



L'ÉVÉNEMENT P. 07

## TOUT SUR LE TÉLÉTHON 2018

BIEN VIVRE P. 28

## Une première EN CHIRURGIE CARDIAQUE POUR LES MYOPATHIES

BIEN VIVRE P. 32

## G2F: un rendez-vous TRÈS MILITANT

THÉRAPIES INNOVANTES P. 11

# À L'ATTAQUE DES DYSTROPHIES DES CEINTURES



DOSSIER

# Thérapies innovantes: À L'ATTAQUE DES DYSTROPHIES DES CEINTURES

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

Françoise Dupuy-Maury





# Quoi de neuf pour LES MALADES ?

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



© AFM-Téléthon/Thomas Lang



## Interview

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

© AFM-Téléthon/Julian Remard

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

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

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

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

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

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

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



## REPÈRES

### Myopathies

#### ou dystrophies musculaires des ceintures

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



### LES NOUVEAUX NOMS DES LGMD SELON LA CLASSIFICATION REVUE EN 2018

#### Matrice extracellulaire

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

#### Sarcolemme

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

#### Cytoplasme

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

#### Noyau

- Ex-LGMD 1G → LGMD D3 liée à HNRPDL

#### Myofibrilles

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

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



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

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

**J. A. U.:** C'est là où le bât blesse. Il existe bien 12 registres internationaux<sup>2</sup> qui pâtissent d'un défaut de coordination. Je dirais que ceux concernant la FKRP<sup>3</sup> et les dysferlinopathies<sup>4</sup> sont les plus avancés. L'idée d'un registre couvrant l'ensemble des LGMD semble à nouveau à l'ordre du jour, mais à titre personnel, j'ai quelques doutes quant à sa mise en œuvre rapide, notamment en raison des lois sur la gestion des données personnelles, qui sont variables selon les pays. ●

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