

Lettre d'information du Registre Mondial des Patients FKR

www.fkrp-registry.org

METTEZ À JOUR VOS INFORMATIONS - Le registre n'est bon qu'à hauteur des informations qu'il renferme. Il est donc essentiel que vous gardiez vos données aussi à jour que possible.



Les patients présentant la mutation FKR étant rares, chaque personne compte !

Bienvenue à la troisième lettre d'information du Registre Mondial FKR !

Quel est son contenu ?

1. **Conseils de soins pour les dystrophies musculaires liées à FKR**
 - 1.1 Contrôles réguliers du cœur et des poumons
 - 1.2 Santé des os
 - 1.3 Vaccination contre la grippe
2. **Statistiques du Registre Mondial FKR**
3. **Réseau des patients LGMD2i**
4. **Mise à jour sur l'essai pro2i stéroïde**
5. **Avancement de la recherche**
6. **Conférences et événements**

1. **Conseils de soins pour les dystrophies musculaires liées à FKR**

Les patients atteints de maladies neuromusculaires exigent une approche multidisciplinaire, et les niveaux de soins et de traitement devraient être universels. Bien qu'il n'existe actuellement pas de normes standards de soins développés spécifiquement pour le diagnostic et le traitement des dystrophies liées à FKR (LGMD2i, MDC1C, MEB, Syndrome de Walker-Warburg), les recommandations suivantes

s'appliquent généralement aux patients atteints de dystrophie musculaire.

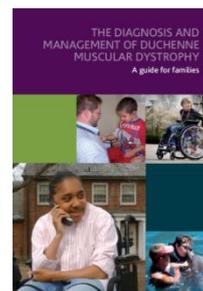
Les normes de soins spécifient une gestion et un traitement appropriés de la maladie, basés sur des preuves scientifiques et/ou la collaboration entre professionnels de la santé.

Les patients gravement atteints par LGMD2i ont un phénotype similaire à la myopathie de Duchenne (DMD), ce qui signifie que les normes actuelles de soins pour la DMD peuvent être appliqués à LGMD2i.

Là où "génotype" est la composition génétique, le "phénotype" correspond aux influences génétiques et environnementales qui se combinent pour créer l'apparence physique et le comportement d'une personne.

Les normes de soins pour la DMD ont été initialement publiées dans une revue spécialisée, la *Lancet Neurology*. Par la suite, un guide pour les familles a été développé en langage vulgarisé afin de permettre aux familles de comprendre la terminologie médicale et de discuter de leurs besoins spécifiques avec leur fournisseur de soins de santé.

- ❖ **Standards de soins pour le diagnostic et la gestion de DMD – article académique**
- ❖ **Guide familial pour la gestion de DMD**



Des directives distinctes ont également été mises au point pour la gestion des dystrophies musculaires congénitales (CMD), y compris MDC1C. Encore une fois, un article académique a été produit et un guide familial a été élaboré.

- ❖ [Déclaration de consensus sur les normes de soins pour les dystrophies musculaires congénitales - article académique](#)
- ❖ [Guide familial pour la gestion de DMD](#)



Le Registre Mondial FKR recueille des informations cliniques et génétiques sur les patients atteints de dystrophies musculaires FKR, et demande à ce que cette information soit mise à jour annuellement. La collecte de ces informations peut nous aider à comprendre la progression naturelle de la maladie au cours du temps, ce qui aidera à guider l'élaboration des lignes directrices et des normes de soins spécifiquement liées aux dystrophies musculaires FKR.

Certains aspects des normes de soins pour DMD et CMD méritent d'être mentionnés, toutes pertinentes pour les dystrophies musculaires liées à FKR. Elles comprennent les recommandations de soins pour le cœur et les poumons, ainsi que pour le maintien d'une bonne santé osseuse.

Les lignes directrices peuvent être produites de plusieurs façons pour former les normes de soins, et celles-ci peuvent être basées soit sur un consensus, soit sur des preuves.

1.1 Bilans réguliers du cœur et des poumons

Il est important de faire des contrôles réguliers sur le fonctionnement du cœur et des poumons. Même si les derniers résultats montrent qu'il n'y a pas eu de détérioration, il est toujours important d'avoir des dépistages réguliers afin de s'assurer que tout problème sera détecté avant qu'il ne devienne grave. Si vous n'avez jamais eu de

bilan du cœur et/ou des poumons, vous devriez en discuter avec votre médecin.

Si vous n'en avez jamais eu avant, une description de ce qu'implique les tests des fonctions cardiaque et pulmonaire est décrite ci-dessous.

Bilan cardiaque

Recommandations pour LGMD2I:

Un examen cardiaque (contrôle du cœur) devrait avoir lieu au moment du diagnostic, tous les 2 ans jusqu'à l'âge de 10 ans, puis annuellement par la suite.

LGMD2I peut mener à une hypertrophie du cœur, qui va apparaître sur un échocardiogramme comme une fraction d'éjection anormale (voir ci-dessous pour plus d'informations sur l'échocardiographie). Une hypertrophie du cœur peut être traitée avec des médicaments, mais les malades avec LGMD2I ne vont pas tous développer une hypertrophie du cœur. Les personnes atteintes de LGMD2I peuvent éprouver une baisse de leur fraction d'éjection avant de ressentir une faiblesse musculaire progressive.

Les patients ayant des problèmes cardiaques peuvent être traités avec des médicaments, tels les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des bêta-bloquants.

- ❖ [Guide familial pour la gestion de DMD](#)

Recommandations pour les dystrophies congénitales liées à FKR (MDC1C, MEB, le syndrome de Walker-Warburg):

La fonction cardiaque doit être vérifiée au moment du diagnostic, puis annuellement en raison du risque accru de développer une cardiomyopathie (maladie du muscle cardiaque provoquant une hypertrophie du cœur et une rigidité des parois du cœur).

Les enfants présentant des signes de cardiomyopathie peuvent être traités avec des médicaments tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des bêta-bloquants. La gestion de la cardiomyopathie sévère ou de l'insuffisance cardiaque chez les enfants atteints de dystrophies musculaires liées à FKR n'est

pas différente de celle des autres enfants atteints d'une maladie cardiaque.

❖ Guide familial pour la gestion des dystrophies musculaires congénitales

Types d'examens:

Les problèmes liés au cœur sont vérifiés à l'aide d'un échocardiogramme, une échographie du cœur. Un échocardiogramme peut prendre environ 30-45 minutes. Un gel transparent est placé sur le côté gauche de la poitrine, ce qui donne au capteur un meilleur contact avec la peau. Le capteur est alors maintenu fermement contre la peau lors de son déplacement sur la poitrine. Les images de l'intérieur du cœur sont affichés sur l'écran.

Un échocardiogramme mesure le mouvement du cœur, la taille et la manière dont le cœur bat. Avoir une fraction d'éjection normale, même si cela est rassurant, ne signifie pas que le cœur ne doit pas être évalué chaque année. La fraction d'éjection sur un échocardiogramme doit être mesurée régulièrement afin d'assurer une gestion optimale.

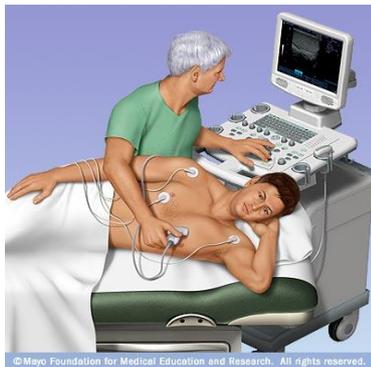


Image 1. Procédure de l'échocardiogramme (Ref. Mayo Foundation for Medical Educations and Research)

Bilan des poumons

Il est courant d'avoir des problèmes respiratoires en cas de dystrophies musculaires liées à FKR; l'évaluation et le traitement de l'insuffisance respiratoire doivent être réalisés en parallèle avec les examens de cœur.

Recommandations pour LGMD2I:

Tant qu'une personne peut toujours marcher, seule une évaluation minimale de la fonction respiratoire est alors nécessaire, comme la mesure annuelle de la capacité vitale forcée (CVF, voir ci-dessous pour plus de détails).

L'évaluation de la fonction respiratoire devient plus importante lorsque le malade perd sa capacité à marcher d'une manière indépendante. La fréquence des évaluations dépendra du stage de la maladie et de la fonction respiratoire, mais il est recommandé que la mesure CVF soit effectuée au minimum tous les six mois après que la capacité à marcher indépendamment soit perdue.

Il est recommandé que la CVF en position assise (en % de prédiction) soit effectuée annuellement. Lorsque CVF est anormale (<80%), une mesure supplémentaire en position couchée doit être effectuée afin de détecter une faiblesse potentielle du diaphragme.

❖ Guide familial pour la gestion de DMD

Recommandations pour les dystrophies congénitales liées à FKR (MDC1C, MEB, le syndrome de Walker-Warburg):

Selon le degré de faiblesse, comme par exemple avec WWS, l'assistance respiratoire peut être nécessaire dès la naissance. Il est donc très important de faire évaluer les enfants atteints de maladies liées à FKR avant que les symptômes n'apparaissent. Il existe de nombreuses méthodes préventives pouvant être utilisés afin que les enfants gardent une bonne fonction respiratoire.

Chez les patients âgés de moins de 5 ans pour lesquels la CVF ne peut pas être mesuré, un autre test, tel l'oxymétrie du pouls, devrait être effectué pour déterminer la fonction respiratoire. Encore une fois, ce test doit être effectué chaque année.

❖ Guide familial pour la gestion des dystrophies musculaires congénitales

Types d'enquêtes:

La Capacité Vitale Forcée (CVF) mesure la quantité d'air qui peut être expirée lors un souffle, ce qui détermine la fonction pulmonaire. Un spiromètre est le nom de l'appareil utilisé pour mesurer la CVF.



© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.

Image 2. Procédure FVC (Ref. Mayo Foundation for Medical Education and Research)

Tout d'abord, le patient respire à fond puis colle ses lèvres sur l'embout du spiromètre, avant de souffler aussi vite et aussi fort que possible,

jusqu'à ce que ses poumons soient complètement vides. Cela peut prendre plusieurs secondes. Il peut également être invité à respirer à fond, puis à expirer lentement autant que possible. Un clip peut être mis sur le nez pour s'assurer que l'air ne s'échappe pas par le nez. Les mesures peuvent être répétées deux ou trois fois afin de s'assurer que les mesures soient à chaque fois les mêmes.

Évaluer l'état respiratoire est le mieux fait via un test annuel de la fonction pulmonaire. Durant ce test, il est demandé à une personne de faire plusieurs manœuvres respiratoires, y compris une CVF. Dans le test annuel de la fonction respiratoire, ce sont la CVF et la CVF en % de prédiction qui sont les valeurs importantes à suivre au fil du temps. Une seule valeur normale, même rassurante, ne signifie pas qu'il n'est pas nécessaire de faire l'évaluation annuelle. Les problèmes respiratoires, s'ils existent, apparaissent progressivement, d'où la nécessité de mesurer les tendances. Tous les individus ayant des dystrophies musculaires liées à FKRP ne développeront pas nécessairement des problèmes respiratoires, du fait de l'éventail des sévérités cliniques. Les problèmes respiratoires ne deviennent généralement sérieux que lorsque la faiblesse musculaire conduit à des difficultés à marcher. Si la CVF (en % de prédiction) est anormale (généralement <60%), une étude du sommeil peut être recommandée afin d'évaluer si un soutien respiratoire est nécessaire pendant le sommeil. Ainsi, la CVF (en % de prédiction) est uniquement un test de dépistage pour détecter un degré de déficience respiratoire qui doit alors être encore évaluée par une étude du sommeil. Les

problèmes de respiration peuvent être traités avec un soutien à la respiration.

- ❖ [Guide pour une bonne santé respiratoire en cas de désordres neuromusculaires, par Muscular Dystrophy Canada](#)

1.2 Santé des os

Avoir une bonne santé des os est importante pour tous les patients, ceux qui marchent et aussi ceux qui ne le peuvent plus. En raison de la densité minérale osseuse plus faible, les patients ayant une dystrophie musculaire liée à FKRP ont un risque accru de fractures par rapport à la population générale. Les principaux facteurs sous-jacents d'une mauvaise santé des os sont: diminution de la mobilité, faiblesse musculaire et corticothérapie.

Se casser une jambe peut être un risque important à la conservation de la capacité à marcher. Une opération chirurgicale doit donc être considérée afin de permettre aux patients de se remettre sur pieds le plus rapidement possible. Si une personne ayant une dystrophie musculaire liée à FKRP se casse une jambe, et si cette personne peut normalement marcher, il est alors recommandé d'effectuer une fixation interne (chirurgie stabilisant la cassure aussi rapidement que possible) afin de repouvoir marcher et de garder les meilleures chances de maintenir cette capacité.

Les traitements à base de stéroïdes sont connus pour les risques qu'ils créent de diminuer la densité osseuse. La densité osseuse peut être évaluée par des tests sanguins, une scintigraphie osseuse et autres radiographies. C'est encore un domaine où des recherches supplémentaires sont nécessaires en vue d'établir les meilleures pratiques.

- ❖ [Guide familial pour la gestion de DMD](#)

1.3 Vaccination contre la grippe

La grippe est une maladie contagieuse grave, plus particulièrement pour les personnes atteintes par une maladie neuromusculaire. Les personnes atteintes de dystrophie musculaire, comme LGMD2I, sont classées comme étant à risque

élevé de développer des complications liées à la grippe.

- ❖ Information du Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
- ❖ Information du NHS
- ❖ Information du World Health Organization (WHO / OMS)

En général, il est recommandé aux personnes ayant une dystrophie musculaire de recevoir une vaccination contre la grippe, celles-ci étant exposées à des risques accrus de complications graves en cas de grippe. Il est important que ces personnes restent informées, et qu'elles prennent les mesures nécessaires pour se protéger ainsi que leurs familles.

Les directives actuelles recommandent que tous les enfants et adultes ayant une maladie liée à FKRP se fassent vacciner contre la grippe chaque année.

Vous devriez systématiquement consulter avec votre médecin avant de vous faire vacciner, surtout si vous prenez des médicaments immunosuppresseurs tels que les corticostéroïdes (par ex. Prednisone, Prednisolone, Deflazacort).

La vaccination en pulvérisation nasale contre la grippe n'est pas recommandée pour une personne sous corticostéroïdes.

2. Statistiques du Registre Mondial FKRP

Le nombre total de patients inscrits à ce jour est de 278, ce qui est inférieur au chiffre cité en avril. Cela s'explique en raison de la confirmation entretemps que certains patients inscrits n'avaient pas une dystrophie musculaire liée à FKRP. Sur les 278 (*) patients enregistrés, 47% sont des hommes et 53% sont des femmes.

Le diagnostic le plus fréquent signalé dans la base de registre est encore LGMD2I (92% des patients, 60% femmes-40% hommes), les autres patients signalés ayant soit MDC1C (5% des patients, 20% femmes-80% hommes) ou une autre dystrophie musculaire liée à FKRP (3% des

patients, 50% femmes-50% hommes) (**Figures 1 & 2**).

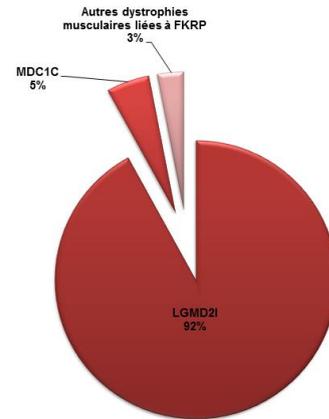


Figure 1. Graphique montrant la répartition de chaque diagnostic ainsi que rapporté par les patients

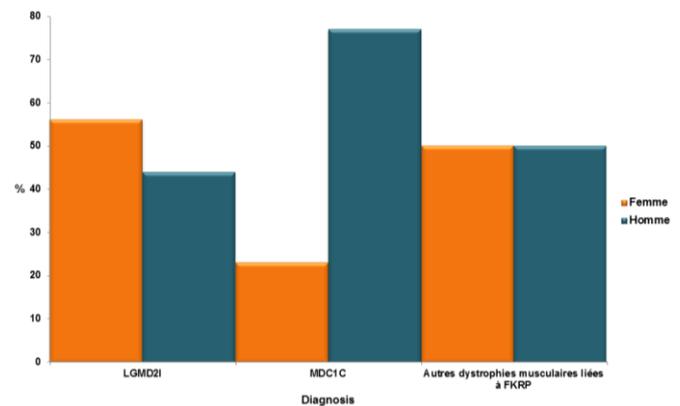


Figure 2. Ratio hommes-femmes pour chaque diagnostic

La tranche d'âge représentant actuellement la plupart des patients est de 40-49 ans, les patients les plus jeunes étant entre 0-9 ans et les plus âgés entre 70-79 ans (**Figure 3**).

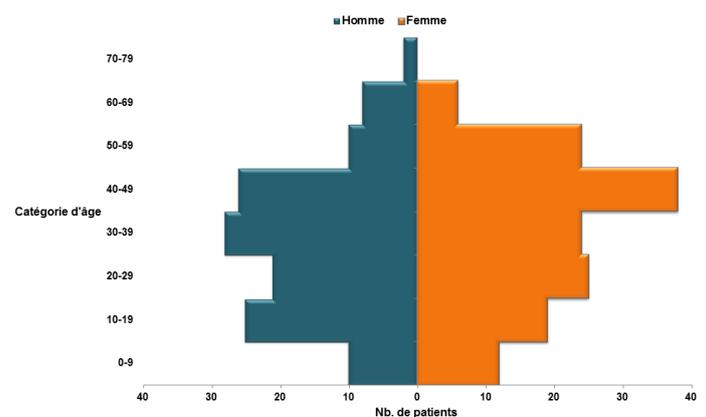


Figure 3. Tranches d'âge des patients enregistrés (hommes-femmes)

27 pays sont actuellement représentés dans le registre (**Figure 4**), avec la majorité des patients provenant de l'Allemagne (34%), USA (26%) et le Royaume Uni (14%).

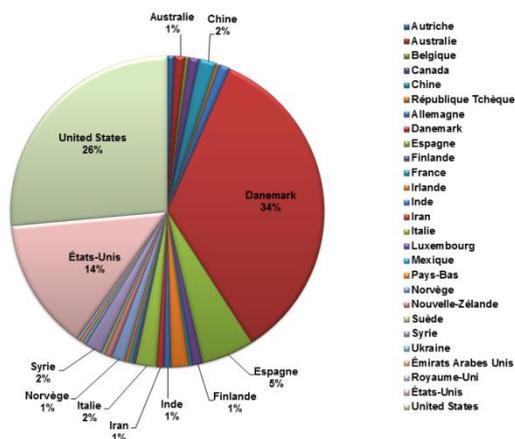


Figure 4. Graphique montrant la répartition des patients enregistrés par pays

Le nombre de malades s'enregistrant depuis le lancement du registre en avril 2011 a été relativement stable ces trois dernières années: 112 patients en 2011, 82 patients en 2012 et 84 patients en 2013 (Figure 5).

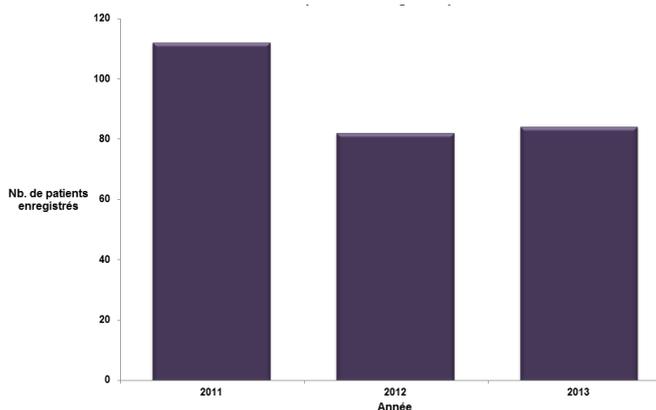


Figure 5. Nombre de patients s'enregistrant par année

* Ces patients n'ont pas tous été génétiquement confirmés comme ayant la condition qu'ils ont signalée.

3. Réseau des patients LGMD2I

Le "Réseau des patients LGMD2I" est un portail en ligne où les patients pourront suivre en temps réel les informations sur leur santé et leur environnement, en tant que communauté. Cela peut être se faire de façon anonyme, en fournissant des données vers les données agrégées de la population entière. Les patients peuvent aussi choisir de partager leur profil avec l'ensemble de la communauté du portail. LGMD2I est une maladie très variable, avec des patients présentant des capacités fonctionnelles très différentes, cela indépendamment de la mutation génétique sous-jacente. Le partage de données

via le portail permettra d'acquérir une meilleure compréhension de la progression naturelle de la maladie, tout en la liant à des facteurs environnementaux pertinents.

Il est espéré que le portail puisse être lié au Registre Mondial FKRP afin de permettre par la suite une comparaison avec les informations génétiques.

Une demande de financement pour le portail a été soumise au Patient Centered Outcomes Research Institute (PCORI); une réponse est attendue plus tard ce mois-ci. La demande a été faite collaborativement par le LGMD2I Research Fund, Curious, Inc (un espace de travail en ligne pour le suivi, l'interrogation et le partage de données personnelles, ainsi que l'organisation qui sera chargée de la construction de la plate-forme du réseau des patient LGMD2I), Samantha J Brazzo Foundation, Cure CMD et le LGMD2I Patient Network Steering Committee, qui comprend Lacey Woods, un patient diagnostiqué avec LGMD2I également membre du Comité de pilotage du Registre Mondial FKRP.

Curious interviewe actuellement les patients, et recueille les commentaires en vue de monter une étude pilote qui lancera le réseau. Une fois l'étude pilote terminée et les retours des patients intégrés, le réseau sera ouvert à l'ensemble de la communauté des patients LGMD2I. Pour plus d'informations sur le portail, ou si vous souhaitez participer à l'étude pilote, veuillez contacter le Dr Claudia Mitchell à claudiam@lgmd2ifund.org.

4. Information sur l'essai de stéroïdes pro2i

Dans le dernier bulletin (Numéro 2, avril 2013), nous vous avons annoncé que le protocole de l'essai de pro2i - essai clinique visant à tester si la Prednisone montre une amélioration de la force motrice des patients ayant LGMD2I - avait été finalisé.

Nous cherchons maintenant à réunir un groupe de bailleurs de fonds en vue de financer conjointement l'essai. Nous vous informerons bien évidemment lorsque nous en saurons plus.

5. Bilan de la recherche

Développement de modèles murins pour FKRPM

Le travail précédemment rapporté sur la caractérisation des nouveaux modèles murins pour FKRPM a été publié dans la revue scientifique Human Molecular Genetics. Ce travail a été financé en partie par Cure CMD.

Le document décrit deux modèles murins. Le premier, FKRPM, reproduit la progression et le modèle de la faiblesse musculaire qui sont constatés dans cette myopathie des ceintures, ce qui peut permettre de l'utiliser lors d'essais pour des thérapies potentielles. Le modèle FKRPM a également été croisé avec un autre qui surexprime LARGE (like-acetylglucosaminyltransferase), un gène impliqué dans la glycosylation de l'alpha-dystroglycane. Étonnamment, la surexpression de LARGE a pour conséquences d'aggraver la pathologie musculaire, ce qui implique que toute stratégie future basée sur la régulation de LARGE nécessitera une approche prudente. Il n'est pas encore clair si la surexpression postnatale de LARGE aura les mêmes effets délétères.

❖ [Lien vers la revue académique](#)

6. Conférences et événements

• Journée des maladies rares

Pour plus d'informations sur les événements qui se déroulent localement, veuillez visiter le site Web de la Journée des Maladies Rares.

28 février 2014

• Conférence clinique de la Muscular Dystrophy Association (MDA)

MDA est déterminé à améliorer la communication sur les avancées de la recherche, et sur les informations relatives à délivrance de soins de santé efficaces pour les maladies neuromusculaires. Pour atteindre cet objectif, MDA accueille chaque année une série de conférences, des conférences scientifiques et cliniques étant tenues alternativement tous les deux ans.

16-19 mars 2014

Chicago, Illinois, États-Unis

• Congrès de la World Muscle Society

Le symposium sera dans le format traditionnel de la WORLD MUSCLE SOCIETY avec 3 thèmes choisis: dystrophies musculaires des ceintures, agrégation des protéines, autophagie et protéomique, progrès dans le traitement des troubles neuromusculaires.

7-11 octobre 2014

Berlin, Allemagne

N'oubliez pas que vous pouvez entrer en contact avec nous si vous avez des questions. Choisissez le contact national approprié dans la liste ci-dessous:

Australia - australia@fkrp-registry.org

Belgium - belgium@fkrp-registry.org

Brasil - brasil@fkrp-registry.org

Canada - canada@fkrp-registry.org

Catalan - catalan@fkrp-registry.org

Croatia - croatia@fkrp-registry.org

Czech Republic - czechrepublic@fkrp-registry.org

Denmark - denmark@fkrp-registry.org

France - france@fkrp-registry.org

Germany - germany@fkrp-registry.org

Hungary - hungary@fkrp-registry.org

Italy - italy@fkrp-registry.org

Japan - japan@fkrp-registry.org

Netherlands - netherlands@fkrp-registry.org

Norway - norway@fkrp-registry.org

New Zealand - nz@fkrp-registry.org

Spain - spain@fkrp-registry.org

Switzerland - switzerland@fkrp-registry.org

Taiwan - taiwan@fkrp-registry.org

Ukraine - ukraine@fkrp-registry.org

United Kingdom - uk@fkrp-registry.org

USA - usa@fkrp-registry.org

Vous pouvez également communiquer avec le coordinateur du Registre à l'adresse électronique suivante:

coordinator@fkrp-registry.org

Faites-nous savoir s'il y a quelque chose que vous aimeriez voir figurer dans le prochain bulletin.