 2018

### AUTOSOMIQUE RECESSIF

### AUTOSOMIQUE DOMINANT

Nom	Gène	Protéine	Nom	Gène	Protéine
LGMD R1 (ex LGMD 2A)	<i>CAPN3</i>	Calpaïne 3	LGMD D1 (ex LGMD 1D)	<i>DNAJB6</i>	DNAJB6
LGMD R2 (ex LGMD 2B)	<i>DYSF</i>	Dysferline	LGMD D2 (ex LGMD 1F)	<i>TNPO3</i>	Transportine 3
LGMD R3 (ex LGMD 2D)	<i>SGCA</i>	α-sarcoglycane	LGMD D3 (ex LGMD 1G)	<i>HNRNPDL</i>	hnRNPDL
LGMD R4 (ex LGMD 2E)	<i>SGCB</i>	β-sarcoglycane	LGMD D4 (ex LGMD 1I)	<i>CAPN3</i>	Calpaïne 3
LGMD R5 (ex LGMD 2C)	<i>SGCG</i>	γ-sarcoglycane	LGMD D5 (ex LGMD 2A)	<i>COL6A1, -A2, -A3</i>	Chaîne α1, 2, 3 du collagène VI
LGMD R6 (ex LGMD 2F)	<i>SGCD</i>	δ-sarcoglycane			
LGMD R7 (ex LGMD 2G)	<i>TCAP</i>	Téléthosine			
LGMD R8 (ex LGMD 2H)	<i>TRIM32</i>	TRIM32			
LGMD R9 (ex LGMD 2I)	<i>FKRP</i>	FKRP			
LGMD R10 (ex LGMD 2J)	<i>TTN</i>	Titine			
LGMD R11 (ex LGMD 2K)	<i>POMT1</i>	POMT1			
LGMD R12 (ex LGMD 2L)	<i>ANO5</i>	Anoctamine 5			
LGMD R13 (ex LGMD 2M)	<i>FKTN</i>	Fukutine			
LGMD R14 (ex LGMD 2N)	<i>POMT2</i>	POMT2			
LGMD R15 (ex LGMD 2O)	<i>POMGNT1</i>	POMGNT1			
LGMD R16 (ex LGMD 2P)	<i>DAG1</i>	α et β dystroglycanes			
LGMD R17 (ex LGMD 2Q)	<i>PLEC</i>	Plectine			
LGMD R18 (ex LGMD 2S)	<i>TRAPPC11</i>	TRAPPC11			
LGMD R19 (ex LGMD 2T)	<i>GMPPB</i>	GMPPB			
LGMD R20 (ex LGMD 2U)	<i>ISPD</i>	ISPD			
LGMD R21 (ex LGMD 2Z)	<i>POGLUT1</i>	Protéine O-transférase 1			
LGMD R22	<i>COL6A1, -A2, -A3</i>	Collagène VI			
LGMD R23	<i>LAMA2</i>	Laminine α2 (mérosine)			
LGMD R24	<i>POMGNT2</i>	POMGNT2			
LGMD R25 (ex LGMD 2X)	<i>BVES</i>	POPDC1			
LGMD R26	<i>POPDC3</i>	POPDC3			
LGMD R27	<i>JAG2</i>	Jagged2			
LGMD R28	<i>HMGR</i>	HMG-CoA réductase			

Pour en savoir plus sur les LGMD :

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





## 4

## Faits marquants de ces douze derniers mois

**Deux registres nationaux déployés en 2025**

▪ On attendait leur ouverture depuis plusieurs années et c'est chose faite ! Les registres français sur les calpaïnopathies et les sarcoglycanopathies ont débuté la collecte de données en janvier 2025. Financés et hébergés par l'AFM-Téléthon, ces deux registres recueilleront des informations médicales et génétiques précieuses qui nourriront des projets de recherche, le tout dans l'intérêt des patients.

**LGMD R2 : des pistes thérapeutiques en abondance**

▪ La recherche thérapeutique dans la LGMD R2 bat son plein cette année : saut d'exon, repositionnement de médicament, thérapie génique et édition génomique y ont été étudiés. Cette effervescence intellectuelle ne se limite pas aux thérapies innovantes : investigation des effets des corticoïdes, dépistage des problèmes respiratoires... La dysferlinopathie a fait l'objet de nombreuses recherches et d'avancées ces derniers mois.

**LGMD R5 : la thérapie génique en cours d'évaluation**

▪ L'évaluation de l'ATA-200 a démarré aux Etats-Unis cette année avec deux patients traités dans le cadre de l'essai promu par *Atamyo Therapeutics*. Le laboratoire américain *Sarepta Therapeutics* s'apprête à passer à l'étape clinique avec son produit de thérapie génique SRP 9005. Ces essais sont des espoirs tangibles pour les patients, et la LGMD R5 rejoint donc les LGMD R3 et R4 au banc des sarcoglycanopathies pour lesquelles la thérapie génique pourrait se concrétiser.

**LGMD R9 : entre études cliniques et précliniques**


▪ Pharmacothérapie et thérapie génique sont à l'étude dans la LGMD R9. En France, *Atamyo Therapeutics* a terminé la phase I/II de l'essai clinique du produit de thérapie génique ATA-100, avec des résultats positifs à confirmer dans un essai pivot (phase III). Le laboratoire américain *Askbio*, après avoir terminé la phase d'escalade de dose de son essai clinique du LION-CS101, devrait passer à l'étape suivante de l'évaluation de ce candidat-médicament de thérapie génique. La recherche préclinique continue également, et une autre équipe américaine a démontré cette année la faisabilité dans la maladie d'une thérapie génique avec deux gènes au sein du même vecteur : le gène *FKRP* pour compenser la mutation génétique et le gène *FST* codant la follistatine pour favoriser la croissance musculaire.





## Essais cliniques

▪ Ils évaluent **un traitement potentiel** afin de s'assurer de sa tolérance et de son efficacité dans une maladie donnée. Un produit est testé au cours **de phases successives (I, II, III, IV)**, pour donner des réponses spécifiques sur le produit : est-il bien toléré ? Efficace ? À quelle dose ? Sur quels critères (marche, fonction motrice, cardiaque...) ? Après sa mise sur le marché, l'apparition d'éventuels effets secondaires continue d'être surveillée.

 [Les essais cliniques en pratique](#)



## Les essais cliniques en cours dans les LGMD

TITRE DE L'ESSAI	FORME DE LGMD	APPROCHE THÉRAPEUTIQUE	DÉVELOPPEMENT CLINIQUE		
			PHASE I	PHASE II	PHASE III
<b>SRP-6004-102 (NAVIGENE)</b> (Sarepta Therapeutics, États-Unis)	<b>LGMD R2 (DYSF)</b>	Thérapie génique	SRP-6004		
<b>SRP-9004-102 (DISCOVERY)</b> (Sarepta Therapeutics, États-Unis)	<b>LGMD R3 (SGCA)</b>	Thérapie génique	SRP-9004		
<b>SRP-9003-101</b> (Sarepta Therapeutics, États-Unis)	<b>LGMD R4 (SGCB)</b>	Thérapie génique		SRP-9003	
<b>SRP-9003-102 (VOYAGENE)</b> (Sarepta Therapeutics, États-Unis)	<b>LGMD R4 (SGCB)</b>	Thérapie génique	SRP-9003		
<b>SRP-9003-301 (EMERGENCE)</b> (Sarepta Therapeutics, multinational)	<b>LGMD R4 (SGCB)</b>	Thérapie génique		SRP-9003	
<b>ATA-003-GSAR</b> (Généthon – Atamyo Therapeutics, multinational, dont France)	<b>LGMD R5 (SGCG)</b>	Thérapie génique		ATA-200 (GNT0007)	
<b>SRP-9005-101 (COMPASS)</b> (Sarepta Therapeutics, États-Unis)	<b>LGMD R5 (SGCG)</b>	Thérapie génique		SRP-9005	
<b>ATA-001-FKRP</b> (Généthon – Atamyo Therapeutics, multinational, dont France)	<b>LGMD R9 (FKRP)</b>	Thérapie génique		ATA-100 (GNT0006)	
<b>LION-CS101</b> (AskBio, États-Unis)	<b>LGMD R9 (FKRP)</b>	Thérapie génique		LION-101 (AB-1003)	
<b>MLB-01-003</b> (ML Bio Solutions, États-Unis)	<b>LGMD R9 (FKRP)</b>	Pharmacothérapie		BBP-418 (ribitol)	
<b>MLB-01-005 (FORTIFY)</b> (ML Bio Solutions, multinational)	<b>LGMD R9 (FKRP)</b>	Pharmacothérapie		BBP-418 (ribitol)	



<b>DUNE Phase 2 Exercise Challenge</b> (Edgewise Therapeutics, États-Unis)	<b>LGMD R9 (FKRP)</b>	<b>Pharmacothérapie</b>	<b>EDG-5506 (sevasemten)</b>
<b>bASKet</b> (Myopax, Allemagne)	<b>LGMD</b>	<b>Thérapie cellulaire</b>	<b>GenPHSats</b>

## Essais cliniques portant sur plusieurs LGMD

### Effets de la prednisone : identifier des biomarqueurs

Un **biomarqueur**, ou **marqueur biologique** est une caractéristique mesurable qui indique un processus biologique normal ou pathologique. L'identification de nouveaux marqueurs biologiques d'une maladie est très importante pour surveiller son évolution et mesurer l'efficacité de nouveaux traitements. Ces marqueurs sont physiologiques, biologiques ou moléculaires.

- De 2019 à 2022, l'essai clinique nord-américain *Weekly Steroids in Muscular Dystrophy*, ou WSiMD ([NCT04054375](#)) avait évalué les effets d'un traitement par corticoïdes (prednisone) à faible dose (une fois par semaine) durant six mois chez 19 adultes, âgés de 18 à 60 ans, atteints de LGMD R1, R2, R4-R6, R9 ou R12 (et un patient atteint de dystrophie musculaire de Becker).
- Les corticoïdes à cette dose ont été bien tolérés, sans effets secondaires importants, et semblaient protéger le muscle. Les malades ont notamment montré une augmentation de la force de préhension et de la distance de marche chronométrée.

### Des marqueurs biologiques de son effet

- Deux ans plus tard, les investigateurs de l'étude clinique ont publié des résultats de l'analyse d'échantillons de sang des participants de l'essai. Avant traitement, les chercheurs notent dans le sang des malades une augmentation du taux de protéines d'origine musculaire en rapport avec les dommages musculaires observés dans les dystrophies musculaires. Après traitement, sur les 6 411 protéines détectées par l'analyse, la composition sanguine montre une augmentation de 24 protéines et une diminution de 132 autres.
- Les protéines dont le taux est diminué sont associées à la fonction du système immunitaire, mais aussi à des constituants de la structure musculaire. Parmi les protéines dont le taux est augmenté, plusieurs seraient impliquées dans les modifications (croissance, réparation...) de la matrice extracellulaire et dans le développement musculaire. Ces données montrent qu'il serait possible de concevoir des biomarqueurs permettant de mieux personnaliser la prise de stéroïde, optimiser leur efficacité et limiter les effets secondaires.

*Willis, A. B. et al. Sci Rep. 2024*

### Thérapie cellulaire : la greffe de cellules souches

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

- L'essai **bASKet** qui devait débuter en 2023 n'a toujours pas démarré. La thérapie cellulaire qui sera évaluée dans cet essai de phase I/IIa vise à régénérer du muscle sain en **transplantant des cellules souches musculaires** (ou GenPHSats pour « *gene edited primary human satellite cells* ») prélevées chez le patient, corrigées *in vitro* via l'outil d'édition génomique CRISPR/Cas9, avant de lui être réinjectées (transplantation autologue). L'approche est développée par l'équipe allemande de Simone Spuler, cofondatrice de la société de biotechnologie Myopax.
- Six adolescents et/ou adultes atteints de LGMD sont prévus d'entrer dans l'étude. Ils devraient être suivis pendant un an pour évaluer notamment





l'impact du traitement sur l'évolution de la structure et de la force musculaires.

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

*Arnold, C. et al. Nat Med. 2022*

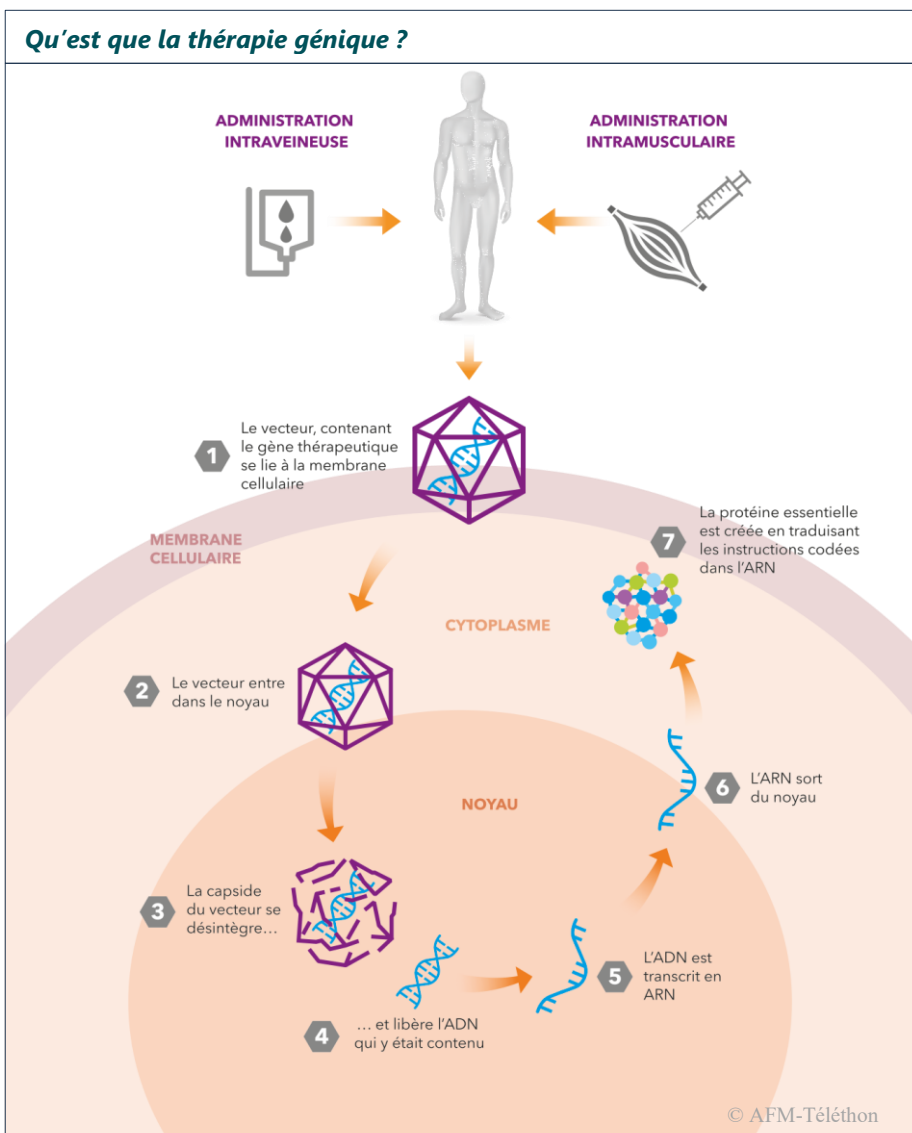


## LGMD R1 (*CAPN3* – calpainopathie)

### Thérapie génique : un essai en perspective ?

▪ Généthon développe actuellement un candidat-médicament de thérapie génique (GNT0008/ATA-300) visant à remplacer le gène *CAPN3* défectueux dans la LGMD R1. À ce jour, les phases pré-cliniques avancées sont terminées, avec des résultats très encourageants à la fois sur l'efficacité et la sécurité du produit.

<https://www.youtube.com/watch?v=1y-doAySl80>



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

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

[www.afm-telathon.fr/fr/termes/therapie-genique](http://www.afm-telathon.fr/fr/termes/therapie-genique)

## LGMD R2 (*DYSF*– dysferlinopathie)

## Thérapie génique : le SRP-6004

- L'évaluation des effets du **SRP-6004** (rAAVrh74.MHCK7.DYSF.DV) conçu pour exprimer la dysferline a débuté chez deux participants en 2016 avec l'essai clinique **IRB15-00669** ([NCT02710500](#)) promu par *Sarepta Therapeutics*. Le produit administré en intramusculaire n'a pas provoqué d'effets indésirables notables.

## L'évaluation continue avec NAVIGENE

- Sur la base des données de l'essai IRB15-00669, *Sarepta Therapeutics* a démarré en mai 2023 l'essai en ouvert **SRP-6004-102** (ou NAVIGENE) aux États-Unis. Son objectif principal est d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'injection systémique (par voie intraveineuse) du SRP-6004 chez deux patients marchants atteints de LGMD R2 (dysferlinopathie).

Un **essai en ouvert** est un essai thérapeutique dans lequel les médecins et les participants ont connaissance du traitement à l'essai.

## Phase I Tolérance

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



## États-Unis



2  
(plus de 18 ans)



## Recrutement terminé



**Mai 2023 – Août 2028**  
**5 ans de suivi**

NCT05906251

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

## Thérapie génique : le SRP-9004

- En 2019, les résultats de l'**essai SRP-9004-101** évaluant **le SRP-9004** (scAAVrh74. tMCK.hSGCA), produit de thérapie génique développé par *Sarepta Therapeutics*, chez six patients ont montré une bonne tolérance et une ré-expression de l'alpha-sarcoglycane (SGCA) dans les muscles, et pour certains des participants, une discrète amélioration clinique.

## L'évaluation se poursuit

L'essai clinique **DISCOVERY (SRP-9004-102)** a démarré en 2025 aux États-Unis avec pour objectif principal de collecter des données supplémentaires concernant l'innocuité et l'efficacité d'une injection du SRP-9004 en intraveineuse chez quatre patients atteints de LGMD R3.

## Phase I Tolérance

## Essai SRP-9004-102 – LGMD R3



## États-Unis



4  
(4 ans et plus)



## Recrutement terminé



**Jan. 2025– Mars 2030**  
**5 ans de suivi**

NCT06747273

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

## Thérapie génique : le SRP-9003

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



### Essai SRP-9003-101 – LGMD R4



États-Unis



6  
(4 à 15 ans)



Recrutement  
terminé



Oct. 2018 – Fév. 2027  
7 ans de suivi

NCT03652259

Phase I  
Tolérance

Phase II  
Effet/Dose

▪ Les résultats intermédiaires rapportés jusqu'ici ont révélé une thérapie relativement bien tolérée par la majorité des patients, avec des effets secondaires mineurs (vomissements, douleurs gastro-intestinales, perte d'appétit...). D'autres effets plus sévères (hépatite et déshydratation importante) ont été observés chez une minorité, mais qui se sont résolus après quelques jours d'un traitement approprié.

#### Des améliorations biologiques et fonctionnelles

▪ Quelques semaines après l'injection du traitement, le taux de CPK dans le sang des malades peut être divisé par 10 et celui de la protéine bêta-sarcoglycane (SGCB) mesuré dans leurs muscles multiplié par six. Le complexe des sarcoglycanes est restauré au niveau de la membrane des fibres musculaires. Les évaluations motrices (NSAD) montrent une amélioration fonctionnelle significative (près de trois points supplémentaires en moyenne).



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

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

#### Une confirmation avec VOYAGENE

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

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



États-Unis



6 participants  
(4 à 50 ans)



Recrutement  
terminé



Déc. 2022 – Août 2028  
5 ans de suivi

NCT05876780

Phase I  
Tolérance

#### Passage à l'étape supérieure avec EMERGENCE

La compagnie a aussi démarré en 2024 un essai clinique de phase III (**SRP-9003-301, ou EMERGENCE**) qui poursuit les tests d'efficacité du SRP-9003 dans la LGMD R4. Le recrutement est désormais terminé, et l'étude inclut à l'heure actuelle 17 patients âgés de quatre ans et plus, marchants ou non. *Sarepta* a annoncé être en bonne voie pour soumettre une demande d'autorisation de mise sur le marché aux autorités de santé américaines (FDA) au cours du second semestre 2025.



Phase III  
Efficacité

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



Étranger



17  
(4 ans et plus)



Recrutement  
terminé



Jan. 2024 – Nov. 2029  
5 ans de suivi

NCT06246513

[Sarepta Therapeutics. Communiqué de presse du 15 avril 2025](#)

[Mendell, J. R. et al. Nat Med. 2024](#)

[Sarepta Therapeutics. Communiqué de presse du 16 janvier 2024](#)

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

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

### LGMD R5 (SGCG – gamma-sarcoglycanopathie)

#### Essai de thérapie génique

▪ *Atamyo Therapeutics*, spin-off du laboratoire Généthon, a lancé début 2025 un nouvel essai clinique de phase I/II testant l'innocuité et l'efficacité de **l'ATA-200**, un vecteur médicament AAV exprimant la gamma-sarcoglycane (SGCG), déficiente dans la LGMD R5. Ce produit de thérapie génique, issu des travaux de recherche de l'équipe d'Isabelle Richard, experte des dystrophies musculaires des ceintures à Généthon, le laboratoire de l'AFM-Téléthon, devait être évalué chez six enfants (âgés de 6 à 12 ans) atteints de LGMD R5 et encore marchants, avec un suivi sur cinq ans.

[Atamyo Therapeutics. Communiqué de presse du 12 novembre 2024](#)

▪ Ce nouvel essai multicentrique a reçu l'approbation pour se dérouler **en France, en Italie et aux États-Unis**. Deux patients américains ont déjà pu être traités avec le candidat-médicament en avril et mai 2025 à l'université de Floride (États-Unis), grâce notamment au financement de la *DION Foundation*. Le versant européen de cet essai n'a pas démarré.

Phase I  
Tolérance

Phase II  
Effet/Dose

### Essai ATA-003-GSAR – LGMD R5



France et  
étranger



6  
(6 à 12 ans)



Fév. 2025 – Jan. 2032  
5 ans de suivi

NCT05973630

#### Thérapie génique : les Américains emboitent le pas

▪ En 2025, la FDA (*Food and Drug Administration*) a autorisé *Sarepta Therapeutics* à démarrer **COMPASS** (SRP-9005-101), un nouvel essai clinique combiné de phase I/II/III qui évaluera pour la première fois chez l'homme dans la LGMD R5 les effets du **SRP 9005**, un produit de thérapie génique. Cet essai multicentrique américain inclura 15 enfants et adultes atteints de la maladie, marchants ou non, et comprendra deux parties : une évaluation de l'innocuité du SRP-9005, et une de son efficacité. Les malades recevront une dose unique du candidat-médicament pour un suivi sur cinq ans.

[Sarepta Therapeutics. Communiqué de presse du 15 avril 2025](#)



### Essai COMPASS – LGMD R5



États-Unis



15  
(4 ans et plus)



Recrutement  
en cours



Mai 2025 – Mars 2032  
5 ans de suivi

NCT06952686

Phase III  
Efficacité

### LGMD R9 (FKRP – dystroglycanopathie)

#### Thérapie génique : 1<sup>re</sup> partie de phase I/II finalisée pour l'ATA-100

- Le **GNT0006 (ATA-100)** est un produit de thérapie génique, administré par voie intraveineuse, qui a pour objectif de rétablir une production de protéine FKRP chez les patients atteints de LGMD R9.
- L'essai clinique **ATA-001-FKRP** de phase I/II a démarré en 2022 afin de tester l'innocuité et l'efficacité du produit. Promu par *Atamyo Therapeutics*, l'essai a lieu **en France, au Danemark et au Royaume-Uni**, et les six patients prévus dans la première partie de l'essai ont été traités à ce jour.

Le saviez-vous ?

#### Un produit issu de la recherche de Généthron

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

#### La bonne dose : moins égale plus

- Après avoir évalué les effets de l'injection de deux doses du candidat-médicament dans deux différentes cohortes de patients, *Atamyo* a annoncé en avril 2025 avoir complété la phase d'escalade de dose de l'essai et déterminé la quantité de produit donnant les meilleurs résultats.

Tandis que les doses testées se sont montrées bien tolérées, les investigateurs ont observé chez les malades traités avec la plus faible d'entre elles une efficacité marquée. Ils notent en particulier chez tous les patients une amélioration des critères fonctionnels et histologiques, et une inversion du déclin normalement observé au cours de l'histoire naturelle de la maladie. Douze mois post-traitement, les malades traités présentent :

- une capacité vitale forcée (CVF) augmentée de 5 % en moyenne ;
- un score NSAD stabilisé, et qui s'améliore à 18 mois ;
- une vitesse de marche augmentée de 19 % en moyenne (test de marche de 10 mètres).

Ces améliorations sont maintenues au-delà de 12 mois. La dose minimale a donc été sélectionnée pour la suite du développement clinique de l'ATA-100.





### Une désignation « médicament orphelin pédiatrique » aux États-Unis

La « *Rare Pediatric Disease designation* » est accordée par la FDA (*Food and Drug Administration*) à un médicament en développement s'il montre qu'il permet de **prévenir ou de traiter une maladie pédiatrique rare**, c'est-à-dire une maladie qui limite considérablement l'espérance de vie, dont les manifestations affectent principalement les enfants de la naissance à 18 ans et qui touche moins d'une personne sur 200 000 aux États-Unis.

L'obtention de cette désignation pour l'ATA-100 en 2025 confirme son potentiel à apporter une option thérapeutique encore inexistante chez les enfants et adolescents atteints de LGMD R9.

*Mease, C. et al. Orphanet J Rare Dis. 2024.*

*Atamyo Therapeutics. Communiqué de presse du 3 avril 2025 ;*

*Atamyo Therapeutics. Communiqué de presse du 12 novembre 2024*

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

Phase I  
Tolérance

Phase II  
Effet/Dose

### Essai ATA-001-FKRP – LGMD R9



France et  
étranger



39  
(plus de 16 ans)



Août 2022 – Oct. 2030  
5 ans de suivi

NCT05224505

### Thérapie génique : le LION-101 est évalué dans la deuxième cohorte

Le **LION-101** (ou AB-1003) est un produit de thérapie génique conçu pour être administré par voie intraveineuse dans la LGMD R9 liée à *FKRP* et qui a pour objectif de rétablir une production de protéine *FKRP*. Il a déjà montré une bonne tolérance et une efficacité dose-dépendante dans des modèles de souris de la maladie.

L'essai **LION-CS101** multicentrique de phase I/II lancé par *Asklepios BioPharmaceutical* (*AskBio, filiale de Bayer*), est en cours aux États-Unis ; il inclura au total dix adultes présentant une LGMD R9.

En mars 2025, après l'obtention de résultats positifs sur l'innocuité et la tolérance du produit de thérapie génique dans la première cohorte, le laboratoire a annoncé avoir reçu l'approbation du DSMB pour poursuivre l'évaluation du LION-101, et déterminer ses effets à dose plus élevée dans la deuxième cohorte. Le recrutement des patients de cette dernière a commencé.

*Asklepios BioPharmaceutical. Communiqué de presse du 7 mars 2025.*



Un **DSMB** (*data safety and monitoring board*) est un groupe d'experts, indépendant du promoteur et des investigateurs, qui examine régulièrement les résultats intermédiaires obtenus lors du suivi d'un essai clinique. Ce comité de surveillance est garant de l'intégrité de l'essai et s'assure que le rapport bénéfice-risque pour les participants reste favorable à la poursuite de l'essai tout au long de sa réalisation.

*Brun-Buisson, C. M/S : médecine sciences. 2005.*



### Essai LION-CS101 – LGMD R9



États-Unis



10  
(18 à 65 ans)



Recrutement  
en cours



Mai 2023 – Déc. 2028  
1 an de suivi

NCT05230459

Phase I  
Tolérance

Phase II  
Effet/Dose

### Pharmacothérapie : le ribitol poursuit son chemin

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

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



#### Une alternative au ribitol

Le **ribose** est une autre molécule à l'étude pour stimuler l'activité de la protéine FKRP. Ce sucre, précurseur du ribitol, a la particularité d'être disponible en vente libre et que son innocuité soit déjà prouvée. Des études ont montré que l'addition de ribose dans des cellules modèles d'une autre dystroglycanopathie (LGMD R20 liée à *ISPD*) permet l'augmentation de la concentration en ribitol et la restauration de la glycosylation de l'alpha-dystroglycane.

*Ortiz-Cordero, C. et al. Elife. 2021*

*Van Tol, W. et al. Clin Chem. 2019*

*Gerin, J. et al. Nat Commun. 2016.*

### Essai MLB-01-003 LGMD R9 - Ribitol



États-Unis



14  
(12 à 55 ans)



Recrutement  
terminé



Fév. 2021 – Nov. 2026  
5 ans de suivi

NCT04800874

Phase II  
Effet/Dose

### Le ribitol désormais en phase III

- Après l'obtention de résultats intermédiaires positifs (bonne tolérance, réduction du taux sérique de CPK, amélioration de fonctions motrices...) durables dans cette étude de phase II, l'essai **MLB-01-005** (ou « **FORTIFY** ») multicentrique international de phase III du ribitol a été lancé en 2023. Il permettra d'évaluer plus largement (112 participants) l'innocuité et l'efficacité de l'administration orale du ribitol à long terme et à plus grande échelle. Le recrutement est terminé et les résultats des analyses intermédiaires sont attendus au cours de l'année 2025.

*BridgeBio. Communiqué de presse du 20 février 2025*

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



Phase III  
Efficacité

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



Étranger



112  
(12 à 55 ans)



Recrutement  
terminé



Avril 2023 – Juil. 2027  
3 ans de suivi

NCT05775848

**Pharmacothérapie : un avenir incertain pour le sevasemten**

- Le **sevasemten** (ou **EDG-5506**) est une petite molécule développée par *Edgewise Therapeutics* pour lutter contre l'atrophie et la fibrose musculaires. Administrée par voie orale, elle limite le recrutement des fibres rapides particulièrement affectées dans les dystrophies, empêchant ainsi leur dégradation. Principalement testée dans la dystrophie musculaire de Duchenne, la molécule est aussi mise à l'essai dans d'autres myopathies, dont la LGMD.
- Fin 2022, *Edgewise Therapeutics* avait lancé au Danemark l'**essai « DUNE »** de phase II pour évaluer les effets de l'EDG-5506 sur les biomarqueurs de lésion musculaire liée à l'exercice physique chez neuf patients atteints de LGMD R9, neuf de dystrophie musculaire de Becker (DMB) et trois atteints d'une myopathie métabolique (maladie de McArdle).
- Début 2024, le laboratoire avait rapporté que, tandis que le sevasemten avait montré une bonne tolérance et une efficacité dans la réduction des dommages musculaires liés à l'exercice dans la DMB, les résultats n'étaient pas statistiquement concluants chez les patients atteints de LGMD R9. Des analyses supplémentaires devaient être réalisées, mais les résultats de ces dernières n'ont pas encore été communiqués.

[\*Edgewise Therapeutics. Communiqué de presse du 9 mai 2024\*](#)

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



## Études observationnelles

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

- Dans les études observationnelles (ou études cliniques), à la différence des études interventionnelles comme les essais cliniques, les éventuels actes pratiqués ou produits utilisés ne diffèrent pas de la prise en charge habituelle des participants.



#### Différents types d'études cliniques

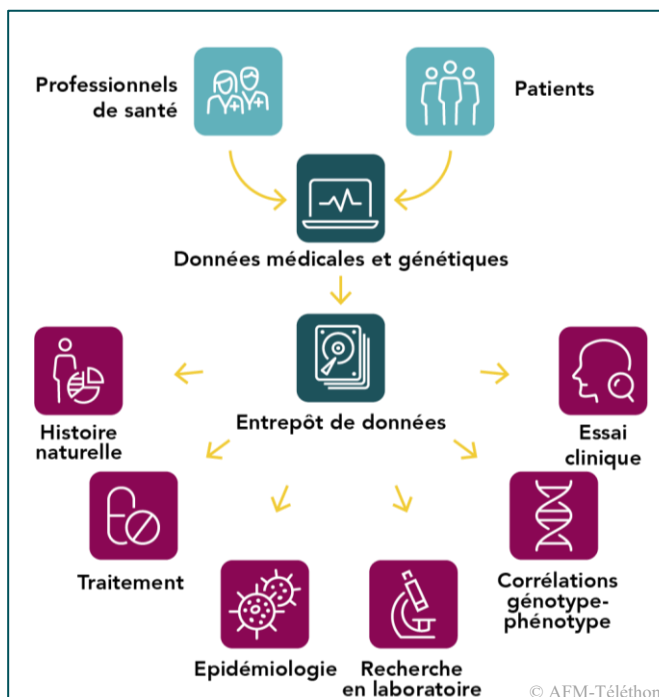
- **Transversale** : on s'intéresse aux sujets au moment de l'étude pour en décrire les caractéristiques (fréquence, morbidité, facteurs de risque...).
- **Prospective** : on suit l'évolution au cours du temps des personnes incluses dans l'étude, comme les études d'histoire naturelle des maladies.
-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

Ce que les médecins appellent l'**histoire naturelle** d'une maladie est la description des différentes manifestations d'une maladie et de leur évolution au cours du temps en l'absence de tout traitement (médicaments, kinésithérapie, chirurgie...).

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

### Les registres de patients LGMD

- Les entrepôts de données médicales et les registres en général, **collectent des informations sur les malades** et/ou permettent notamment d'identifier rapidement d'éventuels candidats à un essai clinique. Les registres peuvent être nationaux; mais, compte tenu de la rareté de certaines maladies, ils sont de plus en plus internationaux.



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



## Deux registres LGMD nationaux

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

Soutenus par l'AFM-Téléthon, deux registres français sur les LGMD ont été déployés en janvier 2025 :

- Un registre sur les **calpainopathies**, coordonné par le Pr Edoardo Malfatti (Centre de Référence de Pathologie Neuromusculaire, Hôpital Henri Mondor, Paris) et Isabelle Richard (chercheuse à Généthron, Évry).

[www.afm-telathon.fr/fr/vivre-avec-la-maladie/l-entrepot-de-donnees-de-sante/la-collecte-de-donnees-sur-les-calpainopathies](http://www.afm-telathon.fr/fr/vivre-avec-la-maladie/l-entrepot-de-donnees-de-sante/la-collecte-de-donnees-sur-les-calpainopathies)

- Un registre sur les **sarcoglycanopathies**, coordonné par le Pr Pascal Laforêt (Centre de Référence de Pathologie Neuromusculaire Nord-Est-Ile-de-France, Hôpital Raymond Poincaré, Garches).

[www.afm-telathon.fr/fr/vivre-avec-la-maladie/l-entrepot-de-donnees-de-sante/la-collecte-de-donnees-sur-les-0](http://www.afm-telathon.fr/fr/vivre-avec-la-maladie/l-entrepot-de-donnees-de-sante/la-collecte-de-donnees-sur-les-0)

## Dix registres LGMD internationaux

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

Maladie(s)	Gène(s)	Registre (pays coordinateur)
LGMD D1	DNAJB6	<u>LGMD-1D DNAJB6 Foundation and International Registry (États-Unis)</u>
LGMD D4, R1	CAPN3	<u>LGMD2A/Calpainopathy Registry (États-Unis)</u>
LGMD D5, R22	COL6A1-3	<u>Global Registry for COL6-related dystrophies (UK)</u>
LGMD R2	DYSF	<u>The Dysferlin Registry (États-Unis)</u>
LGMD R3	SGCA	<u>LGMD2D Foundation Registry (USA)</u>
LGMD R4	SGCB	<u>GFB Registry (Italie)</u>
LGMD R5	SGCG	<u>Kurt+Peter Foundation Registry (États-Unis)</u>
LGMD R9	FKRP	<u>Global FKRP Registry (UK)</u>
LGMD R12	ANO5	<u>LGMD2L Foundation Registry (États-Unis)</u>
LGMD D1, LGMD D5, LGMD R7-11, LGMD R13-20, LGMD R22-24	COL6A1, COL6A2, COL6A3, CRPPA (ISPD), DAG1, DNAJB6, FKRP, FKTN, GMPPB, LAMA2, PLEC (PLEC1), POMGNT1, POMGNT2, POMT1, POMT2, TCAP, TRAPPC 11, TRIM 32, TTN	<u>Congenital Muscle Disease International Registry (CMDIR) (États-Unis)</u>

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

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

## Études cliniques dans plusieurs LGMD

### Mieux connaître la prévalence des LGMD

- Du séquençage de nouvelle génération (NGS) réalisé entre 2017 et 2018 chez 2 372 patients de 21 pays (Amérique latine, Asie, Moyen-Orient, Afrique du Sud) hors Europe et présentant une faiblesse musculaire des ceintures a révélé que 225 (9 %) présentaient une myopathie des ceintures.
- La dysferlinopathie (LGMD R2) était la plus fréquente (27 %), suivie de la calpainopathie (LGMD R1) avec 23 %, les LGMD R3 et R9 (9 %), la LGMD R7





(6 %) et les LGMD R4, R5 et R12 (4 %). La sarcoglycanopathie LGMD R6 est la plus rare (un unique cas brésilien).

Les auteurs notent que parmi les 261 patients atteints d'une faiblesse des ceintures, pour qui le NGS a permis de poser un diagnostic, 86,4 % étaient atteints de LGMD et 13,8 % de maladie de Pompe (liée au gène *GAA*). Ces résultats font progresser les connaissances sur les fréquences des différentes formes de LGMD dans le monde, mais aussi soulignent l'intérêt d'inclure le gène *GAA* dans le panel des gènes à étudier face à une faiblesse des muscles des ceintures.

*Bevilacqua, J. A. et al. Front Genet. 2024.*

## Un PROM spécifique aux LGMD



### Qu'est-ce qu'un PROM ?

Les **patient-reported outcome measures**, ou PROM, sont des moyens d'évaluer la qualité des soins à partir de la **perspective des patients**.

Contrairement aux évaluations cliniques réalisées par des professionnels de santé, les PROM recueillent directement les expériences et avis des malades concernant leur état de santé grâce à des **questionnaires** permettant de collecter des informations importantes non collectées par les mesures cliniques classiques. Les PROM peuvent servir, entre autres, à évaluer l'impact de thérapies potentielles dans des essais cliniques.



[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

▪ Jusqu'à présent il n'existait pas de PROM couramment employé et spécifique aux myopathies des ceintures. Le **LGMD Health Index** (LGMD-HI) est un outil récemment conçu par des chercheurs du consortium GRASP-LGMD qui a pour objectif de combler ce besoin.

▪ Cette équipe a récemment publié une description du développement du LGMD-HI : évalué sur 163 participants, il comprend 97 items répartis en 15 catégories (ambulation, fonction des mains, fatigue, santé émotionnelle...). Il présente des différences significatives de scores entre les patients marchants et ceux non marchants, mais pas entre les sexes, les situations d'emploi ou les formes de LGMD. Il renseigne sur la sévérité de la maladie et nécessite environ 15 minutes pour être réalisé.

Les auteurs concluent que le LGMD-HI est un PROM adapté pour tenir compte de la diversité des LGMD ; il permet de mesurer de façon fiable le poids de la maladie dans de multiples formes du groupe. Cependant, la sur-représentation des mutations *FKRP* (57 %) et des patients caucasiens (92 %) au sein de la cohorte ayant servi à évaluer l'index pourrait limiter l'applicabilité de l'outil à l'ensemble de la population LGMD.

*Stouffer, J. A. et al. Neuromuscul Disord. 2024.*

## Les sarcoglycanopathies en Russie

▪ Les données génétiques et cliniques de près de 50 patients russes atteints de sarcoglycanopathies ont été analysées rétrospectivement pour déterminer le spectre des mutations et la fréquence de ces maladies dans le pays.

▪ Les analyses montrent que 35 patients (71 %) présentent des mutations dans le gène *SGCA* (LGMD R3), 6 (12 %) sont porteurs de variants génétiques dans *SGCB* (LGMD R4), 6 (12 %) dans *SGCG* (LGMD R5) et 4 % dans *SGCD* (LGMD R6). Plus de 30 variants ont été identifiés, dont six encore jamais rapportés. Les chercheurs évaluent l'incidence des



sarcoglycanopathies à 1 sur 4 115 039, une estimation plus basse qu'ailleurs dans le monde.

[\*Bulakh, M. et al. Gene. 2024.\*](#)

### Ceci n'est pas une DMD

- La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est la plus fréquente des dystrophies musculaires et est communément cliniquement diagnostiquée par la présence chez des garçons ou des hommes de difficultés à marcher, à se tenir debout ou à s'asseoir, une hypertrophie des mollets, des rétractions précoces du tendon d'Achille et une faiblesse des muscles de la jambe. Les patients atteints de LGMD, selon les formes, peuvent présenter ces manifestations cliniques et être considérés à tort comme atteints de DMD.
- En Inde, des chercheurs ont montré cette possibilité en réalisant des analyses génétiques chez 961 garçons et hommes (2 à 35 ans) dont l'examen clinique suggérait une DMD.

### Une majorité de LGMD parmi les erreurs diagnostiques

- Les résultats indiquent que 816 d'entre eux sont bien touchés par une DMD, mais que 11 % sont atteints d'une autre dystrophie musculaire. Plus de 75 % de ces derniers présentent une LGMD (D5, R1-R6, R17 et R22), avec la forme liée à *SGCB* (LGMD R4) étant la plus fréquente (28 %). D'autres maladies comme la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss ou dystrophie musculaire congénitale liée à *LAMA2* (4 %) sont également représentées.
- Les investigateurs ont aussi identifié 44 nouveaux variants chez les patients non DMD, dont six dans la LGMD R2 liée à *DYSF*, et six dans la LGMD R17 liée à *PLEC*.
- Cette étude souligne le degré de proximité phénotypique entre certains patients DMD et LGMD, et l'importance des analyses génétiques (dont le NGS) pour établir un diagnostic de certitude et mettre en place une prise en charge adaptée.

[\*Karthikeyan, P. et al. Mol Genet Genomic Med. 2024.\*](#)

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

### Fonctions motrice et pulmonaire dans les sarcoglycanopathies

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



### Histoire naturelle des LGMD R1 et R4

- Une étude monocentrique américaine d'histoire naturelle promue par le *Nationwide Children's Hospital* s'attache à caractériser la progression clinique et l'impact fonctionnel de la maladie chez des personnes atteintes de LGMD R1 et R4. L'étude suit pendant trois ans (visites tous les six mois)



l'évolution de la force musculaire et de la vitesse de marche. Initialement censée se terminer en 2022, l'étude se poursuivra jusqu'en 2025.



### Caractéristiques cliniques des dystroglycanopathies

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

Les données collectées sur 77 patients atteints de LGMD R9 avaient fait l'objet d'une première analyse en 2023 qui montrait que l'impact de la douleur sur la participation aux activités du quotidien, au sommeil et à la satisfaction de vie ne semblait globalement pas plus élevé chez ces malades que celui observé dans la population générale. Ils notaient également que la fatigue et l'impact de la douleur sont corrélés et augmentent au cours du temps. D'autres analyses sont en attente.

[Reelfs, A. M. et al. Neuromuscul Disord. 2023.](#)

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



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

Une étude d'histoire naturelle (**GRASP-01-001**) prospective portant sur les LGMD D1, R1-R6, R9 et R12 et coordonnée par le consortium GRASP-LGMD (*Genetic Resolution and Assessments Solving Phenotypes in LGMD*), vise à évaluer l'utilité d'un ensemble de mesures d'évaluation clinique sur un large spectre de LGMD, entre autres pour la prise de décision dans les essais cliniques dans ces maladies. L'étude a notamment pour objectif de déterminer si ces mesures sont fiables et utilisables entre individus présentant diverses atteintes cliniques. Elle inclut **80 patients** issus de neuf centres aux États-Unis et un en Europe.



### Étude GRASP-01-001 (histoire naturelle) LGMD D1, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R9, R12



États-Unis et  
Royaume-Uni



80  
(4 à 65 ans)



Recrutement  
terminé



Juin 2019 – Juin 2025  
1 an de suivi

NCT03981289

- Deux autres études du consortium GRASP-LGMD, avec le même objectif de préparation aux essais cliniques à venir, sont également en cours (**GRASP-01-003**, LGMD R1 et **GRASP-01-005**, toutes LGMD).

### Étude GRASP-01-003 (histoire naturelle) LGMD R1



États-Unis et  
Europe



100  
(12 à 50 ans)



Recrutement  
en cours



Jan. 2024 – Août 2028  
2 ans de suivi

NCT05618080

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



États-Unis



1000  
(6 à 50 ans)



Recrutement  
en cours



Oct. 2023 – Mai 2029  
2 ans de suivi

NCT05989620

### Biomarqueurs de fragilisation du sarcolemme dans les LGMD

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

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



États-Unis



11  
(plus de 18 ans)



Recrutement  
terminé



Nov. 2014 – Déc. 2025  
1 an de suivi

NCT01851447

### Évolution des capacités motrices dans les LGMD

- L'étude prospective d'histoire naturelle française **EIDY**, menée par le Laboratoire d'analyse du mouvement de l'hôpital Raymond Poincaré de Garches (Assistance publique - Hôpitaux de Paris, APHP), suit sur deux ans les paramètres moteurs de **80 personnes** atteintes de LGMD marchantes.
- Les investigateurs évaluent la force musculaire et les amplitudes des articulations lors de la marche, mais aussi l'exploration de l'espace avec les bras, l'habileté manuelle... Les participants compléteront également des questionnaires sur les activités quotidiennes, la qualité de vie, la fatigue, et ce à chaque visite tous les six mois. L'étude et le recrutement sont en cours.



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



France


80  
(18 à 70 ans)

Recrutement  
en cours

Avril 2021 – Janv. 2025  
2 ans de suivi

NCT04772027

### Diagnostic et évolution de la maladie en Chine

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

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



Chine


450  
(plus de 10 ans)

Recrutement  
sur invitation

Juil. 2021 – Déc. 2026  
3 ans de suivi

NCT04989751

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

#### Caractéristiques cliniques des calpaïnopathies dominantes

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

### Étude clinique rétrospective – LGMD D4



Italie


50  
(enfants et adultes)

Recrutement  
sur invitation

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

NCT05956132

### LGMD R1 (CAPN3 – calpaïnopathie, autosomique récessive)

#### CALNATHIS : évolution de la fonction musculaire

- En France, l'Assistance publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP) a démarré en 2024 une étude d'histoire naturelle sur **25 adultes** atteints de LGMD R1 suivis au centre de référence des maladies neuromusculaires de l'hôpital Henri-Mondor.
- L'objectif est de **quantifier la perte de force** des bras et des jambes sur une période de deux ans, principalement grâce à l'échelle de mesure motrice NSAD.





- Les investigateurs s'intéresseront également à la détermination des mesures d'évaluation clinique les plus pertinentes aux futurs essais cliniques et à l'appréciation d'une réponse thérapeutique.

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

### CALNATHIS (histoire naturelle) – LGMD R1



France



25  
(plus de 18 ans)



Recrutement  
en cours



Avril 2024 – Avril 2026  
2 ans de suivi

NCT06390566

### L'intérêt de L'IRM quantitative

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



#### L'imagerie par résonance magnétique (IRM) quantitative (qIRM)

est une technique relativement récente permettant d'évaluer de façon non invasive et avec précision (pourcentage de graisse, contenu en eau...) l'état des muscles, et notamment l'étendue de leurs lésions, de leur inflammation et de leur dégénérescence dans les maladies neuromusculaires.

- Des chercheurs allemands ont étudié la pertinence de l'utilisation de la qIRM dans la **LGMD R1** pour identifier les changements musculaires des patients au cours du temps. Chez **13 malades**, et à un an d'intervalle, ils ont recueilli des données cliniques (force musculaire, capacités de marche, performance dans les activités quotidiennes...) et des images IRM de muscles de leurs jambes.
- Les données relevées par qIRM à l'évaluation initiale et 12 mois plus tard se montrent être significativement différentes, notamment pour la fraction graisseuse de certains muscles, qui passe de 10 % à 50 % pour la plus grande augmentation observée. La détérioration de l'état musculaire des patients est aussi révélée par le second examen clinique, dont certains résultats sont corrélés significativement avec les mesures de qIRM.

*Forsting, J. et al. NMR Biomed. 2024.*



#### Se préparer à l'arrivée des essais cliniques devient urgent

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

### LGMD R2 (DYSF – dysferlinopathie)

#### COS2 : histoire naturelle dans les dysferlinopathies

- L'étude internationale **COS2** (*Clinical Outcome Study for Dysferlinopathy*) promue par la *Jain Foundation* est la continuité de **l'étude Jain COS** (terminée en 2018). Elle a pour objectif de confirmer et d'affiner les résultats de cette dernière, et d'identifier les critères d'évaluation (biomarqueurs, outils de mesure, tests...) les plus pertinents dans la perspective d'essais cliniques dans les dysferlinopathies (dont la LGMD R2) et caractériser la progression de la maladie.
- Cette étude internationale se déroule en France, à l'Institut de Myologie (Paris) et ailleurs.



- L'objectif des 200 participants a été atteint. Les résultats de l'étude, dont la fin avait été estimée à 2024, sont encore en attente.


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



### Dépister les problèmes respiratoires autrement

- Les patients atteints de dysferlinopathie peuvent présenter une faiblesse des muscles impliqués dans la respiration. Cependant, la surveillance de la fonction respiratoire est parfois rendue difficile par le manque d'accès à un spiromètre et/ou à des médecins spécialisés.

Une équipe de chercheurs et de professionnels de santé s'est intéressée à la possibilité d'utiliser un moyen alternatif, le **test PUL** (pour *performance of the upper limb*), pour évaluer indirectement l'état de la fonction respiratoire dans la dysferlinopathie.

 **Le test PUL** permet d'évaluer les fonctions des membres supérieurs de personnes atteintes de dystrophies musculaires. Composé de 22 items focalisés sur la réalisation de tâches de la vie quotidienne (ramasser un objet, appuyer sur un interrupteur...) et ciblant tous les points de mobilité (épaule, coude, poignet, doigts) du bras, **le PUL évalue l'évolution de ses capacités motrices (force musculaire, dextérité...) au cours du temps**, depuis l'enfant encore marchant jusqu'à l'adulte à mobilité très réduite.

### Une corrélation positive

- Après avoir fait passer le test PUL à 193 patients atteints de LGMD R2 participant à l'étude Jain COS, les investigateurs ont observé une forte corrélation entre ce test et une fonction respiratoire réduite (la capacité vitale forcée). Ce lien est constaté quels que soient les capacités de marche, l'âge ou le sexe.
- Ce test vient s'ajouter à d'autres facteurs prédictifs d'une fonction respiratoire réduite, tels que le vieillissement, l'augmentation du poids et de faibles scores à la NSAD.

[Borland, H. et al. Neuromuscul Disord. 2024.](#)

### La douleur chronique comme signe annonciateur de maladie

- L'équipe de l'Institut de Myologie (Paris) a rapporté l'observation d'une **femme de 52 ans** ayant souffert pendant quatre ans de douleurs musculaires généralisées permanentes, aggravées par l'activité physique et associées à des douleurs articulaires. Elle se plaignait également d'une fatigabilité des bras, avec des difficultés à les garder en l'air.
- Une biopsie musculaire a révélé une forte diminution de la protéine dysferline, voire sa disparition totale dans certaines fibres. L'analyse génétique a confirmé le diagnostic de dysferlinopathie.

Cette forme tardive, douloureuse et inhabituelle pour les dysferlinopathies augmente encore l'hétérogénéité clinique observées dans ces pathologies.

[Sanchez-Casado, L. et al. Neuromuscul Disord. 2025.](#)



## LGMD R5 (SGCG – gamma-sarcoglycanopathie)

### Une étude d'histoire naturelle en préparation en France

▪ Sponsorisée par *Atamyo Therapeutics*, une étude observationnelle (**ATA-002-GSAR**) dans la LGMD R5 se déroulant en France (Garches) et en Tunisie devrait bientôt démarrer. Elle inclura **50 enfants et adultes** (6 à 35 ans) marchants et aura pour objectif de caractériser l'évolution de la maladie sur deux ans, et d'en déterminer les meilleurs critères d'évaluation.

Le suivi comprendra des évaluations des capacités fonctionnelles (marcher, monter et descendre des marches...), des mesures de la fonction respiratoire, de l'imagerie (IRM) des muscles des membres inférieurs... Le recrutement n'a pas encore débuté.



### Caractéristiques de la LGMD R5 en Bulgarie

▪ La LGMD R5 serait la myopathie la plus fréquente au sein de la minorité rom de Bulgarie, avec une prévalence supérieure à celle de la myopathie de Duchenne. Une équipe a analysé les caractéristiques cliniques et génétiques du plus grand groupe de patients atteints de LGMD R5 bulgares : **57 patients** (29 hommes et 28 femmes) présentant tous la même mutation C283Y dans le gène SGCG.

### Une grande variabilité clinique

- Chez ces patients, la maladie suit une histoire naturelle similaire à celle observée précédemment dans la population des gens du voyage porteuse de la même mutation : apparition des symptômes entre 2 et 13 ans, et en moyenne à six ans, difficultés à marcher et monter les escaliers, chutes fréquentes, tendance à marcher sur la pointe des pieds...
- Les muscles des bras et des cuisses sont touchés avant ceux du tronc et du cou. La force des muscles distaux (avant-bras, mains, mollets et pieds) est conservée même à des stades avancés de la maladie.
- Malgré la présence d'une même mutation génétique, les chercheurs notent des variations significatives du cours de la maladie entre les familles étudiées, mais également au sein d'une même famille, y compris au sein d'une fratrie du même sexe.

### Des inégalités entre sexes

La maladie apparaît cependant plus tôt chez les hommes, avec une progression plus rapide, avec notamment des difficultés plus précoces pour la marche.

Cette étude apporte des données supplémentaires en faveur de l'existence de facteurs épigénétiques modifiant la sévérité de la maladie.

[Taneva, A. et al. Genes \(Basel\). 2024.](#)



## LGMD R7 (TCAP)

### Des patients brésiliens à la loupe

▪ Grâce à la participation de 13 centres de soins brésiliens, une équipe brésilienne a étudié 41 malades, tous porteurs d'une même mutation dans le gène *TCAP* (c.157C>T/(p. Gln53\*). Elle a également recensé dans la littérature 119 autres patients à travers le monde avec cette mutation. Ces analyses ont mis en évidence une maladie plus sévère chez les hommes. Par ailleurs, les plus grands nombres de malades atteints de LGMD R7 ont été retrouvés au Brésil (39 familles), en Chine (35 familles) et en Bulgarie (12 familles) suggérant des effets fondateurs dans ces populations.

[Gaviraghi, T. et al. Clin Genet. 2024.](#)

## LGMD R9 (FKRP— dystroglycanopathie)

### Fiabilité des critères d'évaluation cliniques

▪ En collaboration avec le Consortium GRASP, *ML Bio Solutions* avait lancé fin 2019 une étude d'histoire naturelle (**MLB-01-001**) préalable à l'essai du BBP-418 chez 101 personnes atteintes de LGMD R9, âgés de 10 à 64 ans. Les résultats de cette étude qui s'est déroulée aux États-Unis et au Danemark ont été publiés cette année.

### Une validation de critères existants

▪ L'objectif était d'évaluer, chez 101 patients (marchants ou non) de 10 à 64 ans atteints de LGMD R9, la validité et la fiabilité de huit critères standards (NSAD, PUL, TUG, 9HPT...) d'évaluation clinique permettant notamment de suivre l'évolution de la maladie, de guider le choix des patients à inclure dans les études cliniques, et de mesurer les effets de candidats-médicaments à l'essai.

### À chaque test son utilité

▪ Les résultats indiquent que tous les critères d'évaluation testés sont hautement corrélés, sauf le 9HPT, et présentent une excellente répétabilité. Les investigateurs montrent également qu'aucun critère ne permet seul d'apporter une mesure représentative des fonctions motrices du patient à travers toutes les compétences et tous les âges. En particulier, la NSAD et la PUL confirment leur pertinence et leur sensibilité pour mesurer les performances motrices chez les patients sur l'ensemble du spectre de progression observé de la maladie.

### Une aide à la décision médicale

▪ En quantifiant les fonctions motrices des patients à différents âges et stades d'avancée de la maladie, les critères d'évaluation clinique permettent aussi de fournir des données objectives servant à argumenter la mise en place de certaines mesures médicales. Par exemple, le recours à des aides techniques de transfert devrait être discuté quand le temps de marche sur 10 mètres dépasse sept secondes.

[Alfano, L. N. et al. Ann Clin Transl Neurol. 2025.](#)

### Critères d'évaluation pour de futurs essais

▪ Généthron est le promoteur de **GNT-015-FKRP**, une étude internationale prospective de l'histoire naturelle de la LGMD R9 liée à *FKRP*. Se déroulant en France, au Danemark et au Royaume-Uni, elle vise à mieux comprendre les mécanismes de la maladie et à en caractériser l'évolution par des évaluations standardisées. Un autre objectif est de déterminer quels sont

*L'effet fondateur* correspond à l'établissement d'une nouvelle population à partir d'un petit nombre d'individus initial (les « fondateurs »). Ces derniers sont porteurs d'une fraction seulement de la diversité génétique de la population d'origine. L'effet fondateur résulte donc en une population nouvellement établie, appauvrie génétiquement, et avec une fréquence d'allèles spécifiques, qui peut être notamment responsable d'une augmentation de la proportion de certaines maladies rares. [Kivisild, T. \(2013\). Brenner's Encyclopedia of Genetics \(Second Edition\). In S. Maloy et al. \(pp. 100-101\). San Diego: Academic Press.](#)



les meilleurs critères d'évaluation afin de préparer les futurs essais thérapeutiques. L'étude est toujours en cours, bien que sa fin ait été initialement programmée pour décembre 2023.

[www.institut-myologie.org/essais/essais-en-cours/myopathies-des-ceintures](http://www.institut-myologie.org/essais/essais-en-cours/myopathies-des-ceintures)

#### Étude GNT-015-FKRP (histoire naturelle) – LGMD R9



France et  
étranger



52  
(16 à 99 ans)



Recrutement  
terminé



Fév. 2020 – Déc. 2023  
2 ans de suivi

NCT03842878

#### LGMD R12 (ANO5 – anoctaminopathie)

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

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

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



Danemark



200  
(tous âges)



Recrutement  
en cours



Avril 2021 – Août 2026  
Étude de dossiers patients

NCT05102799

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

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

En 2021, des résultats intermédiaires de l'étude avaient confirmé des observations faites précédemment dans cette maladie (atrophie des mollets, préservation relative des muscles du dos, phénotype moins sévère chez les femmes, conservation majoritaire de la marche...).

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

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



Danemark



17  
(plus de 18 ans)



Recrutement  
terminé



Jan. 2018 – Nov. 2026  
3 ans de suivi

NCT05206617





## LGMD R27 (*JAG2*)

### De nouveaux patients identifiés

▪ Trois ans après la première description en 2021 de 23 malades (13 familles) atteints de LGMD R27, dont un patient français, trois nouveaux malades en Australie, et deux en Russie ont été rapportés. Âgés de 5 à 14 ans, et originaires d'Europe ou du Pakistan pour les premiers, et du Tadjikistan pour les seconds, leurs manifestations cliniques étaient similaires à celles des autres malades précédemment décrits. Ils présentaient notamment :

- un âge de début dans la petite enfance ;
- une progression rapide de la maladie ;
- une faiblesse des muscles du visage, du cou, et de la partie proximale des membres supérieurs et inférieurs ;
- une perte de la marche autonome entre six et huit ans ;
- des rétractions aux coudes, poignets, genoux et/ou chevilles.

Quatre des variants génétiques identifiés n'avaient encore jamais été rapportés.

*Dofash, L. et al. Neuromuscul Disord. 2024 ; Nikitin, S. et al. Front Pediatr. 2024.*

## Études précliniques : les pistes thérapeutiques

Le saviez-vous ?

### La recherche préclinique

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

## LGMD R2 (*DYSF*— dysferlinopathie)

### Le saut d'exon fonctionne *in silico*

- Une équipe franco-canadienne a exploré l'applicabilité du saut d'exon induit par oligonucléotide antisens dans les dysferlinopathies.



**Le saut d'exon** est une technique de « chirurgie du gène » qui a pour objectif d'éliminer un ou plusieurs exons porteurs d'une anomalie génétique pathogénique en poussant la machinerie cellulaire « à sauter » une ou des sections de séquence génétique et en ignorer une partie au cours de la production de la protéine codée par le gène. La protéine qui en résulte est plus courte mais fonctionnelle.

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

À partir de la base de données universelle des mutations de dysferline (UMD-DYSF), les chercheurs ont évalué, pour tous les variants pathogéniques rapportés chez les patients atteints de dysferlinopathie, la possibilité théorique d'exclure les mutations génétiques de la séquence du gène *DYSF*, tout en conservant son cadre de lecture et donc la capacité de synthèse d'une protéine fonctionnelle.

### Des dizaines de configurations possibles

- Ils ont identifié 61 stratégies de saut d'exon hypothétiques qui auraient le potentiel de remédier à 90 % des variants rapportés. Au-delà, les investigateurs ont trouvé de nombreuses autres stratégies de saut d'exon



possiblement applicables, mais qui produiraient une dysferline tronquée, dont l'amélioration de fonction n'est pas garantie.

- Cette étude montre ainsi, *in silico*, que la méthode de saut d'exon peut être une option thérapeutique dans la dysferlinopathie ; mais son efficacité reste à prouver dans des modèles animaux et chez l'homme.

[Leckie, J. et al. Cells. 2025.](#)

### Exon 27 : une nouvelle cible pour la thérapie antisens

- Le traitement avec oligonucléotide antisens a été appliqué avec succès dans plusieurs modèles *in vitro* de la LGMD R2 pour induire le saut de différents exons (8, 9, 19, 21, 25, 28-30, 34 et 38).
- Dans une nouvelle étude, la même équipe canadienne qui avait démontré la possibilité d'utiliser la méthode pour les exons 28 et 29 s'est intéressée cette fois à en prouver la faisabilité sur l'exon 27, et sa capacité à rétablir un cadre de lecture perturbé.
- Ils ont donc créé un oligonucléotide antisens ciblant l'exon 27 dans des cellules musculaires issues de patients porteurs d'une mutation provoquant une exclusion de l'exon 26, un décalage du cadre de lecture du gène *DYSF* et une absence de niveaux détectables de la protéine dysferline.

### Une restauration partielle de la dysferline

- Les analyses des cellules traitées montrent un saut d'exon 27 réussi jusqu'à 92 % et des taux de dysferline compris entre 39 et 51 % de l'expression normale de la protéine. Les chercheurs notent également une réparation membranaire fonctionnelle, une amélioration des capacités de fusion des myotubes et un meilleur métabolisme cellulaire (augmentation de l'activité, diminution de la mort cellulaire...).
- Cette étude est la première à démontrer l'efficacité du saut de l'exon 27 dans la restauration d'une protéine dysferline fonctionnelle dans des cellules issues de patients atteints de LGMD R2. C'est aussi la première à rapporter des effets positifs de la thérapie par oligonucléotide antisens sur la cytotoxicité, la vitalité cellulaire et l'apoptose dans ces cellules.

### Vers une mini-dysferline ?

- Ces résultats, qui nécessitent d'être confirmés dans des modèles *in vivo*, suggèrent que les régions de la protéine dysferline codées par les exons 26 et 27 ne sont pas indispensables à la réparation cellulaire, ou que leur fonction peut être compensée par d'autres domaines de la protéine. Ces informations pourront servir à guider l'ingénierie de stratégies de saut d'exon qui, à l'instar de la microdystrophine dans la myopathie de Duchenne, permettront de préserver les fonctions essentielles de la dysferline dans une forme plus courte, tout en contournant différentes mutations pathogéniques.

**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.

**Le saviez-vous ?**

#### Une preuve de concept établie par Généthon

En 2010, une équipe de Généthon avait déjà démontré, avec le soutien de l'AFM-Téléthon, la possibilité d'utiliser une version tronquée du gène *DYSF* pour produire une **mini-dysferline** partiellement fonctionnelle chez des souris modèles de dysferlinopathie. Les animaux traités recouvraient notamment la capacité de réparation des membranes des cellules musculaires.

[Krahn, M. et al. Sci Transl Med. 2010.](#)

<https://www.genethon.fr>

[Anwar, S. et al. Mol Ther Nucleic Acids. 2025.](#)



## Repositionnement médicamenteux : le potentiel du bazédoxifène



### Qu'est-ce que le bazédoxifène ?

Cette petite molécule appartient au groupe des « modulateurs sélectifs du récepteur des estrogènes ». Ce médicament, dont la structure lui permet de se fixer sur ces récepteurs, est utilisé comme traitement hormonal de la ménopause pour lutter contre les symptômes liés au déficit en estrogènes.

- Des équipes d'I-Stem et de Généthon, menées par Xavier Nissan et Isabelle Richard, en collaboration avec l'Institut de Myologie, se sont donné l'objectif de déterminer si des molécules, déjà connues comme bénéfiques dans d'autres maladies, pouvaient relocaliser la dysferline défectueuse à la membrane et ainsi améliorer la résistance de cellules musculaires modèles de la LGMD R2.

### Une membrane cellulaire plus résistante

- Les investigateurs ont ainsi évalué l'effet de plus de 2 200 composés : seuls deux, le **saracatinib** et le **bazédoxifène**, ont montré une réduction significative de la mortalité cellulaire.



Le **saracatinib** est un médicament expérimental développé initialement pour le traitement de cancers ; c'est un inhibiteur de certaines protéines de la famille des kinases.

- Tandis que le saracatinib se montre efficace pour les cellules chez lesquelles la dysferline est exprimée mais absente du sarcolemme, le bazédoxifène apparaît effectif également pour les cellules ne produisant pas la protéine. Les résultats suggèrent un effet du saracatinib sur le repliement protéique, alors que le bazédoxifène augmenterait l'autophagie, le système de dégradation des éléments indésirables de la cellule. Dans les deux cas, ces changements semblent rendre la membrane cellulaire plus résistante au stress mécanique, notamment par une meilleure réparation, et améliorer la survie des cellules.

### Une voie de recherche supplémentaire

- Ces découvertes apportent des alternatives thérapeutiques à la thérapie génique et au saut d'exon étudiés également dans la LGMD R2. Par ailleurs, l'idée de compenser le déficit en dysferline par des moyens pharmacologiques a déjà montré sa pertinence dans la LGMD R2, avec l'utilisation de la galectine 1. I-stem et Généthon avaient aussi démontré l'efficacité de petites molécules, le givinostat et le bortezomib, dans la LGMD R3.
- Ces pistes à restent à explorer, d'autant que des molécules comme le bazédoxifène, pourraient améliorer l'efficacité de la thérapie génique en stimulant l'autophagie.

*Bruge, C. et al. British Journal of Pharmacology. 2025.*

*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.](#)*



### Édition génomique : preuve de concept *in vitro*

▪ En Allemagne, l'équipe de Simone Spuler (investigatrice principale de l'essai bASkeT en préparation) a cherché à démontrer la faisabilité et l'efficacité de l'édition génomique dans les dysferlinopathies.

#### Un focus sur une mutation particulière

▪ Ils se sont penchés spécifiquement sur la correction d'une mutation (c.4872\_4876delinsCCCC) de l'exon 44 du gène *DYSF* qui décale le cadre de lecture et résulte en un arrêt prématuré de la synthèse de la protéine dysferline qui est alors non fonctionnelle.

▪ En utilisant l'outil CRISPR/Cas9 sur des cellules souches musculaires de deux patients atteints de LGMD R2 et porteurs de la mutation d'intérêt, les chercheurs ont réussi à insérer un nucléotide supplémentaire en amont de la séquence génétique mutée de l'exon 44 de *DYSF*.

#### Une protéine retrouvée et fonctionnelle

▪ Les analyses montrent que cette insertion induit une restauration du cadre de lecture génétique et la production d'une protéine dysferline complète. Cette dernière, bien qu'elle présente quatre acides aminés différents de sa structure habituelle, apparaît fonctionnelle avec une répartition dans la cellule identique à celle de la forme non mutée.

#### Une correction efficace sur le muscle

▪ Pour tester le potentiel thérapeutique de la correction génétique, les investigateurs ont appliqué la même méthode sur les cellules souches musculaires de souris modèles de LGMD R2 et porteuses de la mutation c.4872\_4876delinsCCCC. La transplantation des cellules corrigées *in vitro* dans le muscle de leur hôte d'origine (greffe autologue) montre chez ces derniers une restauration de la dysferline et de la capacité de régénération musculaire.

▪ Bien que cette approche thérapeutique ne soit pas réalisable pour toutes les mutations génétiques du gène *DYSF*, elle serait justifiée dans le cas de mutations à effet fondateur fréquentes, où de nombreux patients pourraient bénéficier d'une édition spécifique du génome.

▪ Des résultats qui entérinent la faisabilité de la méthode dans les LGMD et soutiennent la pertinence de l'essai clinique bASkeT à venir qui est basé sur ces recherches.

[Escobar, H. et al. Nat Commun. 2025.](#)

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

#### Profil pharmacologique du composé C17

▪ Les LGMD R3 sont dues pour la plupart à des mutations faux-sens qui produisent une protéine alpha-sarcoglycane défectueuse mal repliée, caractéristique qui conduit à sa détection et sa destruction par des enzymes spécifiques de la cellule.

▪ En 2022, l'équipe de Dorianna Sandonà de l'université de Padoue (Italie) avait montré, avec le soutien de l'AFM-Téléthon, pour la LGMD R3 le potentiel du repositionnement thérapeutique de la molécule C17, utilisée pour corriger le défaut de repliement de la protéine CFTR dans des cas de mucoviscidose. Ils avaient observé que l'injection de C17 à des souris modèles de LGMD R3 permet de restaurer le complexe des sarcoglycanes et d'améliorer l'intégrité du sarcolemme ; la force musculaire chez les souris traitées revient à un niveau presque identique à celui des souris saines.

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



Le saviez-vous ?

### Le repositionnement d'un médicament

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

- Cette année, la même équipe a réalisé une investigation détaillée, soutenue de nouveau par l'AFM-Téléthon, des propriétés pharmacologiques de C17, notamment son absorption, sa bio-distribution et la façon dont la molécule est métabolisée et éliminée.
- Chez des souris modèles de LGMD R3 traitées (injections intrapéritonéales) pendant cinq semaines avec le composé d'intérêt, les investigateurs notent que la molécule :
  - est inoffensive ;
  - atteint d'abord les organes les plus vascularisés (foie, reins, rate) avant d'être redistribuée *via* la circulation sanguine à l'ensemble du corps ;
  - est toujours détectable dans les muscles squelettiques et le cœur 48 h après injection ;
  - semble être métabolisée dans l'intestin grêle ;
  - est éliminée dans les selles et les urines.
- Les chercheurs confirment également les résultats obtenus en 2022, avec un complexe des sarcoglycanes restauré et une force musculaire recouvrée chez les souris traitées.

[Benetollo, A. et al. Biochem Pharmacol. 2025.](#)

## LGMD R7 (TCAP)

### Preuve de concept de la thérapie génique

- Une des caractéristiques des patients atteints de LGMD R7 liée à la téléthonine est de présenter une distribution anormale de leurs mitochondries au sein de leurs cellules. Les facteurs à l'origine de ce phénomène sont encore inconnus, bien qu'ils soient aussi observés dans d'autres LGMD.
- Tandis que leurs recherches précédentes avaient mis en évidence une mitophagie défectueuse dans les cellules d'un poisson modèle de la LGMD R7, des chercheurs chinois ont cherché à confirmer ces résultats et préciser les mécanismes pathologiques de la maladie, et évaluer les effets de la thérapie génique pour cette maladie.

### Un cytosquelette désorganisé

- Leurs résultats indiquent que la téléthonine se combine à la desmine et en maintient la stabilité. En l'absence de téléthonine, le cytosquelette de desmine, nécessaire à l'organisation du réseau mitochondrial, ne peut pas se maintenir ; la localisation et le fonctionnement des mitochondries sont alors perturbés.

### Des effets positifs de la thérapie génique

- Par l'application de thérapie génique, ils ont pu introduire dans les cellules une copie non mutée du gène *TCAP* dans le muscle de souris modèle de LGMD R7. Ainsi traitées, les souris montrent une restauration de l'expression de téléthonine et une baisse de la désorganisation mitochondriale, et un rééquilibrage des niveaux de protéines associées à la respiration cellulaire. Les tests physiques révèlent une augmentation de l'endurance des souris. La thérapie génique est donc bien tolérée et induit des améliorations physiologiques et fonctionnelles durables chez l'animal.

**Les mitochondries** sont les centrales énergétiques de la cellule. Grâce à leur chaîne respiratoire, elles fournissent l'énergie utilisée par la cellule. Le nombre de mitochondries au sein d'une cellule est variable - il est fonction des besoins de la cellule en énergie - allant de quelques centaines à près d'un million. Une fibre musculaire, très demandeuse en énergie, contient plusieurs milliers de mitochondries.



- Bien que cette étude soit la première à publier des résultats montrant le potentiel de la thérapie génique dans la LGMD R7, cette approche est aussi explorée par une équipe du *Nationwide Children's Hospital* aux États-Unis. [\*Gushchina, L. et al. Proceedings from Muscular Dystrophy Association Clinical & Scientific Conference 2025\*](#) [\*Lv, X. et al. Brain. 2024.\*](#)

### LGMD R9 (*FKRP*— dystroglycanopathie)

#### Ribose et ribitol : quels effets sur le métabolisme ?

- L'équipe de Marcela Cataldi aux États-Unis avait été la première à démontrer l'efficacité du ribitol dans la restauration de la fonction de la protéine alpha-dystroglycane chez la souris. La même équipe s'est intéressée aux effets du ribitol et du ribose (précurseur du ribitol) sur le métabolisme de cellules musculaires d'un modèle murin de LGMD R9.

#### Efficacités comparables, impacts différents

- Si les deux molécules montrent des capacités à rétablir la synthèse de matriglycan, le polysaccharide impliqué dans la liaison entre l'alpha-dystroglycane et les protéines de la matrice extracellulaire (notamment la laminine), elles n'ont pas les mêmes conséquences sur le métabolisme. Tandis que le ribitol provoque une augmentation du métabolisme lipidique, qui est diminué chez les souris non traitées, le ribose est responsable d'une augmentation importante des niveaux de produits de glycation avancée, des protéines ou lipides altérés après exposition à des sucres et potentiellement pathologiques.
- Ces résultats suggèrent une meilleure efficacité du ribitol dans la restauration d'un métabolisme normal et la nécessité de surveiller l'état de glycation sur le long terme avec l'utilisation du ribose dans des essais cliniques.

Le saviez-vous ?

#### Deux traitements potentiels

Le **ribitol** est un candidat-médicament **actuellement à l'essai** dans la LGMD R9 dont les résultats intermédiaires se sont montrés positifs. Son utilisation en combinaison avec la thérapie génique a même montré chez l'animal un effet synergique qui augmente l'efficacité thérapeutique.

- Le **ribose** quant à lui a été testé et bien toléré chez un patient atteint de LGMD R9. Il a entraîné chez ce dernier une baisse des niveaux de créatine phosphokinase et une augmentation significative de la quantité de ribitol dans certaines cellules.

Bien que des effets cliniques positifs n'aient pas pu être démontrés par l'analyse des données cliniques objectives chez le patient, ce dernier a déclaré ressentir une amélioration de sa force musculaire et une diminution de sa fatigue et de sa douleur.

[\*Cataldi, M. P. et al. Sci Rep. 2025\*](#)

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

#### Thérapie génique : deux valent mieux qu'une

- Des chercheurs du *Nationwide Children's Hospital* aux États-Unis se sont penchés sur la possibilité d'utiliser la thérapie génique pour non seulement prévenir les dommages musculaires, mais aussi pour inverser le cours de la maladie et reconstruire de la masse musculaire chez les malades atteints de dystrophie musculaire, notamment pour ceux à des stades plus avancés de la maladie.





## Deux gènes, deux actions

Les investigateurs ont donc injecté par voie intramusculaire à des souris modèles de LGMD R9 liée à *FKRP* âgées d'un mois un produit de thérapie génique combinant au sein d'un même vecteur AAV deux gènes : ***FKRP*** pour compenser la mutation génétique et prévenir la survenue de dommages musculaires supplémentaires, et ***FST*** (gène de la **follistatine**) pour promouvoir la croissance musculaire et inverser la perte de force.

Le saviez-vous ?

### Un régulateur de la croissance musculaire

La protéine **follistatine** est inductrice de croissance musculaire : elle se lie et inhibe la myostatine (autre protéine provoquant une diminution de la croissance et de la force du muscle) qui ne peut plus interagir avec ses récepteurs à la surface des cellules musculaires.

## Des gains musculaires

Les résultats des tests réalisés six mois après injection montrent que les souris traitées peuvent développer une masse et une force musculaires qui dépassent celles des souris non malades. Et tandis que les souris malades non traitées montrent en moyenne une baisse de 60 % de leur endurance aux tests de marche, celle des spécimens traités est similaire à l'endurance observée chez les individus non atteints par la maladie.

Par ailleurs, l'approche génétique combinée semble également avoir une **action synergique** : l'expression de chacun des gènes-médicaments apparaît amplifiée comparée à celle qu'ils présentent lorsqu'ils sont administrés séparément.

Ces résultats montrent qu'une thérapie génique double *FKRP/FST* peut surmonter la perte de la marche en stoppant la progression de la maladie et en améliorant la force musculaire simultanément.

## Avantageux à plus d'un titre

La thérapie génique à base de follistatine n'en est pas à son coup d'essai ; elle a déjà montré des résultats encourageants dans d'autres maladies neuromusculaires (myopathie de Becker, myosite à inclusion...). L'association de son innocuité et de ses effets bénéfiques avec ceux d'une thérapie génique ciblant la mutation pathogénique est donc particulièrement attrayante. En outre, le gène *FST* est aussi relativement petit, faisant de lui un bon candidat pour une approche de thérapie génique à double gène.

*Lam, P. et al. Mol Ther. 2024.*

## Recherche fondamentale



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

▪ L'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) définit la recherche fondamentale comme une **recherche exploratoire** permettant de faire émerger de nouveaux concepts.

▪ Son objectif principal est la **production de savoirs et la compréhension de phénomènes naturels**. En santé humaine, elle élucide les mécanismes et le fonctionnement de l'organisme, notamment les causes et les mécanismes provoquant les maladies.

▪ La recherche fondamentale est, en général, la **première étape dans le développement de nouveaux traitements**. Elle précède les recherches préclinique et clinique, et permet de produire un socle de connaissances sur lequel ces deux dernières peuvent se baser.

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



## LGMD R2 (*DYSF* – dysferlinopathie)

### Mieux comprendre les effets des corticoïdes

- Les dysferlinopathies sont caractérisées, entre autres, par un phénotype inflammatoire prononcé, avec notamment une infiltration de cellules immunitaires dans certains muscles des patients. Pour cette raison, des anti-inflammatoires, les glucocorticoïdes, ont été utilisés dans le passé pour traiter la LGMD R2. Cependant, contrairement à leurs effets positifs sur le muscle observés chez les malades atteints de dystrophies musculaires de Duchenne et d'autres myopathies, ces molécules ont montré une aggravation des symptômes chez certains patients atteints de LGMD R2.
- Une équipe de l'université d'Australie-Occidentale a voulu élucider les mécanismes impliqués dans la réponse aux glucocorticoïdes dans les dysferlinopathies. Les investigateurs ont évalué, chez des souris modèles de LGMD R2, les effets de quatre à cinq semaines d'administration de dexaméthasone.

**Le système du complément** est un composant du système immunitaire jouant un rôle dans la défense de l'organisme contre les pathogènes par l'activation d'une réponse inflammatoire locale.

[Daugan, M. et al. Medecine Sciences: M/S. 2017.](#)

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

**Le saviez-vous ?**

#### Des modèles expérimentaux indispensables

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

**Inflammasome** : complexe protéique du système immunitaire inné, responsable de la régulation de la réponse inflammatoire et de la mort cellulaire liées à la détection de pathogènes ou d'une blessure.

[Jamilloux, Y. et al. médecine/sciences. 2013.](#)

[www.insb.cnrs.fr](http://www.insb.cnrs.fr)

- Les analyses de fibres musculaires des souris traitées montrent une activation prolongée de gènes impliqués dans la réponse immunitaire, notamment une expression altérée de gènes liés au complément et à l'inflammasome, et une augmentation de la quantité de dépôts graisseux et de glycogène dans les muscles analysés. Ces changements cellulaires ont le potentiel d'endommager les muscles, possiblement par une augmentation pathologique du volume des cellules pouvant entraîner leur mort (oncosé).
- Ces données fournissent de nouvelles directions de recherche qui, à terme, permettront peut-être aux patients atteints de dysferlinopathies de bénéficier d'une corticothérapie efficace, traitement qui a déjà montré ses bienfaits dans plusieurs autres maladies neuromusculaires.

[Lloyd, E. M. et al. Skelet Muscle. 2024.](#)

\*

\*

\*

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

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