



# Lettre d'information

## RAPPELEZ-VOUS D'ACTUALISER VOS INFORMATIONS

Le Registre n'a de valeur que celle de la qualité des informations qu'il contient. Il est donc essentiel que vous gardiez vos dossiers autant à jour que possible.



**Peu de patients ayant la mutation FKRP, chaque individu compte !**

Lettre d'information n°6 du registre international de patients pour les maladies musculaires avec déficit en FKRP

Bonjour à toutes et à tous

Les rubriques:

Données et analyse statistique

Changement au comité directeur

Anecdotes de patients

Nouvelles scientifiques

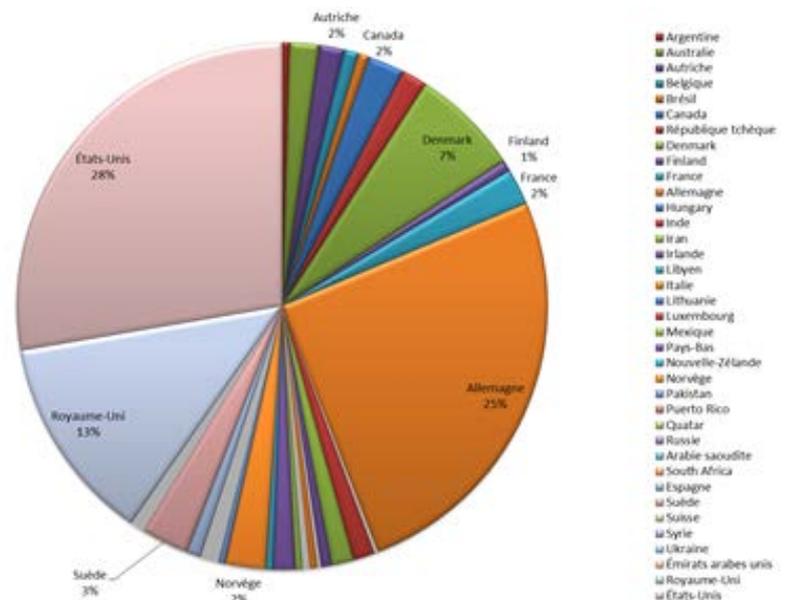
Etudes cliniques

Coopération internationale dans la préparation des essais cliniques

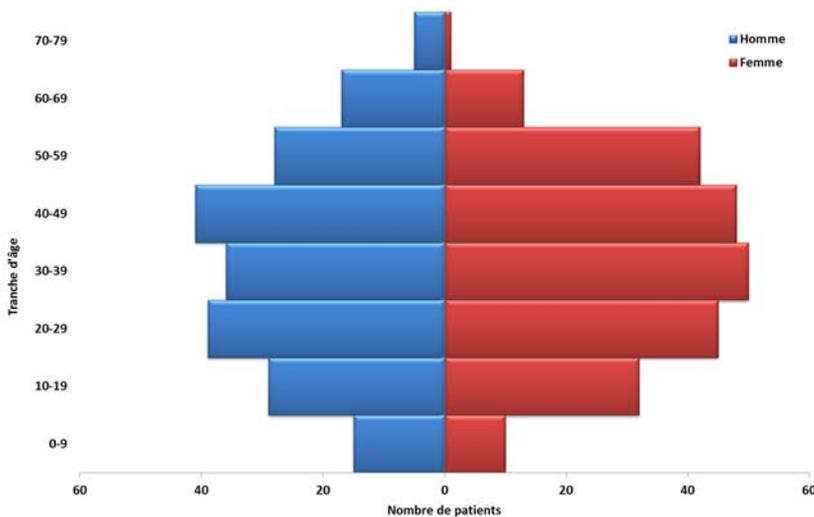
Conférences et évènements

## Données et analyse statistique

Le registre contient 451 patients dont 241 de femmes et 210 d'hommes. 36 pays sont représentés (Voir illustration n°1).



**Illustration N°1.** Graphique à secteurs du pourcentage de patients dans le registre par pays.



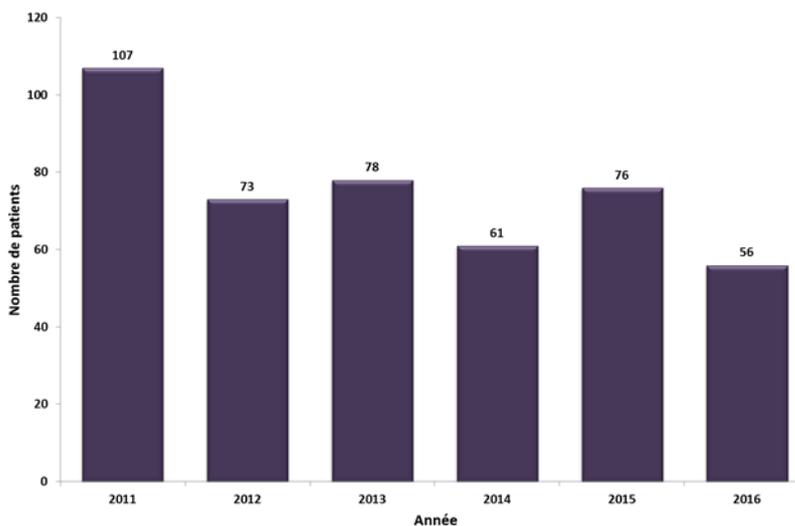
**Illustration N°2.** Les tranches d'âge des patients du registre par sexe.

Les États-Unis avec 28%, l'Allemagne avec 25%, et le Royaume Uni avec 13% constituent les trois quarts des patients enregistrés. Bien que les pays scandinaves soient toujours sous-représentés, le nombre de patients vivants au Danemark a doublé depuis Novembre 2014.

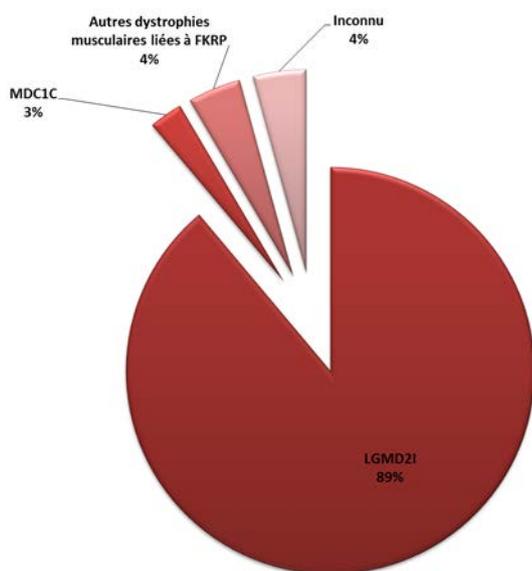
La tranche d'âge médian, hommes et femmes confondus, est de 30 à 39 ans, les plus jeunes faisant partie de la tranche 0-9 ans et les plus âgés de la tranche 70-79 ans (Voir illustration n°2).

L'augmentation annuelle du nombre d'inscrits est représentée sur le graphique n°3. Les chiffres actuels varient par rapport aux chiffres présentés les années précédentes. Ceci est dû à la mise à jour manuelle de la base de données et à l'élimination des personnes (avec leur permission) s'étant avérés ne pas avoir de déficience en FKRP.

Le diagnostic le plus commun est LGMD2I avec 89% du total. Le reste se divise entre MDC1C avec 3%, d'autres maladies avec déficience en FKRP (4%), et 4% de diagnostics inconnus (Voir illustration n°4).



**Illustration N°3.** Enregistrement des patients par année.



**Illustration N°4.** Graphique à secteurs du type de LGMD.

Le compte-rendu de l'examen génétique ou une lettre de votre docteur confirmant le diagnostic génétique et indiquant l'anomalie génétique est important pour compléter votre dossier de registre et permettre de savoir si vous pourriez être éligible pour des études cliniques futures.

Vous avez aussi la possibilité de nous envoyer l'information pour que nous puissions rentrer les données à votre place.

## Patients avec un diagnostic génétique confirmé

Le registre est un outil très utile pour sélectionner des patients pour des essais cliniques. Il est donc essentiel de connaître l'anomalie génétique de chacun. Seulement 210 inscrits du registre (sur 451) ont un diagnostic génétique confirmé. Cela veut dire que la majorité des inscrits du registre a besoin de nous envoyer la confirmation écrite de leur diagnostic génétique.

Les 210 inscrits avec un diagnostic confirmé – 112 femmes et 98 hommes – représentent 19 pays. 99% d'entre eux ont LGMD2I et 1% ont MDC1C (Voir illustration n°5). La tranche d'âge médian est de 40 à 49 ans, et les patients les plus âgés font partie de la tranche d'âge de 70 à 79 ans (Voir illustration n°6).

Les maladies avec déficit en FKRP sont génétiques. Il est donc important de connaître les antécédents familiaux. Nous demandons donc aux inscrits de nous donner toute information sur des membres de leur famille ayant une maladie avec une déficience en FKRP.

Parmi les inscrits avec un diagnostic confirmé, seulement 26% ont déclaré connaître au moins un parent atteint d'une maladie similaire.

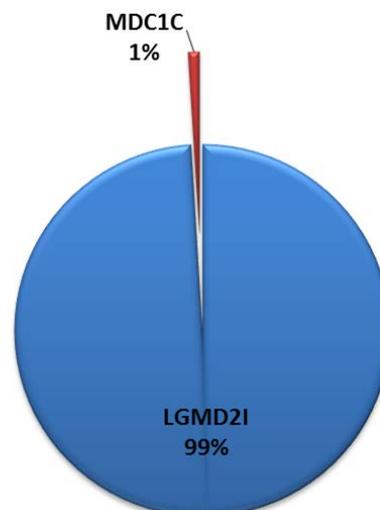


Illustration N°5. Graphique à secteurs du type de LGMD.

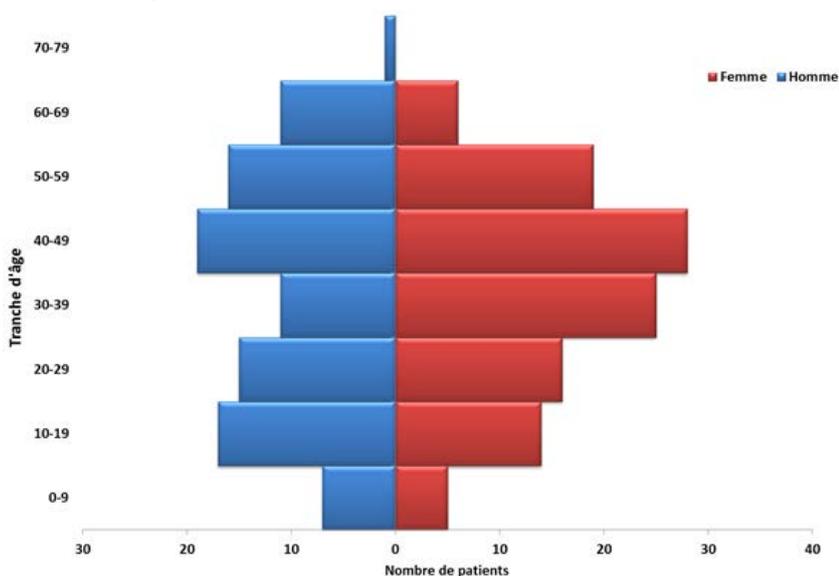


Illustration N°6. Les tranches d'âge des patients du registre avec un diagnostic confirmé par sexe.

### LGMD-diagnosis.org

Un collectif de fondations de recherche sur les LGMDs (dystrophies musculaires des ceintures) offre depuis l'automne 2015 un test génétique gratuit aux personnes avec des faiblesses musculaires similaires aux symptômes des LGMDs. Ce test n'est, pour l'instant, disponible qu'aux États-Unis.

On recommande aux personnes qui ne vivent pas aux États-Unis et qui ont des faiblesses musculaires similaires aux symptômes des LGMDs de remplir le questionnaire de sélection pour savoir s'ils seront éligibles quand le test sera disponible dans d'autres pays.

Pour plus d'information, visitez le site [lgmd-diagnosis.org](http://lgmd-diagnosis.org)

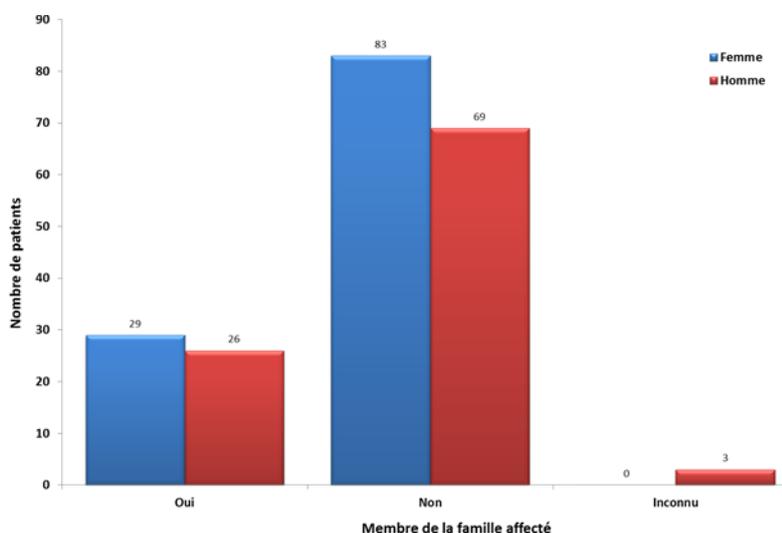


Illustration N°7. Nombre de patients du registre avec un diagnostic confirmé ayant un membre de la famille atteint d'une maladie similaire.

## Changement au comité directeur

C'est avec regret que nous avons accepté la démission de Dr. Anne Rutkowski, la fondatrice de CureCMD et ex-président du comité directeur du registre. Anne fut un membre important et actif du comité mais aussi une activiste et bénévole de la communauté des dystrophies musculaires des ceintures.

Dr. Herb Stevenson remplacera Anne. Herb est un médecin du sport à l'hôpital UMass Memorial Medical Center. Il est aussi professeur associé dans le département de médecine à l'université du Massachusetts. Il a un fils atteint de LGMD2l. Herb a collaboré depuis 2011 avec CureCMD dans le financement de projets de recherche sur les dystrophies musculaires congénitales. Il est particulièrement intéressé dans le développement clinique des thérapies géniques.

Il vit au Massachusetts avec sa femme Meredith and ses trois enfants, Hannah, Amelia, and Carter.

Herb devient le membre le plus récent de notre conseil directeur.

Bienvenu Herb !

## Anecdotes de patients

Nous avons créé un espace web où vous avez la possibilité de partager des anecdotes sur vous. Ces anecdotes seront publiées dans la lettre d'information.

L'anecdote du jour est de **Lindsay Mullins**

### Droit debout ("Standing tall")

J'étais très active dans ma vie, jusqu'à récemment. Je faisais beaucoup de sports et j'avais une vie sociale riche et intéressante. J'ai aussi passé beaucoup de temps à voyager.

A l'école: Course à pied, cricket, football Australien, natation, tennis, vélo, squash, descente en rappel, randonnée, etc. Je pouvais tout faire, et bien que je fusse un coureur lent, je prenais beaucoup de plaisir à participer à des compétitions sans jamais imaginer que j'avais un problème.

De 20 à 30 ans: J'ai beaucoup voyagé, fais des randonnées en Europe et Australie. J'ai joué à beaucoup de sports d'équipe, et j'ai atteint un haut niveau au tennis par exemple. Je n'ai jamais senti que j'avais un problème.

La quarantaine: Jusqu'à 45 ans, je pratiquais encore de façon compétitive le tennis, mais aussi la natation et le vélo. Je voyageais encore beaucoup. J'ai aussi commencé une famille. Je n'ai rien remarqué d'anormal jusqu'à la fin de ma quarantaine quand j'ai commencé à courir pour maintenir ma forme physique. J'ai remarqué que ma démarche et ma tenue de corps avait changé. J'ai pensé que c'était dû à mes genoux et mon dos fatigués et esquinés après des années de sports de contact. [...]

Il y a à peu près 4 ans, j'ai commencé à avoir du mal à me pencher et à m'étirer, donc je suis allé à des cours de Pilâtes. Un kiné m'a recommandé d'aller voir un spécialiste des muscles pour comprendre ce qui m'arrivait...

Lire le texte complet sur [le site internet du registre](#).

### Mise à jour: étude supplémentaire sur le modèle murin de LGMD2I

Les études précliniques sont essentielles pour le développement de nouveaux traitements. Une approche thérapeutique ne sera testée sur des patients qu'après avoir été testée sur un modèle animal mimant la pathologie humaine, et avoir démontrée de l'efficacité et un manque de toxicité. Le modèle animal pour ces études précliniques doit donc être choisi avec prudence. Vous avez reçu régulièrement des bulletins d'information sur les modèles animaux des maladies à FKRП que vous pouvez trouver sur notre site (lien).

Une étude récente d'une équipe danoise de l'université de Copenhague nous permet de mieux comprendre le modèle murin de LGMD2I.

L'équipe a créé un modèle murin où le gène FKRП possède une double mutation L276I. Ce modèle a une évolution de la maladie lente qui résulte dans des faiblesses musculaires mimant celles trouvées chez les patients homozygotes pour la mutation L276I. L'équipe a aussi créé un modèle hémizygotique pour la mutation L276I qui ressemble au modèle homozygotique. Les essais pour créer un modèle de souris sans FKRП ont échoué, confirmant les résultats d'autres équipes de recherche ayant démontré que la suppression de FKRП était létale.

Les modèles animaux créés par cette équipe mettent en exergue l'importance de FKRП dans la glycosylation de l'alpha-dystroglycan. Ces modèles pourraient s'avérer utiles dans l'étude de la maladie à apparition tardive et le développement de traitements, mais aussi dans l'étude de la progression de la maladie.

❖ [Lien](#)



### Implication cardiaque chez les patients atteints de LGMD2I

Un article publié récemment dans le International Journal of Cardiology présente l'analyse des données de 9 ans de suivi médical de 100 patients atteints de LGMD2 (autosomique récessive) et de 30 patients atteints de la dystrophie musculaire de Becker. L'analyse permet d'évaluer les implications cardiaques dans ce groupe de patients.

L'implication cardiaque est très variable dans ce groupe hétérogène. Cependant, l'étude démontre que la fraction d'éjection ventriculaire gauche, une mesure reconnue de la santé du muscle cardiaque, diminue de façon significative après 9 ans.

De plus, une dysfonction systolique ventriculaire gauche est observée dans la majorité des patients atteints de LGMD2E. Cette dysfonction se traduit par une réduction du volume de sang éjecté dans la circulation générale et donc par une augmentation du volume de sang stagnant dans le cœur.

Cette étude démontre le besoin de définir une évaluation et un suivi de la santé cardiaque spécifiques au type de dystrophies, en particulier chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Becker et de LGMD2E and LGMD2I.

Ces conclusions confirment les recommandations que nous avons présentées précédemment (lettre d'information n°3) pour les patients atteints de LGMD2I.

❖ [Lien](#)

### Une nouvelle activité de FKRP dans la glycosylation de l'alpha-dystroglycan

FKRP est un des 18 gènes produisant des protéines impliquées dans la glycosylation de l'alpha-dystroglycan. Un défaut de glycosylation par une de ces 18 protéines entraîne une dystroglycanopathie. L'étude menée par une équipe de chercheurs à l'université de Kobe au Japon nous permet de mieux comprendre le rôle de FKRP.F

Les chercheurs ont montré que la glycosylation complète de l'alpha-dystroglycan nécessitait l'addition de 2 molécules de ribitol 5-phosphate (Rbo5P). Le ribitol 5-phosphate est un sucre qui n'a jamais été trouvé dans les cellules humaines auparavant, rendant la découverte encore plus intéressante. L'étude suggère que FKRP forme le ribitol 5-phosphate à partir du cytidine diphosphate ribitol (CDP-Rbo) qui est lui-même formé par la protéine ISPD à partir du ribitol. Dans le cas où la protéine ISPD est déficitaire et que le CDP-Rbo n'est pas produit, les chercheurs démontrent que les muscles sont capables d'utiliser un supplément de CDP-Rbo pour compléter la glycosylation de l'alpha-dystroglycan.

❖ [Lien](#)

## Etudes cliniques

### Le registre FKRP: un outil de recrutement pour les études cliniques

Une étude observationnelle a été lancée au Royaume Uni et recrute des patients atteints de LGMD2I. L'objectif de cette étude est de mieux comprendre la relation entre l'IRM du cerveau et les pertes de cognition chez les patients atteints de la maladie de Duchenne. Cette étude est financée par l'association Muscular Dystrophy UK.

L'étude clinique comparera des patients atteints de la maladie de Duchenne à 2 groupes témoins: des patients atteints d'une des maladies des ceintures et des volontaires sains. Ces groupes témoins permettront de comprendre l'effet sur la cognition sur le manque de dystrophine.

Les chercheurs de cette étude observationnelle veulent utiliser le registre FKRP pour faciliter le recrutement d'un des groupes témoins. Les patients seront des garçons ou des hommes (âge de 8 ans à 30 ans) atteint de LGMD2I qui vivent au Royaume Uni. Nous avons contacté les personnes susceptibles de participer à l'étude.

Pour plus d'information, veuillez visiter le site internet de l'association « [Muscular Dystrophy UK](#) ».

### Une étude clinique sur les effets d'un inhibiteur de la myostatin chez les patients atteints de LGMD2I.

Une étude clinique recrutant des personnes atteintes de LGMD2I a commencé à l'institut Kennedy Krieger aux Etats Unis d'Amérique. Cette étude à doses multiples croissantes, fait en collaboration avec Pfizer, recherche des patients ambulants.

L'objectif est de déterminer d'une part les risques secondaires et d'autre part les doses effectives de la molécule PF-06252616. C'est un essai clinique ouvert à posologie croissante de phase Ib/II qui n'a pas de groupe placebo.

PF-06252616 est un anticorps pouvant neutraliser la myostatin, une protéine provoquant un arrêt de la croissance musculaire. PF-06252616 devrait déclencher une croissance musculaire générale.

L'essai clinique cible des patients atteints de LGMD2I qui sont ambulants et peuvent se lever d'une chair par eux-mêmes.

Les fonds alloués aux voyages des patients viennent du « LGMD2I Research Fund » et de la « CureLGMD2I foundation » (ex-Fondation Samantha J. Brazzo). Toute personne intéressée peut contacter le « Center for Genetic Muscle Disorders », Kennedy Krieger Institute : 00+1+443-923-9525.

## Coopération internationale dans la préparation des essais cliniques

### Séminaire ENMC sur la préparation aux essais cliniques chez les patients atteints de dystrophies avec déficit de FKRP

Le « European Neuromuscular Centre » (ENMC) est une organisation qui facilite la communication entre chercheurs dans le domaine des maladies neuromusculaires. Cette organisation est financée par des organisations de patients et des entreprises pharmaceutiques européennes. Avec ces fonds, l'ENMC finance et organise des séminaires qui ont pour but d'accroître la qualité de vie des personnes atteints de maladie neuromusculaire en favorisant la coopération scientifique dans les domaines des diagnostics, du développement de traitements, et l'optimisation des normes de soins clinique.

Un séminaire sur la préparation aux essais cliniques chez les patients atteints de dystrophies avec déficit de FKRP a eu lieu en janvier à Naarden aux Pays-Bas entre chercheurs, patients, et organisations philanthropiques venant de 8 pays (UK, USA, Allemagne, France, Pays-Bas, Turquie, Canada and Danemark).

Le programme était divisé en 4 sessions: manifestation clinique et évolution naturelle, populations de patients et registres, rôle de la protéine FKRP, modèles animaux, traitement en développement, biomarqueurs, et la mesure des résultats.

Le registre international de patients pour les maladies musculaires avec déficit en FKRP était le sujet d'une présentation. L'importance de notre registre comme outil de centralisation des patients mais aussi de recrutement et d'information fut apparent durant tout le séminaire. Nynke Koelma, une patiente danoise atteinte de LGMD2I, a mentionné l'importance du registre pour la préparation aux essais cliniques: <http://enmc.org/patient-participation/>

Les conclusions scientifiques du séminaire seront publiées dans le Journal of Neuromuscular Disorder. Un rapport non technique sera disponible pour les non scientifiques sur le site web de l'ENMC.

❖ [Lien](#)

### Maladies des ceintures – coopération scientifiques internationale

Un article de revue scientifique, Limb girdle muscular dystrophies (LGMDs) – international collaborations for research publié récemment dans le journal « Nature Review Neurology » présente une vue d'ensemble des coopérations scientifiques cherchant à approfondir notre connaissance sur les causes génétiques des LGMDs, en particulier les nouvelles techniques de séquençage du génome qui permettent de diagnostiquer plus de personnes plus vite.

Plusieurs coopérations internationales ont pour but d'aider à étendre le diagnostic génétique à toute l'Europe et au-delà comme Neuromics, MYO-SEQ and RD-Connect. Ces projets vous ont été décrits dans des lettres d'information passées (N°4 et N°5).

❖ [Lien](#)

### Où en est-on de la préparation aux essais cliniques pour les maladies des ceintures autosomiques et récessives?

La récente publication dans le journal «Neuromuscular Disorders» passe en revue les avancées scientifiques et les difficultés de recherche dans le domaine des maladies des ceintures du type 2 (LGMD2).

LGMD2 forment un groupe hétérogène de maladies génétiques rares caractérisées par une faiblesse musculaire dans les épaules et le pelvis progressive. Considérée individuellement, chaque LGMD2 est très rare. Ensemble, elles forment une partie significative des maladies neuromusculaires. Plus de 20 gènes causatifs ont été découverts depuis 20 ans. L'article met l'accent sur la préparation aux essais cliniques pour ces maladies rares. En particulier, la connaissance de la maladie, de ces causes, et de son évolution est très importante pour le développement de nouvelles thérapies. L'importance des modèles animaux et des mesures de résultats est reconnue, ainsi que celle de l'existence d'un registre de patients. Des exemples de recrutement pour des études sur l'évolution naturelle des maladies LGMD2B et LGMD2I montrent que les patients atteints de LGMDs sont prêts à participer à des essais cliniques. L'article fait note du rôle essentiel des organisations de patients dans la recherche and le développement de thérapies.

❖ [Lien](#)

### Le 2e séminaire ENMC sur le dystroglycan et les dystroglycanopathies

Ce séminaire a eu lieu les 27, 28 et 29 mai à Naarden aux Pays-Bas. Il a rassemblé des chercheurs d'Europe et des états unis, pour débattre des modifications structurelles du dystroglycan et des conséquences physiologiques. The 1er séminaire a eu lieu en 2011 ([voir le rapport sur le site de l'ENMC](#)).

Au 2e séminaire, il y a avait 18 participants dont des chercheurs de 7 pays différents (France, Allemagne, Mexico, Suède, Pays-Bas, Royaume Uni, et Etats-Unis), un patient et une organisation de patients. Les sujets de discussion englobaient les registres de patients, le rôle du dystroglycan dans le muscle et le cerveau et son diagnostic, et les nouvelles approches thérapeutiques.

Une personne atteinte de LGMD2I et une mère d'un enfant atteint de LGMD2I et représentante d'une organisation de patient ont parlé de leurs conditions et vies quotidiennes.

Notre registre fut aussi le sujet d'une présentation.

Un rapport non technique est disponible sur le site web de l'ENMC :

❖ [Lien](#)

## Conférences et évènements

### Conférence de « New Directions in Biology and Disease of Skeletal Muscle » du 29 Juin au 2 Juillet à Orlando aux Etats-Unis

La 7e conférence de « New Directions in Biology and Disease of Skeletal Muscle » rassemblera des chercheurs du monde entier pour débattre des mécanismes fondamentaux des maladies musculaires et sur les nouveaux traitements en développement en particulier dans les dystrophies musculaires.

### Les Dystroglycanopathies: Conférence 2016 pour les patients et leurs familles le 6 Aout 2016, Iowa City aux Etats-Unis

Le centre Wellstone en Iowa organise « Les Dystroglycanopathies: Conférence 2016 pour les patients et leur familles ». Pendant cette conférence, les patients et leurs familles auront la possibilité d'écouter des chercheurs parler de technologies nouvelles, mais aussi de participer à des sessions questions-réponses sur les sujets de qualité de vie, de vie quotidienne, et de développement de traitements de pointe. Une soirée de bienvenue et un dîner permettront la rencontre et une interaction plus personnelle entre patients.

### Le 14e Congrès international sur les maladies neuromusculaires (ICNMD) du 5 au 9 Juillet, à Toronto au Canada

Depuis 2014, le congrès est devenu un évènement biennuel.

Le programme du congrès cette année sera divisé en sessions sur différentes maladies : dystrophies, myopathies, myasthénie grave, polyneuropathies, troubles de la moelle épinière, génétique, ultrason, et neurofibromatose.

### La Journée mondiale de sensibilisation aux LGMDs – 30 Septembre 2016

La seconde journée mondiale de sensibilisation aux LGMDs aura lieu le 30 septembre 2016. Elle a pour but de sensibiliser le public aux maladies des ceintures et à leur impact sur l'enfant et l'adulte. Ces maladies sont présentes partout dans le monde. Vous pourrez trouver plus d'information au site web <http://lgmd-info.org/lgmd-awareness-day/>.

### Le congrès de la « World Muscle Society » – du 4 au 8 Octobre 2016 à Granada en Espagne

Le programme de ce congrès est divisé en 3 parties autour des nouvelles technologies : myopathies et maladies du sarcomère, myopathies de l'adulte, et les avancées thérapeutiques pour les maladies neuromusculaires.

Contactez-nous à [coordinator@fkrp-registry.org](mailto:coordinator@fkrp-registry.org) et faites-nous parvenir une liste de sujets que vous aimeriez voir développer dans nos futures lettres d'information.

Adresser toute autre question au représentant de votre pays à l'adresse mèl que vous pourrez trouver à la page web « [National Contacts](#) ».

### Il est important que vous gardiez à jour votre information sur le registre.

Les données du registre sont utilisées pour la sélection de patients pour des essais cliniques. Il est donc essentiel que l'information soit actuelle.