

Lettre d'information du Registre Mondial des Patients FKR

www.fkrp-registry.org ; www.treat-nmd.eu ;
www.lgmd2ifund.org ; <http://curecmd.org>

**Numéro 1
Avril 2012**



Bienvenue !

Cher patient et cher clinicien,

Voici la première lettre d'information pour les patients inscrits auprès du Registre Mondial des patients FKR.

Dans ce numéro, vous trouverez :

1. Un bref résumé des objectifs du Registre (Page 1)
2. Votre rôle pour rendre le Registre efficace (Page 1)
3. Introduction au Comité de Pilotage du Registre (Page 2)
4. Introduction aux organisations de patients soutenant les différentes conditions liées à FKR (Page 2)
5. Statistiques Mondiales du Registre FKR (Page 2)
6. Mise à jour de la recherche sur FKR (Page 3)
7. Études cliniques sur FKR (Page 4)

1. OBJECTIF DU REGISTRE

Le but du registre est d'identifier les patients appropriés pour de futurs essais cliniques, et de leur permettre d'être contactés rapidement tout en leur donnant la possibilité d'y participer. Les

informations recueillies dans le registre peuvent également être utilisées pour informer les chercheurs et les cliniciens sur la fréquence de la maladie dans certains pays et régions. Les patients inscrits dans le Registre Mondial des Patients FKR seront directement informés sur les essais cliniques à venir, sur les études où ils répondent aux critères d'inclusion et si leur participation y serait possible.

2. VOTRE RÔLE POUR RENDRE LE REGISTRE FKR EFFICACE

Maintenir votre profil à jour est essentiel à la réussite du Registre. La valeur d'une base de données n'est après tout que celle des informations qu'elle contient. Vous aurez besoin du mot de passe que vous avez utilisé pour vous inscrire. Si vous l'avez oublié, vous pouvez en recevoir un nouveau (https://www.fkrp-registry.org/registry/login/lost_password.en.html). Si vous constatez que votre médecin n'a pas rempli le formulaire qui lui a été remis, alors n'hésitez pas à le relancer et demandez-lui de le faire dès que possible. Les données doivent être mises à jour une fois par an.

Si vous avez des questions ou si vous voulez nous envoyer vos commentaires, vous pouvez nous contacter directement par email à l'adresse suivante :

france@fkrp-registry.org

Adresses email des représentants nationaux :

australia@fkrp-registry.org
belgium@fkrp-registry.org
canada@fkrp-registry.org
catalan@fkrp-registry.org
croatia@fkrp-registry.org
denmark@fkrp-registry.org
france@fkrp-registry.org
germany@fkrp-registry.org
italy@fkrp-registry.org
netherlands@fkrp-registry.org
norway@fkrp-registry.org
nz@fkrp-registry.org
spain@fkrp-registry.org
switzerland@fkrp-registry.org
usa@fkrp-registry.org

3. COMITÉ DE PILOTAGE DU REGISTRE

Le Registre Mondial des patients FKRP est régi par un Comité de Pilotage qui se compose de:

- Prof. Volker Straub, MD, PhD, Newcastle University, UK
- Dr. Katherine Mathews, MD, University of Iowa, USA
- Prof. John Vissing, MD, PhD, University of Copenhagen, Denmark
- Prof. Maggie Walter, MD, Ludwig-Maximilians-University, Germany
- Dr. Anne Rutkowski, MD, Présidente de Cure CMD
- Dr. Claudia Mitchell, PhD, MBA, Directrice du LGMD2I Fund

Les informations relatives à chacun des membres peuvent être consultées sur le site Web du Registre (www.fkrp-registry.org/team/steering_committee/index.en.html).

4. ORGANISATIONS DE PATIENTS SOUTENANT LES DIFFÉRENTES CONDITIONS LIÉES À FKRP

Le LGMD2I Research Fund (www.lgmd2ifund.org), une fondation privée à but non-lucratif créée en Mars 2011, se concentre sur la recherche de traitements pour la dystrophie musculaire des ceintures 2I, ainsi que pour d'autres dystroglycanopathies. Grâce à son programme de financement, le LGMD2I Research Fund vise à encourager la recherche fondamentale dans ce domaine, à favoriser la préparation des essais cliniques, et à soutenir la traduction des découvertes scientifiques en traitements et en soins aux patients. Visitez le site web du LGMD2I Research Fund pour plus d'informations sur les financements récemment accordés, ou pour y trouver des ressources pour les patients et pour la communauté scientifique.

Cure Congenital Muscular Dystrophy (CMD Cure), organisation à but non-lucratif fondée en Avril 2008 par 3 parents, a accéléré une approche collaborative à travers le spectre CMD-LGMD afin de trouver des traitements. En développant en collaboration avec TREAT-NMD un réseau de cliniciens, de scientifiques et de familles dévoués, en lançant une banque de cellules pour soutenir la recherche, en élaborant des lignes directrices consensuelles et en évaluant les priorités de la recherche et des essais cliniques avec des

collaborateurs tels que le LGMD2I Research Fund, la Fondation Samantha J Brazzo et d'autres, tout cela permettant de continuer à aller de l'avant.

Les dons des familles ont permis de financer à hauteur de 800 000 dollars des recherches et des conférences scientifiques durant les 3 dernières années, dont la conférence Myomatrix dirigée par Cure CMD et par le Dr Dean Burkin, et co-parrainée par MDA, AVI BioPharma, PTC therapeutic, LGMD2I Research Fund, Ultragenyx, Santhera, Genzyme, Cellular Dynamics Inc et Cure CMD. Une des principales priorités pour la présidente de Cure CMD, dont la fille est atteinte de LGMD2K (une autre forme de dystroglycanopathie), est d'évaluer objectivement si les stéroïdes peuvent offrir un traitement. Pour examiner la recherche financée par Cure CMD: <http://curecmd.org/scientists/grants>.

5. STATISTIQUES DU REGISTRE FKRP

Le Registre contient actuellement 187 patients de 19 pays de par le monde, ce qui est un progrès fantastique pour sa première année d'existence ! Nous tenons à adresser un grand merci à toutes les personnes qui participent au registre, ainsi qu'aux cliniciens du monde entier ayant contribué. Le Registre ne peut fonctionner qu'en raison de cette collaboration. Nous espérons que le Registre continuera sur cette voie, et qu'il s'étendra dans les années à venir à d'autres pays, afin d'étendre la couverture aux patients de pays soit sous-représentés, soit absents à ce jour.

Les pays actuellement représentés au sein du Registre comprennent: Émirats Arabes Unis, Australie, Autriche, Canada, Chine, République Tchèque, Allemagne, Danemark, Espagne, France, Royaume-Uni, Inde, Iran, Lituanie, Mexique, Pays-Bas, Russie, Suède, États-Unis. (Voir Figure 1).

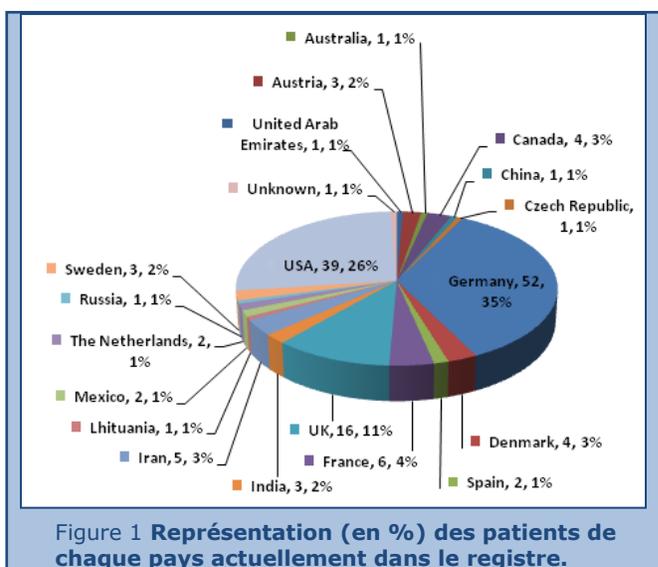


Figure 1 Représentation (en %) des patients de chaque pays actuellement dans le registre.

6. ÉTAT ACTUEL DE LA RECHERCHE FKRP

Recherches sur FKRP et les dystroglycanopathies

FKRP est l'un des 10 gènes actuellement connus (FKRP, fukutine, LARGE, POMT1, POMT2, POMGnT1, DPM1, DPM2, DPM3, α DG) qui peuvent mener à une dystrophie liée à l'alpha-dystroglycane (dystroglycanopathie). La recherche dans ce domaine se concentre spécifiquement sur FKRP et sur le groupe de troubles regroupés sous la dénomination dystroglycanopathie. Voici 3 projets de recherche actuellement financés qui pourront dans l'avenir apporter des connaissances sur FKRP et les dystroglycanopathies, sur ce qui provoque la faiblesse musculaire, et sur des thérapies potentielles.

Développement de modèles murins de FKRP

Le Dr Sue Brown du Royal Veterinary College, au Royaume-Uni, a développé 2 modèles de FKRP, l'un avec l'implication du cerveau embryonnaire et l'autre avec le sauvetage du phénotype du cerveau, conduisant à un modèle murin moins sévère, avec une atteinte essentiellement des muscles squelettiques. Ce modèle murin, connu sous le nom FKRPMD, est actuellement en cours de caractérisation.

En outre, les scientifiques du Laboratoire McColl-Lockwood en Caroline du Nord, États-Unis, ont créé plusieurs modèles murins de la dystrophie musculaire liée aux mutations FKRP. Les mutations du gène FKRP provoquent des maladies allant de légère, avec un début tardif comme les dystrophies musculaires des ceintures de type 2I (LGMD2I), à une forme plus précoce, plus sévère, de dystrophie musculaire congénitale (CMD), incluant le syndrome de Walker-Warburg et la maladie muscle-oeil-cerveau (MEB), avec des anomalies cérébrales et oculaires. Le laboratoire McColl-Lockwood a créé plusieurs modèles murins avec différentes mutations du gène FKRP, créant des souris dont les cerveaux, les muscles squelettiques et les cœurs sont affectés à divers degrés. Deux des modèles murins, l'un lié à une mutation P448L, l'autre à la mutation commune L276I, peuvent fournir une ressource précieuse pour la compréhension des maladies liées à FKRP. Les

efforts en cours pour caractériser ces modèles animaux permettront de définir leurs valeurs dans les essais médicamenteux pré-cliniques.

Le poisson-zèbre, un autre type de modèle de maladie

Le Dr Jim Dowling, MD, PhD, de l'Université du Michigan, a récemment été financé pour générer un modèle de poisson-zèbre FKRP, et comparer ainsi ce modèle aux deux autres modèles de poisson-zèbres de maladies liées à l' α DG déjà existants (POMT2, POMGnT1). Ce travail s'appuie sur un programme mis en place pour caractériser les modèles poisson-zèbres de maladies musculaires congénitales, et permet une analyse comparative entre la pathologie du poisson-zèbre et la réponse à un criblage de médicaments à moyenne échelle.

Ciblage de LARGE

LARGE est l'un des gènes associés aux dystroglycanopathies (α DG). Les premiers travaux menés au laboratoire du Dr Kevin Campbell, Université d'Iowa, ont montré que la surexpression de LARGE (augmentation de l'expression de LARGE) dans des cellules dérivées de cellule de peau de patients peuvent restaurer les liens critiques entre l'alpha dystroglycane (α DG) et la laminine 211, une fonction qui est partiellement perdue chez les personnes ayant une maladie liée à l' α DG, y compris pour FKRP (Barresi et al, Nature Medicine (2004) 10: 696-703). Des travaux complémentaires réalisés par le Dr Kanagawa ont montré que l'injection d'un vecteur viral contenant LARGE dans le modèle murin d'absence de Fukutin améliore également la liaison entre α DG et la laminine 211 (Kanagawa et al, Hum Mol Genetics 2009 18 (4): 621-631). Plusieurs laboratoires travaillent actuellement sur des dépistages pour identifier des composés potentiels qui pourraient promouvoir la surexpression de LARGE.

7. Études Cliniques sur FKRP

Étude de l'Histoire Naturelle de LGMD2I

Le Dr. Tracey Willis de l'Université de Newcastle (Royaume-Uni), qui a également aidé à mettre en place le registre mondial des patients FKRP, a récemment terminé sa thèse sur une étude d'histoire naturelle sur 38 patients atteints de LGMD2I. Son projet était une collaboration entre les quatre centres neuromusculaires de Copenhague, Londres, Newcastle et Paris.

Un des principaux objectifs de l'étude était de contribuer à la «disponibilité pour essais" des patients LGMD2I. Savoir comment les patients atteints de LGMD2I exécutent des tests physiques normalisés, et déterminer la pertinence des tests pour ce groupe de patients, contribuent à la poursuite des préparatifs pour la conception d'un test clinique de qualité.

Alors que les tests physiques et fonctionnels ont été subjectifs, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) des muscles pelviens et de ceux de la jambe a permis, elle, d'obtenir une mesure objective des lésions musculaires (pathologie).

Tous les patients ont été suivis pendant une année durant laquelle ils ont eu deux IRM.

L'étude a rassemblé à ce jour le plus grand nombre de patients atteints de LGMD2I qui ont été étudiés longitudinalement (sur une période de temps) avec les évaluations fonctionnelles, physiques et d'imagerie.

Le projet a été financé par le Centre MRC pour les maladies neuromusculaires (<http://www.cnmd.ac.uk/>), la Muscular Dystrophy Campaign (Royaume-Uni), la Sara and Ludvig Elsass Foundation (Danemark) et l'Association Française contre les Myopathies (France).

Proposition d'essai clinique de stéroïdes chez les patients LGMD2I

Des discussions sont en cours au sujet d'un éventuel test de stéroïdes chez les patients atteints de LGMD2I, ce qui serait le premier test interventionnel pour cette population. Le raisonnement justifiant l'essai proposé est de tester si le stéroïde Prednisone (également connu sous le nom Prednisolone) permettra de constater une amélioration de la fonction motrice (force musculaire) chez les patients atteints de LGMD2I sur une période de temps donnée. Il y aura d'autres critères d'inclusion que les patients devront satisfaire avant de pouvoir être considérés comme aptes à participer. Les effets secondaires de Prednisone sont maintenant bien connus. Déflazacort, un autre stéroïde fréquemment utilisé chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne, ne sera pas utilisé car il n'est pas toujours disponible dans certains pays.

L'essai sera réalisé dans plusieurs centres (y compris en France) en raison du faible nombre de malades, et le Registre mondial FKRP sera utilisé pour trouver les patients potentiellement admissibles.

Les détails de l'essai devant encore être affinés et soumis à un comité d'éthique pour examen et approbation, il n'est donc nullement garanti que l'étude soit poursuivie. Vous serez informé des mises à jour par le biais du registre. Pour ce faire, veuillez s'il vous plaît vous assurer que vos coordonnées soient toujours à jour.

Si vous souhaitez voir des sujets particuliers inclus dans le prochain bulletin, contactez-nous à:

france@fkrp-registry.org