

**MYOLOGY Presidents:**

Shahragim Tajbakhsh  
Elizabeth McNally

7<sup>th</sup> international congress  
of myology

# MYOLOGY

Sept. [12-15]

2022

Information  
Registration  
Call for poster

[myology2022.org](http://myology2022.org)

**mitoNice Presidents:**

Véronique Paquis  
Valerio Carelli

**Scientific Committee Chairman:**

Vincent Procaccio

mitochondrial medicine  
meeting

# mitoNice

Sept. [15-17]

2022

Information  
Registration  
Call for poster

[mitoNice2022.org](http://mitoNice2022.org)

Emmanuelle Genin / IIRCAN

**AFMTELETHON**  
CURE THROUGH INNOVATION 

## Dossier de presse

**Contacts presse :**

Stéphanie Bardon – Ellia Foucard-Tiab – 06.45.15.95.87 / [presse@afm-telethon.fr](mailto:presse@afm-telethon.fr)

## EDITO



En 2019, lors de notre dernier congrès Myology à Bordeaux, nous constatons les premières mises à disposition de thérapies innovantes pour des maladies neuromusculaires, notamment la première thérapie génique. Depuis, malgré la pandémie qui a frappé le monde, la recherche a poursuivi son accélération, et, trois ans après notre dernier rendez-vous, nous ne pouvons que constater la multiplication des essais et des résultats. Plus que jamais, la myologie est le fer de lance de l'innovation thérapeutique, l'avant-garde d'une révolution de la médecine au bénéfice du plus grand nombre !

Pour les malades et les familles qui bénéficient de ces premières thérapies, le diagnostic s'accompagne désormais d'une proposition de traitement et cela change tout ! Quel plaisir de voir ces bébés que la maladie condamnait à brève échéance, retrouver des forces et vivre ! Quelle satisfaction également de voir chez les plus âgés le cours de la maladie inversé ou considérablement ralenti ! Pour autant, de très nombreuses familles attendent toujours un traitement et si ces avancées sont, pour elles, sources d'un incroyable espoir, leurs attentes bien légitimes ne doivent pas être déçues. Et pour notre Association qui impulse cette innovation et soutient massivement la recherche sur le muscle et ses maladies depuis tant d'années, ce sont autant de raisons de ne rien lâcher et de poursuivre le combat !

En effet, nous le savons, si les premières victoires sont là, les défis sont nombreux et immenses. Il nous faut poursuivre la recherche pour comprendre des maladies complexes qui nous résistent encore, améliorer les outils thérapeutiques actuels, identifier de nouvelles stratégies, répondre aux problématiques de réponses immunitaires et de bioproduction à grande échelle... En résumé, la révolution ne fait que commencer.

Laurence Tiennot-Herment, Présidente de l'AFM-Téléthon

# ZOOM SUR MYOLOGY2022 - 12/15 SEPT.

Du 12 au 15 septembre, l'AFM-Téléthon, association de malades et parents de malades, rassemble, dans le cadre de son 7<sup>ème</sup> congrès international de myologie, les experts du domaine pour partager leurs travaux, avancer dans la connaissance des maladies neuromusculaires et faire émerger de nouvelles approches thérapeutiques.

**Si le paysage scientifique et médical pour ces maladies a changé avec l'arrivée des thérapies innovantes, disponibles pour certaines d'entre elles, de nombreux défis restent à relever : mieux connaître le muscle, sain et malade ; améliorer les outils thérapeutiques actuels ; identifier de nouvelles stratégies thérapeutiques ; répondre aux problématiques de réponses immunitaires, notamment dans le cadre de la thérapie génique, ...**

Sous la co-présidence d'Elisabeth McNelly, spécialiste du muscle cardiaque, et de Shahrugim Tajbakhsh, spécialiste de la biologie du muscle, près de 900 experts de la myologie venus de tous les continents échangeront autour de ces questions.



**Elisabeth M McNally**

Director of the Center for Genetic Medicine at Northwestern University's Feinberg School of Medicine in Chicago (USA)



**Shahrugim Tajbakhsh**

Director of the Stem cells and Development unit at Institut Pasteur in Paris (France)

## **#myology2022 en chiffres**

- **Près de 900 participants venant de 38 pays différents**
- **Plus de 70 speakers**
- **18 sessions plénières et parallèles.**
- **3 symposia industriels**
- **Plus de 400 posters scientifiques**



**Le programme en détails :**  
**[MYOLOGY PROGRAM \(myology2022.org\)](http://myology2022.org)**

## Qu'est-ce la myologie ?

La myologie (du grec ancien « muos ») est la science des muscles. Elle concerne le muscle dans tous ses états : sain, malade, blessé, entraîné, vieillissant....

### **Le muscle en bref :**

- Notre organisme en contient environ 600 différents.
- Il est indispensable à nos fonctions motrices (mouvement, marche, course, posture...) mais aussi à nos fonctions vitales (respiration, cœur)
- Il en existe 3 types :
  - les muscles striés squelettiques, qui recouvrent notre squelette
  - le muscle cardiaque
  - les muscles lisses, qui entourent les organes creux ou nos viscères

Longtemps considérée comme une sous-discipline de la neurologie, la myologie a émergé ces dernières années et s'est révélée comme le fer de lance de l'innovation et notamment pour :

- **Les maladies neuromusculaires, longtemps considérées comme incurables, et d'autres maladies chroniques** (diabète, maladies respiratoires, cancers ...)
- **Le vieillissement** : la bonne santé musculaire est un enjeu fort pour lutter contre la perte d'autonomie
- **Le muscle entraîné** : les blessures sont la première cause d'indisponibilité à l'entraînement et à la compétition des sportifs

Pour pouvoir guérir les maladies neuromusculaires, l'AFM-Téléthon explore depuis longtemps le champ de la myologie afin de mieux comprendre le fonctionnement des muscles et identifier des pistes thérapeutiques.

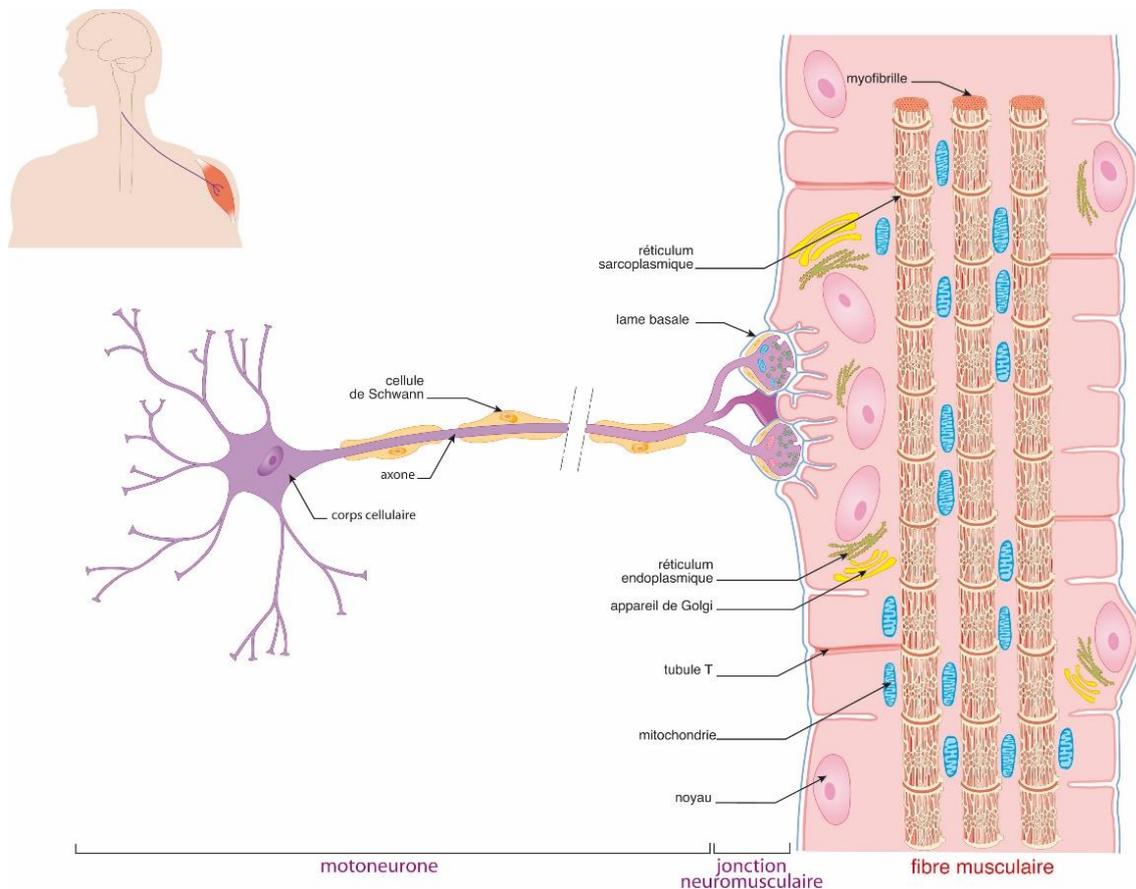
### **ZOOM**

L'AFM-Téléthon, engagée dans le combat contre les maladies neuromusculaires depuis 60 ans, impulse les connaissances et les échanges entre experts depuis la fin des années 90. Elle a, par ailleurs, créé en 1996, l'[Institut de Myologie](#), à Paris, à la Pitié Salpêtrière, pour diagnostiquer, soigner les patients et étudier le muscle malade. Ce centre d'expertise unique dans le monde favorise l'existence et la reconnaissance de la myologie en rassemblant dans un même lieu recherche fondamentale et appliquée, recherche clinique, évaluation, soins et enseignement. Huit pôles, rassemblant 250 médecins et chercheurs, sont dédiés au muscle dans tous ses états, allant du centre national de référence pour le diagnostic, la prise en charge et le suivi des maladies neuromusculaires, au centre de recherche en passant par une plateforme de recherche clinique disposant d'outils d'investigation et de mesure innovants et un centre de formation et de diffusion des connaissances sur la myologie. L'institut est centré sur le patient et regroupe diagnostic, clinique, évaluation, recherche. La multiplication des pistes de recherche et des avancées a propulsé le muscle au rang de modèle d'innovation pour la recherche scientifique et médicale.

## Les maladies neuromusculaires

Il existe plus de 400 maladies neuromusculaires différentes dans l'atteinte musculaire et ses conséquences sur l'organisme (orthopédiques, respiratoires, cardiaques, digestives...). La majorité est d'origine génétique, certaines sont auto-immunes.

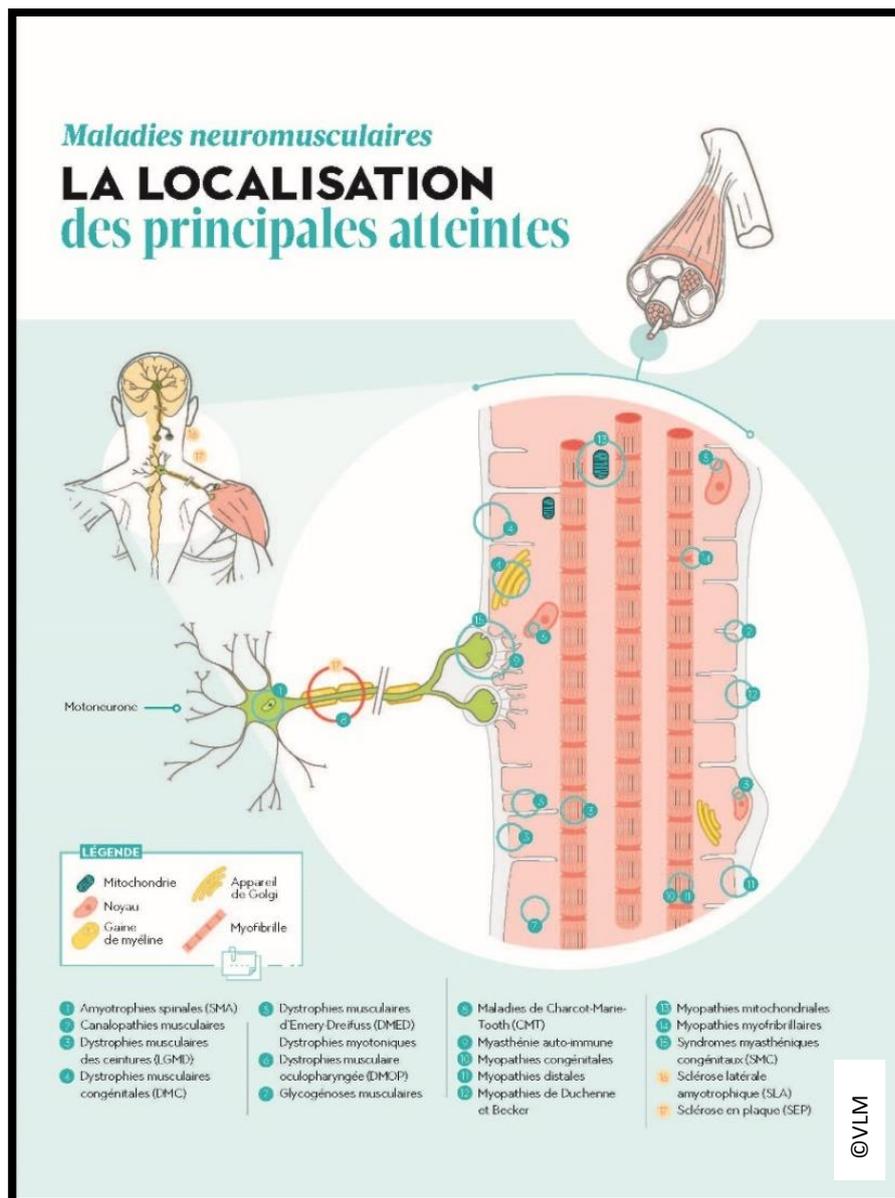
Elles sont dues à des atteintes de l'unité motrice, l'unité de contraction d'un muscle, constituée d'un motoneurone et des fibres (cellules) musculaires qu'il innerve. Lors d'un mouvement, la force développée par le muscle est liée au nombre d'unités motrices qui se contractent simultanément : plus leur nombre est grand, plus la force développée est importante. Par exemple, il faut quelques fibres par unité motrice pour les six muscles responsables des mouvements de l'œil dans l'orbite (muscles oculomoteurs), alors qu'au niveau du biceps, une fibre motrice innerve et active des milliers de fibres musculaires environ.



### Les maladies neuromusculaires parmi les plus fréquentes sont :

- **Myopathie de Duchenne** : prévalence estimée entre 1 sur 3 500 et 9 000 naissances de garçons.
- **Amyotrophie spinale infantile (SMA)** : 1 naissance sur 12 000.
- **Dystrophie myotonique de Steinert** : 1 personne sur 20 000.
- **Dystrophie facio-scapulo-humérale (FSH)** : prévalence estimée entre 1/8 000 et 1/20 000.
- **Myopathie des ceintures** : La prévalence estimée pour toutes les formes de DMC varie de 1/44 000 à 1/123 000 individus.
- **La Myasthénie** : 1 personne sur 5000
- **La maladie de Charcot-Marie-Tooth** : 1-5 personnes sur 10 000

(source Orphanet)



## Myobase : un portail documentaire dédié aux maladies neuromusculaires

L'AFM-Téléthon a créé, en 1990, Myobase pour rassembler sur une même plateforme les données liées à la recherche, à la prise en charge et aux traitements dans le domaine des maladies neuromusculaires.

En accès libre, cette médiathèque permet donc à tous, mais particulièrement aux malades, aux professionnels médico-sociaux et aux scientifiques, de disposer des informations à jour dans un domaine précis. Les espaces documentaires de Myobase donnent accès à une information spécifique, fiable et sourcée : ainsi, plus de 63 000 documents ont été référencés depuis 1990 (43 837 articles scientifiques, 3 713 livres, 3 935 publications AFM-Téléthon, 989 mémoires ou thèses, 486 liens vers des sites Internet et multimédias).

Au quotidien, la prise en charge médicale des malades a beaucoup évolué. Consultations pluridisciplinaires, préservation de la force musculaire notamment par la corticothérapie, prévention de l'atteinte cardiaque (cardiomyopathies) avec les bêta-bloquants, inhibiteurs d'enzyme de conversion ou technologies classiques (pacemakers, défibrillateurs...), kinésithérapie, ergothérapie, compensation... La prise en charge adaptée des maladies neuromusculaires permet aux personnes concernées de vivre mieux, et, dans certaines maladies comme la myopathie de Duchenne, de gagner plus de 15 ans d'espérance de vie.

La crise sanitaire liée à la Covid a revêtu un sens particulier dans les familles où vivent des personnes fragiles comme les malades neuromusculaires. Accompagnement, prévention, vaccination... des enjeux forts et riches d'enseignements qui seront partagés à Myology2022 dans une session dédiée.

**FOCUS** →

**MYOLOGY 2022**

Tuesday, September 13th

10:30-12:00 >>> Parallel session 1 ATHENA AUDITORIUM

• Lessons from the pandemic

Moderator: Guilhem SOLE (Bordeaux, France)

10:30 • COVID-19 and Myositis-a relevant problem?

> Werner STENZEL (Berlin, Germany)

11:00 • Telemedicine to overcome barriers in NMD-myths and realities

> Gabriele SICILIANO (Pisa, Italy)

11:30 • Evaluation of anti-SARS-CoV-2 vaccination efficacy in patients with severe neuromuscular diseases

> Alexia DAMOUR (Bordeaux, France)

11:45 • Safety of COVID-19 vaccination in a large French cohort of neuromuscular patients: data from the VACNEMUS study

> Marlène BARNAY (Bordeaux, France)

# DES MÉDICAMENTS DISPONIBLES, DE NOMBREUX ESSAIS CLINIQUES EN COURS

## ➤ DES PREMIERS MÉDICAMENTS DISPONIBLES POUR LES MALADES

### • En pharmacologie

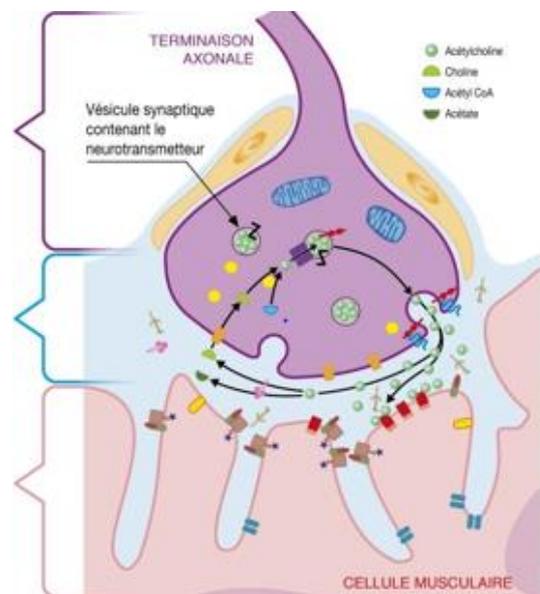
Grâce à l'émergence des nouvelles technologies, le repositionnement de molécules, c'est-à-dire l'utilisation de molécules disponibles sur le marché dans d'autres indications que leur indication initiale, est l'une des voies thérapeutiques intéressantes pour les maladies rares. Anticancéreux, antidiabétiques, bronchodilatateurs... leurs principes actifs peuvent s'avérer efficaces dans certaines maladies neuromusculaires. C'est le cas par exemple du salbutamol, prescrit en gynécologie, et qui permet à certains malades atteints de syndrome myasthénique congénital de retrouver la marche.

### Plusieurs molécules restaurent la force dans les syndromes myasthéniques congénitaux

Les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) sont d'origine génétique et provoquent une faiblesse musculaire sévère. Ils sont héréditaires et se transmettent selon le mode autosomique dominant ou récessif.

Les SMC sont classés en fonction de la localisation de l'élément perturbé au niveau de la jonction neuromusculaire.

Les traitements actuels des syndromes myasthéniques congénitaux reposent sur les connaissances acquises concernant le fonctionnement de la jonction neuromusculaire et le déroulement de la transmission. Si ces traitements sont disponibles, leur efficacité est variable selon les formes de SMC, et même parfois selon les personnes présentant une même forme de SMC. **Dans certains cas, les patients retrouvent la marche et une activité physique proche de la normale.**



Traitement	Action	Indications
<b>Anti-cholinestérasiques</b>	Augmenter la quantité d'acétylcholine disponible en inhibant l'action de l'acétylcholinestérase, l'enzyme qui dégrade l'acétylcholine au niveau de la fente synaptique.	La plupart des SMC sauf : - SMC lié au déficit en acétylcholinestérase (COLQ), - SMC en laminine $\beta$ 2 - SMC à Dok7 - Syndrome du canal lent

Traitement	Action	Indications
<b>3,4-diaminopyridine (3,4-DAP)</b>	Favoriser la libération accrue de vésicule d'acétylcholine	- SMC pré-synaptiques avec réduction de la libération de l'acétylcholine - SMC post-synaptiques (déficit en récepteurs de l'acétylcholine, en rapsyne et en MuSK) - Parfois efficace sur les SMC lié à Dok7 ou à un déficit en acétylcholinestérase
<b>Quinidine et fluxétine</b>	Réduire le temps d'ouverture des récepteurs de l'acétylcholine	- Syndrome du canal lent
<b>Éphédrine</b>	Mécanisme inconnu	- SMC lié à Dok7 - SMC synaptiques
<b>Salbutamol</b>	Mécanisme inconnu	- SMC lié à Dok7 ou COLQ - SMC synaptiques

### **Le rituximab efficace chez des patients atteints de myasthénie réfractaire.**

Le rituximab, utilisé dans le traitement de certains cancers, a été testé pour traiter les myasthénies réfractaires, des maladies neuromusculaires dues à un défaut de transmission de l'influx nerveux entre le nerf et le muscle.

Cette étude a été réalisée sur une trentaine de malades et les résultats, publiés en décembre 2016, montrent que le rituximab a été efficace pour la moitié des patients. L'amélioration est significative à 6 mois de traitement et se stabilise jusqu'à 3 ans de traitement.

### **Deux nouveaux médicaments sont disponibles en accès précoce en France :**

- Depuis mai 2022, Ultomiris® (ravulizumab) dans l'indication « Traitement de la Myasthénie acquise généralisée (MAG) chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire c'est-à-dire non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach) »

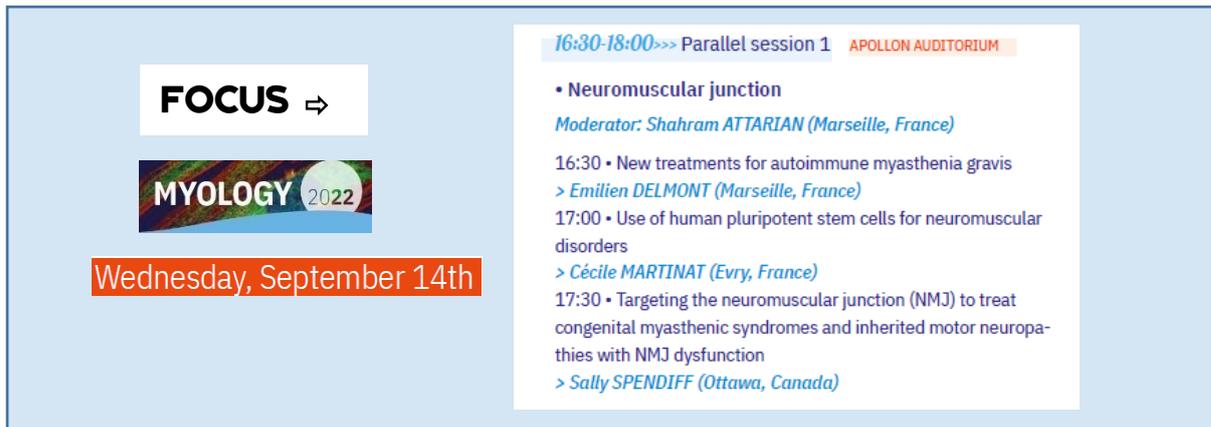
- Depuis août 2022, Vyvgart® (efgartigimod alfa) dans l'indication « en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach) restant symptomatiques, et qui sont non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux alternatives actuellement disponibles ».

### **Les immunoglobulines efficaces dans les myasthénies, les neuropathies périphériques « dysimmunitaires » et les myosites**

Les immunoglobulines (Ig) sont des anticorps produits par le système immunitaire qui circulent dans le sang, administrées pour le traitement symptomatique de certaines maladies neuromusculaires. En effet, leur rôle « immunomodulateur » s'avère très efficace dans la myasthénie, dont l'origine provient d'un dysfonctionnement du système immunitaire qui, plutôt que de protéger l'organisme contre des éléments étrangers ou des agressions extérieures, réagit contre lui-même. Depuis 2016, la Tegeline est une immunoglobuline qui a une autorisation de mise sur le marché pour le traitement des poussées liées à la myasthénie.

## D'autres immunoglobulines efficaces dans le traitement des poussées aiguës :

- Gamunex, qui a obtenu une autorisation de mise sur le marché en 2020 pour le traitement des poussées myasthéniques aiguës sévères
- Octagam, qui a obtenu une autorisation de mise sur le marché en 2021, dans la dermatomyosite active



**FOCUS** ⇒

**MYOLOGY 2022**

Wednesday, September 14th

16:30-18:00 >>> Parallel session 1 **APOLLON AUDITORIUM**

- Neuromuscular junction  
Moderator: *Shahram ATTARIAN (Marseille, France)*
- 16:30 • New treatments for autoimmune myasthenia gravis  
> *Emilien DELMONT (Marseille, France)*
- 17:00 • Use of human pluripotent stem cells for neuromuscular disorders  
> *Cécile MARTINAT (Evry, France)*
- 17:30 • Targeting the neuromuscular junction (NMJ) to treat congenital myasthenic syndromes and inherited motor neuropathies with NMJ dysfunction  
> *Sally SPENDIFF (Ottawa, Canada)*

## **- CINQ MÉDICAMENTS DE THÉRAPIES INNOVANTES DISPONIBLES**

### **Les thérapies innovantes ont démontré leur efficacité dans le traitement de certaines maladies neuromusculaires, et notamment :**

- **la thérapie génique (par transfert de gène), qui consiste à injecter un gène médicament dans l'organisme pour restaurer une fonction déficiente**
- **la thérapie du gène qui intervient sur l'expression des gènes (saut/insertion d'exon, translecture des codons stop...)**

#### **> Ataluren : un médicament pour le traitement de la myopathie de Duchenne**

L'ataluren (Translarna®) est une molécule, développée par la société PTC Therapeutics, qui cible les anomalies du gène *DMD* de type codons stop prématurés (10% à 15% des malades) pour favoriser la production de dystrophine, protéine absente dans la myopathie de Duchenne.

#### **> Spinraza® : un premier médicament pour traiter l'amyotrophie spinale**



Depuis décembre 2016 aux États-Unis et juin 2017 en Europe, le nusinersen (Spinraza®, Biogen) a une autorisation de mise sur le marché dans le traitement de l'amyotrophie spinale (SMA). Ce traitement à base d'oligonucléotides antisens a été développé pour augmenter la production de la protéine SMN fonctionnelle (déficiente dans la SMA) en agissant sur l'épissage du gène *SMN2*. Le bénéfice clinique varie selon les personnes et l'âge de début du traitement. Ce médicament s'administre à plusieurs reprises (quatre fois en deux mois pour la dose de charge, puis une injection tous les quatre mois par la suite) par voie intrathécale, au niveau lombaire. Il est disponible en France, pour la SMA de type I, II ou III. Aujourd'hui, plus de 10 000 malades ont été traités à travers le monde.

## > Zolgensma® - thérapie génique de l'amyotrophie spinale (1ère thérapie génique autorisée pour une maladie-neuromusculaire)

Aujourd'hui commercialisé par Novartis, le Zolgensma®, médicament de thérapie génique administré par voie intraveineuse, combinant un vecteur adénoviral AAV9 et le gène *SMN1* (technologie née à Généthon, le laboratoire de l'AFM-Téléthon), a montré des bénéfices rapides et qui persistent dans le temps : amélioration des performances motrices et respiration autonome, allongement de l'espérance de vie. Plus de 2300 bébés ont été traités à travers le monde.



## > Risdiplam : un médicament disponible en France

Développé par les laboratoires Hoffmann-La Roche et PTC Therapeutics, le risdiplam (Evrysdi®) est une petite molécule qui module la maturation de l'ARN messager du gène *SMN2* pour réintégrer l'exon 7 manquant. Cette « réintégration » permet de produire une protéine SMN entière et fonctionnelle. En mars 2021, le risdiplam a obtenu une autorisation de mise sur le marché européen. Depuis avril 2022, il est commercialisé en France pour les patients atteints de SMA de type I, II et III et âgés de plus de 2 mois.

### **Depisma, la première étude pilote de dépistage génétique néonatal en France**



Depuis l'arrivée des premiers traitements pour l'amyotrophie spinale, l'enjeu est désormais de traiter les bébés atteints avant même l'apparition des premiers symptômes, gage d'une meilleure efficacité.

Le projet Depisma, lancé par l'AFM-Téléthon en collaboration avec les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, le Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, les Agences régionales de santé Grand-Est et Nouvelle Aquitaine et le soutien de la filière de santé FILNEMUS, **est la première étude de dépistage néonatal génétique, en France. L'objectif est double :**

- **démontrer l'efficacité optimisée du traitement lorsqu'il est administré en pré-symptomatique**
- **démontrer la faisabilité du dépistage néonatal génétique à grande échelle.**

« Avec le dépistage génétique, on ne cherche qu'une seule mutation génétique sur le gène *SMN1* parce qu'il n'existe pas d'autre marqueur de la maladie. C'est une vraie percée, ça ouvre probablement la voie dans un futur plus ou moins proche au dépistage d'autres maladies génétiques. C'est un vrai progrès pour la médecine. » précise Didier Lacombe, généticien et coordonnateur du Centre Régional de Dépistage Néonatal Nouvelle Aquitaine au CHU de Bordeaux

[Lire le dossier de presse](#)

## ➤ LES ESSAIS DE THÉRAPIE GÉNIQUE SE MULTIPLIENT POUR LES MALADIES NEUROMUSCULAIRES

La thérapie génique consiste à injecter un gène-médicament dans un organisme avec un vecteur, un « moyen de transport » capable de franchir toutes les barrières biologiques au sein des organes et de la cellule jusqu'au noyau. Depuis les années 2000, cette thérapie innovante a fait ses preuves dans plusieurs familles de maladies rares et fréquentes mais ses résultats dans le domaine neuromusculaire sont très récents. En effet, les muscles, trop grands, trop nombreux, longtemps inaccessibles et aux réactions immunitaires complexes, sont les plus difficiles à traiter. Il a fallu notamment développer une technologie appropriée et avoir la capacité de fabriquer la quantité de produit nécessaire (100 fois supérieure à une thérapie génique pour la rétine par exemple) mais, désormais, des premières preuves d'efficacité de la thérapie génique pour traiter des maladies neuromusculaires ont été faites.

**Aujourd'hui, plus de 200 essais cliniques en cours ou en préparation dans le monde, dont près de 40% de thérapies innovantes. Découvrir [ici](#) le détail des essais cliniques et études dans les principales maladies neuromusculaires.**

### → DANS LA MYOPATHIE MYOTUBULAIRE



La myopathie myotubulaire se caractérise par une faiblesse musculaire extrême et une insuffisance respiratoire sévère à l'origine du décès, avant l'âge de 18 mois, de 50% des enfants atteints. Le Dr Ana Buj Bello, chercheuse à Généthon, a conçu le vecteur-médicament adapté à cette maladie et elle démontre, en collaboration avec des équipes américaines, que la thérapie génique, qui consiste à injecter par voie intraveineuse un vecteur (AAV) contenant une copie fonctionnelle du gène *MTM1* codant la myotubularine, permet l'expression à long terme de la myotubularine dans tout l'organisme et donc un renforcement musculaire significatif, la normalisation de la fonction respiratoire et une survie prolongée chez des chiens traités\*. Sur la base de ces résultats, la société américaine Audentes Therapeutics – aujourd'hui Astellas Gene Therapy - a lancé, en septembre 2017, 24 patients ont été traités. La majorité d'entre eux montre une restauration progressive de la fonction neuromusculaire, est libérée de l'assistance respiratoire qui était indispensable plus de 20 heures par jour, peut tenir debout et faire quelques pas ou marcher, avec ou sans soutien. Quatre patients montrant les signes d'une pathologie hépatobiliaire pré-existante sont décédés et une investigation est en cours pour comprendre les raisons de ces décès avant la reprise de l'essai.

\* Publication: [Systemic AAV8-mediated gene therapy drives whole-body correction of myotubular myopathy in dogs.](#)

## FOCUS



Wednesday, September 14th

14:30-16h00 >>> Plenary lecture >>> Advances and challenges in gene therapies (part 2)

Moderator: Odile BOESPFLUG-TANGUY (Paris, France)

14:30 • X-linked myotubular myopathy and liver dysfunction

> Ana BUJ-BELLO (Evry, France)

15:00 • Modelling and editing Duchenne Muscular Dystrophy

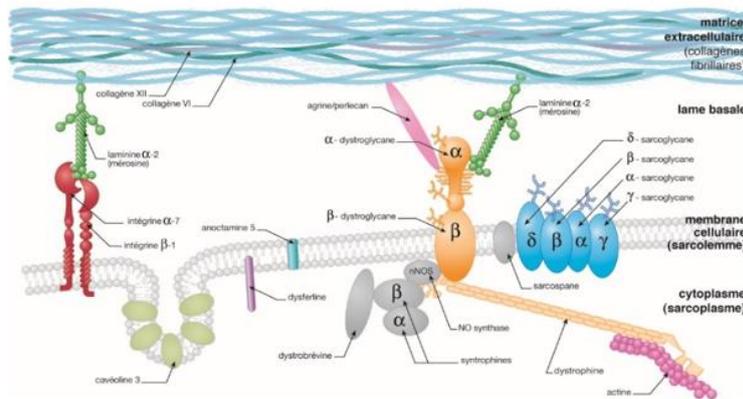
> Wolfram-Hubertus ZIMMERMANN (Goettingen, Germany)

15:30 • Application of CRISPR/Cas9 strategy for gene therapy of Myotonic Dystrophy type 1

> Germana FALCONE (Monterotondo, Italy)

## → DANS LA MYOPATHIE DE DUCHENNE

La myopathie de Duchenne est due à une anomalie génétique dans le gène *DMD* entraînant l'absence de production de la dystrophine, une protéine essentielle au bon fonctionnement du muscle. La mutation étant liée au chromosome X, seuls les garçons sont atteints (sauf dans de très rares cas où la maladie peut apparaître, en cas de faiblesse de l'expression de l'autre chromosome X, chez des jeunes filles).



**La dystrophine est localisée sous la membrane cellulaire (sarcolemme) de la fibre musculaire.** Elle est associée à un complexe de protéines (DAG : glycoprotéines associées à la dystrophine) qui relie à travers la membrane cellulaire, l'intérieur de la fibre musculaire (actine) à l'extérieur (matrice extracellulaire). L'absence de dystrophine déstabilise cette interaction et par conséquent fragilise la membrane de la fibre musculaire. La membrane musculaire fragilisée résiste mal aux contraintes imposées lors de la contraction musculaire et la fibre musculaire est détruite, libérant des enzymes musculaires dans le sang.

### **Sept essais de thérapie génique avec injection d'une micro-dystrophine, une version raccourcie du gène de la dystrophine, en cours :**

➤ **Essai mené par Solid Biosciences:** [Microdystrophin Gene Transfer Study in Adolescents and Children With DMD \(IGNITE DMD\)](#)

➤ **3 essais menés par Sarepta Therapeutics :**

- EMBARK - [A Gene Transfer Therapy Study to Evaluate the Safety and Efficacy of SRP-9001 \(Delandistrogene Moxeparovec\) in Participants With Duchenne Muscular Dystrophy \(DMD\)](#)

- ENDEAVOR [A Gene Transfer Therapy Study to Evaluate the Safety of and Expression From SRP-9001 \(Delandistrogene Moxeparovec\) in Participants With Duchenne Muscular Dystrophy \(DMD\)](#)

- [A Gene Transfer Therapy Study to Evaluate the Safety of SRP-9001 \(Delandistrogene Moxeparovec\) in Participants With Duchenne Muscular Dystrophy \(DMD\)](#)

➤ **2 Essais menés par Pfizer :**

1) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04281485>

2) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05429372?term=pfizer&cond=duchenne&draw=2&rank=2>

➤ **Essai mené par Généthon :** <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-002093-27/FR>



**Qu'est-ce que la micro-dystrophine ? Serge Braun, directeur scientifique de l'AFM-Téléthon, explique le principe, en 1 minute**

## Une collaboration unique pour comprendre et maîtriser la réponse immunitaire observée dans les thérapies géniques de la myopathie de Duchenne

Récemment, des événements indésirables graves (EIG) caractérisés par une faiblesse musculaire avec une atteinte cardiaque variable sont survenus chez 5 patients dans 3 des 4 séries d'essais cliniques de thérapie génique par AAV menés dans la myopathie de Duchenne. Une collaboration unique entre les promoteurs des études en cours et de nombreux experts académiques a permis de proposer un mécanisme, de définir les facteurs de risque observés dans les EIG et d'ajuster les critères d'exclusion spécifiques et de mettre en place des stratégies de prévention. Un plan concerté de recherches supplémentaires est en cours pour définir de manière exhaustive le mécanisme immunitaire et les facteurs de risque associés à cette approche innovante de thérapie génique. Une première qui fera l'objet d'une intervention à Myology2022.

**13-PM-PLENARY • 3:00 PM > 4:00 PM • Advances and challenges in gene therapies**

3:20 PM • **S6L2 • The management of safety of gene therapy of neuromuscular diseases, an emblematic example**  
> Serge BRAUN (Evry, France)

## FOCUS



Tuesday, September 13th

15:00-16:00 >>> Plenary lecture >>> Advances and challenges in gene therapies (part 1) APOLLON AUDITORIUM

Moderator: Serge BRAUN (Evry, France)

15:00 • The management of safety of gene therapy of neuromuscular diseases, an emblematic example

> Serge BRAUN (Evry, France)

15:20 • Challenges of AAV Gene Therapy Development for Duchenne Muscular Dystrophy

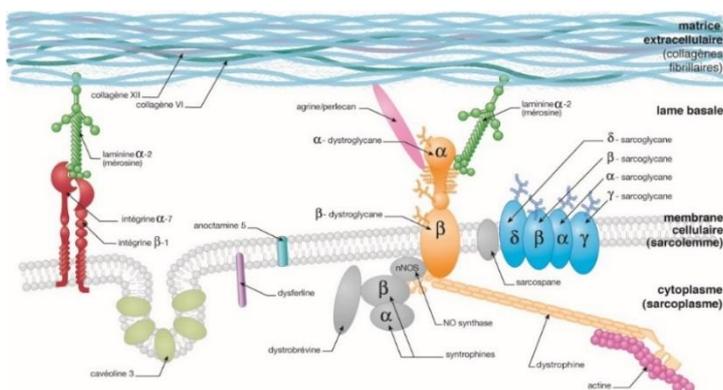
> Francesco MUNTONI (London, UK)

15:40 • The liver as a model tissue to develop innovative solutions to the existing limitations of AAV gene therapy

> Giuseppe RONZITTI (Evry, France)

## → DANS LES MYOPATHIES DES CEINTURES

Les myopathies des ceintures aussi appelées LGMD (pour *Limb Girdle Muscular Dystrophy* en anglais) constituent un ensemble de maladies musculaires, d'origine génétique. Plus de trente gènes identifiés sont impliqués dans l'apparition et la transmission de ces maladies. À chaque gène, correspond une forme distincte de myopathie des ceintures. La prévalence estimée pour toutes les formes dystrophie musculaire des ceintures varie de 1/44 000 à 1/123 000 individus.



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

Les **sarcoglycans (LGMD R5, R3, R4 et R6)** forment un complexe situé dans la membrane des cellules musculaires, qui concourt, dans des conditions normales, à la stabilité et à la résistance mécanique de la membrane de la cellule lors des contractions du muscle.

L'absence de sucres à la surface de l'**alpha-dystroglycane (LGMD R9, R11, R13 et R14)** rompt son lien aux protéines de la matrice extracellulaire fragilisant la membrane de la fibre musculaire. La **dysferline (LGMD R2)** et l'**anoctamine 5 (LGMD R12)** sont impliquées dans la réparation de la membrane de la fibre musculaire. [J'enlèverais cette dernière partie, LGMD 1C n'est plus considérée comme une LGMD mais une Rippling muscle disease.]

## Des essais de thérapie génique en cours dans plusieurs formes de myopathies des ceintures :

→ Essai de phase I dans la dysferlinopathie  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01976091>

→ Essai de phase I/II dans l'alpha-sarcoglycanopathie  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01976091?cond=LGMD2D&draw=2&rank=1>

- Essai de phase I/II dans la dystrophie musculaire des ceintures autosomique récessive (LGMD2E/R4) (gène de la  $\beta$ -sarcoglycane)  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03375164?term=03375164&rank=1>

- Essai de thérapie génique dans la myopathie des ceintures liée au gène FKRP  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05224505>

### FOCUS



Thursday, September 15th

**10:30-12:00 >>> Parallel session 2** ATHENA AUDITORIUM

- LGMD

*Moderator: Elizabeth MCNALLY (Chicago, USA)*

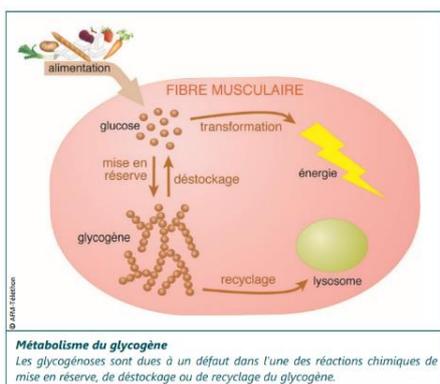
10:30 • The first standards of care guidelines for a limb girdle muscular dystrophy  
> Volker STRAUB (Newcastle, UK)

11:00 • Genetic profile of patients with limb girdle muscular weakness in the Chilean population  
> Jorge BEVILACQUA (Santiago, Chile)

11:30 • Preclinical development of a gene therapy for three prevalent forms of LGMD  
> Isabelle RICHARD (Evry, France)

## → DANS LA MALADIE DE POMPE

La maladie de Pompe est une maladie génétique héréditaire liée à un déficit en alpha-glucosidase acide (GAA) qui entraîne une accumulation de glycogène dans les lysosomes, ce qui provoque des dommages cellulaires dans différents tissus, particulièrement dans le cœur, les muscles, le foie et le système nerveux. Chez le nourrisson atteint d'une forme grave, le muscle cardiaque est souvent touché ; c'est la cause principale de décès. Chez les patients atteints d'une forme tardive, le système respiratoire et la capacité de déplacement sont généralement les plus affectés par la maladie, nécessitant souvent le recours à un fauteuil roulant et à une assistance respiratoire et pouvant raccourcir l'espérance de vie.



### Le glycogène dans les glycogénoses musculaires

Habituellement, les sucres (glucides) que nous mangeons et que nous n'utilisons pas tout de suite sont stockés dans les cellules sous forme de glycogène.

Lors de l'exercice physique, le glycogène est transformé en énergie (ATP) utilisable par les muscles, grâce à une série de réactions biochimiques qui font intervenir plusieurs enzymes (déstockage).

Une partie du glycogène est aussi régulièrement recyclée grâce à d'autres réactions chimiques.

Si l'une de ces réactions ne se fait pas ou se fait mal, le glycogène s'accumule dans les cellules sans pouvoir être utilisé ou recyclé. C'est ce qui se passe dans les glycogénoses musculaires, où son accumulation perturbe le fonctionnement de différents organes (muscles, foie, cœur, cerveau...).

Une enzymothérapie de remplacement (ERT) est disponible pour la maladie de Pompe, mais présente une efficacité limitée et une immunogénicité élevée surtout dans la forme infantile de la maladie. Les défenses de l'organisme neutralisent peu à peu cette molécule au fur et à mesure des administrations. En conséquence, cette approche ne parvient pas à corriger totalement l'accumulation de glycogène pathologique dans le tissu nerveux et les muscles squelettiques.

**Le laboratoire *Spark Therapeutics* a développé le produit SPK-3006, qui intègre des technologies développées à Généthon ayant permis dans le modèle murin de corriger l'accumulation de glycogène dans les muscles et le système nerveux. Ce traitement consiste à apporter le gène *GAA* aux cellules du foie afin qu'elles produisent une forme stable d'enzyme *GAA*, qui sera libérée en continu dans le sang à destination de tous les organes et notamment des muscles. Un essai clinique international a démarré en février 2021 aux États-Unis. Il se déroulera aussi en France.**

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04093349?term=SPK-3006&draw=2&rank=1>

## ET DEMAIN ?

Des essais de thérapie génique sont en préparation pour d'autres maladies neuromusculaires et notamment dans d'autres myopathies des ceintures (calpainopathies), dystrophie musculaire oculopharyngée, sclérose latérale amyotrophique...

De nouvelles molécules antisens sont développées pour sauter d'autres exons et s'adresser à de nouvelles franges de la population des malades Duchenne. Parallèlement, de nouvelles chimies sont explorées en vue d'une seconde génération de molécules antisens plus efficaces et plus simples d'administration. Le principe de la modulation des gènes par les molécules antisens s'étend désormais à de très nombreuses maladies neuromusculaires (dystrophie myotonique de Steinert, FSHD).

## . DES INNOVATIONS DE RUPTURE PROMETTEUSES

Le congrès Myology2022 sera aussi l'occasion de faire le point sur nouvelles stratégies destinées à augmenter la masse musculaire, nécessaire à contrecarrer les effets de la maladie ou du vieillissement, et basées sur les dernières connaissances des mécanismes moléculaires impliqués

**Tuesday, September 13th**

16:30-18:00 >>> Parallel session 2 ATHENA AUDITORIUM

• Development, regeneration and ageing (part 3)

Moderators: Eric GILSON (Nice, France), Shahragim TAJBAKSHI (Paris, France)

16:30 • Dissecting stem cell regulation in skeletal muscle regeneration and aging through single - cell transcriptomics  
> Benjamin COSGROVE (Ithaca, USA)

17:00 • Preliminary results of a multiparametric quantitative NMR ageing study at rest and during exercise in the lower leg in healthy subjects between 20 and 65 years of age  
> Alfredo LOPEZ KOLKOVSKY (Paris, France)

17:15 • The histone variant H2A.Z prevents accumulation of DNA damage and acts as a gatekeeper for skeletal muscle aging  
> Laurent SCHAEFFER (Lyon, France)

17:30 • The spectrum of IL-6 actions in healthy and bad aging and in muscle diseases  
> Antonio MUSARÒ (Roma, Italy)

17:45 • Therapeutic approach based on GDF5 to counteract age-related muscle wasting  
> Massiré TRAORE (Paris, France)

Seront aussi présentés les stratégies d'édition du génome par ciseaux moléculaires (technologie CRISPR) dans des maladies neuromusculaires telles que la myopathie de dystrophie myotonique de Steinert.

**Wednesday, September 14th**

**14:30-16h00 >>> Plenary lecture >>> Advances and challenges in gene therapies (part 2)**

*Moderator: Odile BOESPFLUG-TANGUY (Paris, France)*

**14:30 - X-linked myotubular myopathy and liver dysfunction**

**> Ana BUJ-BELLO (Evry, France)**

**15:00 - Modelling and editing Duchenne Muscular Dystrophy**

**> Wolfram-Hubertus ZIMMERMANN (Goettingen, Germany)**

**15:30 - Application of CRISPR/Cas9 strategy for gene therapy of Myotonic Dystrophy type 1**

**> Germana FALCONE (Monterotondo, Italy)**

Enfin, Myology2022 fera le point sur des stratégies pharmacologiques innovantes capables de favoriser la régénération cardiaque et dont on imagine aisément qu'elles ne seront pas réservées aux seules maladies neuromusculaires.

## **Le programme complet :**

**[MYOLOGY PROGRAM \(myology2022.org\)](http://myology2022.org)**



# **MITONICE2022,**

## **UN CONGRÈS INTERNATIONAL DÉDIÉ A LA MÉDECINE MITOCHONDRIALE**

---

Depuis plusieurs décennies, l'AFM-Téléthon est engagée pour les maladies mitochondriales, voire ultra-rares, soutenant plusieurs centaines de programmes de recherche, impulsant la création de réseaux scientifiques internationaux dédiés à ce domaine si particulier de la biologie. Parce qu'une révolution médicale est en marche et que les maladies mitochondriales doivent être au cœur de ce mouvement, l'AFM-Téléthon a décidé, cette année, d'organiser mitoNice, un grand rendez-vous international de la médecine mitochondriale, du 15 au 17 septembre dans la foulée de notre congrès Myology 2022

**Les dysfonctionnements des mitochondries, les cellules qui produisent l'énergie de notre corps, sont à l'origine de nombreuses maladies touchant la vision, système immunitaire, cerveau, muscle, atteintes métaboliques... Elles constituent à elles seules tout un univers avec leur propre ADN, leur complexité biologique et leurs symptômes multiples. Malgré cela, les premières thérapies innovantes émergent pour certaines pathologies. Avec 300 experts internationaux du domaine réunis, ce congrès fera le point sur ce champ de la recherche en plein essor.**

Sous la co-présidence de Véronique Paquis et de Valerio Carelli, près de 300 experts des maladies mitochondriales venus de tous les continents échangeront autour de ces questions.



**Véronique Paquis**

Director of the Genetics department at CHU Nice (France)



**Valerio Carelli**

Chief of the Laboratory of Neurogenetics at University of Bologna's School of Medicine (Italy)

### **#MitoNice en chiffres**

- **Près de 300 participants**
- **Plus de 35 speakers**
- **9 sessions plénières et parallèles.**
- **Plus de 94 posters scientifiques**

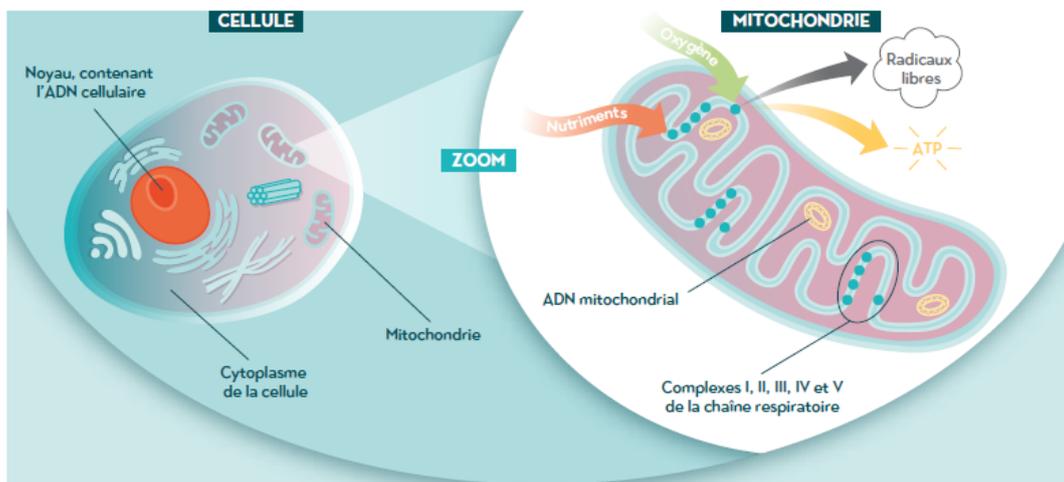
**[Le programme complet :](#)**  
**[Programme mitoNice BD Pages.pdf \(key4events.com\)](#)**

Parce que les mitochondries sont les usines énergétiques de toutes nos cellules, leurs dysfonctionnements sont à l'origine de maladies d'une grande diversité, touchant le muscle mais également la vision, le cerveau, le métabolisme, le système immunitaire... Elles constituent, à elles seules, tout un univers avec leur propre ADN et leur complexité biologique. Leur dysfonctionnement est responsable directement de plus de 350 maladies concernant 1 personne sur 4300.

### Les mitochondries en bref

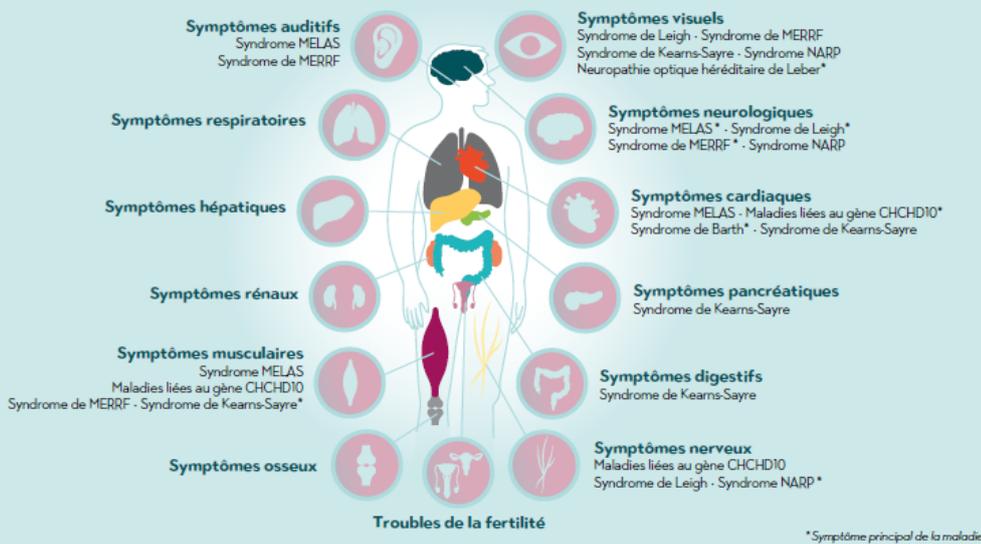
Les mitochondries sont de petits organites qui se situent à l'intérieur de la cellule, dans le cytoplasme. Il y en a dans toutes les cellules du corps. Véritables centrales à énergie, elles utilisent les nutriments et l'oxygène issus de la respiration pour les transformer en « carburant » et permettre le fonctionnement des cellules. Leur nombre au sein de la cellule est généralement de quelques centaines à quelques milliers, selon ses besoins en énergie peut aller jusqu'à près d'un million dans les fibres musculaires. Comme les mitochondries sont présentes dans tout le corps, leur dysfonctionnement provoque des atteintes et des symptômes extrêmement variables et peuvent toucher différents organes.

## LA MITOCHONDRIE AU CŒUR DES CELLULES



### ATTEINTES ET EXEMPLES DE MALADIES MITOCHONDRIALES

Pour une même maladie, les dysfonctionnements des mitochondries entraînent de nombreux symptômes, même si certains sont plus présents que d'autres.



Un homme de 70 kg produit chaque jour l'équivalent de son poids en adénosine triphosphate, le carburant des cellules produit au sein de la mitochondrie. C'est cette énergie qui permet à ses muscles, son cœur et ses différents organes de fonctionner

## La médecine mitochondriale, un domaine en plein essor

Lorsque les mitochondries dysfonctionnent, toute une cascade de symptômes et d'atteintes peuvent se cumuler, ce qui rend difficile le diagnostic de ces maladies. Elles représentent un véritable défi pour les chercheurs d'autant que leur origine génétique est aussi extrêmement variée. Les anomalies génétiques qui sont responsables de ces maladies touchent tantôt l'ADN nucléaire, situé dans le noyau des cellules, tantôt l'ADN mitochondrial, situé à l'intérieur de la mitochondrie. Une complexité qui freine l'identification de traitement. Plusieurs sont en cours d'approbation dont la [thérapie génique développée par Gensight, pour traiter la neuropathie optique de Leber](#), une maladie rare de la vision mais aucun n'est disponible sur le marché à ce jour.

En revanche, de nombreux programmes recherches aujourd'hui au stade pré-clinique avec, notamment les approches suivantes :

- **La thérapie génique soit pour remplacer le gène déficient soit pour agir sur des voies métaboliques communes à plusieurs maladies.**
- **Le ciblage d'un micro-ARN spécifique pour contrebalancer l'effet de différentes mutations dans plusieurs maladies.**
- **Le ciblage de protéines qui vise à réguler une protéine par exemple pour améliorer l'activité des mitochondries et potentiellement contrebalancer l'effet de plusieurs mutations.**
- **La pharmacogénétique qui consiste à utiliser les molécules chimiques existantes (repositionnement) ou de nouvelles pour traiter une ou plusieurs maladies en agissant sur l'expression des gènes.**
- **L'édition du génome qui consiste à modifier l'ADN d'une cellule avec une grande précision**
- **Le criblage pharmacologique destinés à identifier des molécules capables d'agir sur les conséquences de l'atteinte mitochondriale**

Certains programmes pourraient entrer en clinique dans les 2/3 ans à venir.

**MitoNice2022 zoomera sur ce champ de la recherche en plein essor à travers 9 sessions thématiques : mitochondries et muscle ; immunité et mitochondries ; neuropathies optiques ; neurodégénérescence et mitochondries ; essais en cours et à venir pour les maladies mitochondriales ...**

**Programme complet :**

**[Programme mitoNice BD Pages.pdf \(key4events.com\)](#)**

# AFM-TÉLÉTHON, UNE STRATÉGIE POUR GUÉRIR

---

L'AFM-Téléthon mène un combat sans relâche contre la maladie avec un objectif : guérir. Six décennies de conquêtes marquées aujourd'hui par la multiplication des essais à travers le monde et l'arrivée des premiers médicaments de thérapie innovante.



Avec ce tournant majeur qui concrétise des années de recherche impulsées par l'AFM-Téléthon, c'est plus déterminé que jamais que nous abordons cette nouvelle ère et ses défis, en continuant à privilégier l'audace et l'innovation, l'efficacité thérapeutique et l'accès au médicament à un prix juste et maîtrisé.

Pour accélérer la mise au point des thérapies innovantes, l'AFM-Téléthon s'est dotée d'une force de frappe unique :

↪ **3 laboratoires à la pointe des thérapies innovantes**, regroupés au sein de l'Institut des Biothérapies des Maladies Rares :

- **Généthon** dédié à la thérapie génique des maladies rares
- **I-STEM** dédié à la recherche sur les cellules souches et leurs applications thérapeutiques
- **l'Institut de Myologie** dédié au muscle et à ses maladies, avec notamment I-Motion, sa plateforme d'essais cliniques pédiatriques et adultes

↪ Près de **200 programmes de recherche et médicaux et jeunes chercheurs financés** chaque année à travers des appels d'offres

↪ Membre fondateur de la Fondation pour les maladies rares et de l'Institut Imagine à Paris

↪ **Soutien à 41 essais cliniques en cours et à venir** pour des maladies des muscles, de la vision, du cerveau, du cœur, de la peau, du foie, du sang, etc.

↪ **Un fonds d'amorçage "biothérapies innovantes et maladies rares"** créé avec Bpifrance : 7 start-up financées

Dans le cadre de sa stratégie pour « Guérir », l'AFM-Téléthon s'appuie sur un conseil scientifique composé de 85 scientifiques, médecins et experts internationaux et un réseau mondial de 6 000 experts. Le conseil scientifique est présidé par le Pr Odile Boespflug-Tanguy, généticienne, directrice de recherche Inserm et Chef du service de neuropédiatrie (hôpital Robert Debré, Paris)