

# Lettre d'information du Registre Mondial des Patients FKR



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

**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.**

Si vous avez des questions, ou si souhaitez nous communiquer vos commentaires, vous pouvez nous contacter directement en envoyant un courriel à :

[coordinator@fkrp-registry.org](mailto:coordinator@fkrp-registry.org)

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

Quel est son contenu ?

1. Point sur les statistiques du Registre
2. Mise à jour du site Web
3. Nouvelle représentante des patients au comité de direction
4. Point sur la recherche
5. Point sur l'essai stéroïde pro2i
6. Conférences familiales et d'autres événements

### 1. Point sur les statistiques du Registre

Nous avons désormais 287 patients enregistrés, à comparer aux 187 à cette époque l'année dernière, ce qui, encore, représente un progrès fantastique! L'an dernier, nous vous avons également informés que le registre incluait des patients de 19 pays; cette année, nous sommes heureux d'annoncer que nous avons plus de 30 pays représentés. Allemagne, États-Unis et Royaume-Uni restent les pays les plus représentés, mais nous avons vu un nombre croissant d'inscriptions en provenance de pays tels que l'Iran ou l'Inde. La carte ci-dessous (Fig. 1) montre la couverture géographique, tandis que le graphique indique le pourcentage de patients enregistrés par pays (Fig. 2).



Figure 1. Répartition géographique des patients enregistrés

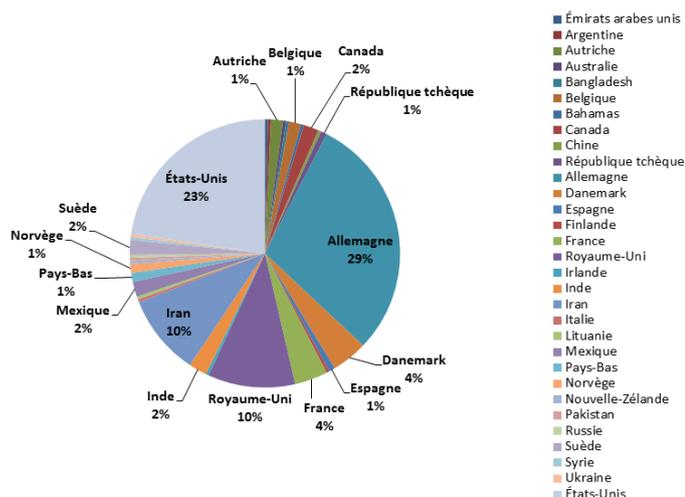


Figure 2. Graphique en % des patients enregistrés par pays

Le diagnostic le plus fréquent vu dans le Registre est LGMD2I (60% des patients), avec un ratio par sexe de 60:40 (femme:homme). MDC1C et les autres états liés à FKRP représentent les 40% de patients restants (20% chacun) avec un ratio par sexe respectivement de 20:80 (femme:homme) (Figure 3).

*\*Veuillez noter que le nombre réel pourrait être inférieur, plusieurs enregistrements n'ayant pas encore un diagnostic génétique confirmé. Ceux-ci pouvant ne pas être liés à une mutation FKRP, ce nombre doit donc être considéré avec une certaine souplesse.*

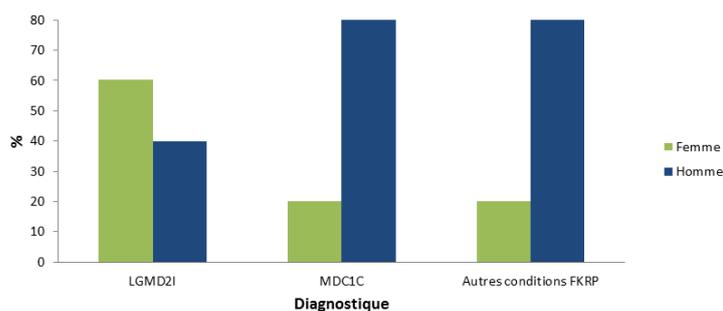


Figure 3. Ratio par sexe pour chaque diagnostic

## Analyse préliminaire pour les patients ayant un diagnostic confirmé de LGMD2I

Une analyse préliminaire a été effectuée pour les patients ayant des informations saisies sur la mutation génétique qui a causé leur état. Seules ont été considérées les données de ceux avec des mutations génétiques liés à LGMD2I. La raison à cette restriction est qu'il est important de

savoir que les données analysées viennent de patients souffrant indiscutablement d'un état lié à FKRP, afin de pouvoir lier d'éventuelles constatations cliniques à la mutation génétique. Ceci nous aidera à en apprendre davantage sur la progression de ces conditions. Certaines réponses à ces questions venant de votre médecin, il se peut que vous ne les reconnaissiez pas. Vous pouvez afficher toutes les informations saisies (par vous-même ou votre médecin) vous concernant dans le Registre en vous connectant sur votre compte.

**Fonction cardiaque :** La plupart des patients ont une fonction cardiaque normale (76%). Seuls 16% ont commencé un traitement en raison d'une fonction déficiente, 4% ont eu besoin d'un changement de médication dû à la détérioration, et 4% ont eu une altération mais qui ne nécessite pas encore une médication (Figure 4).

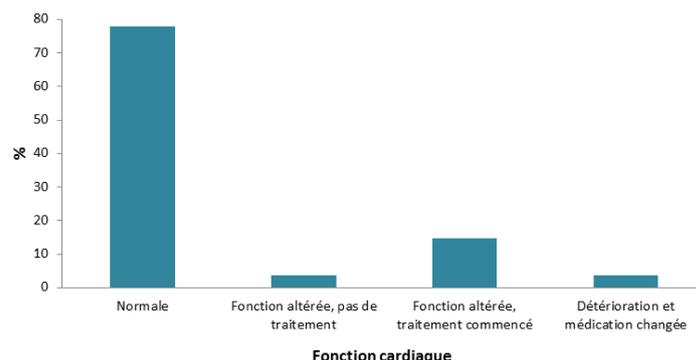
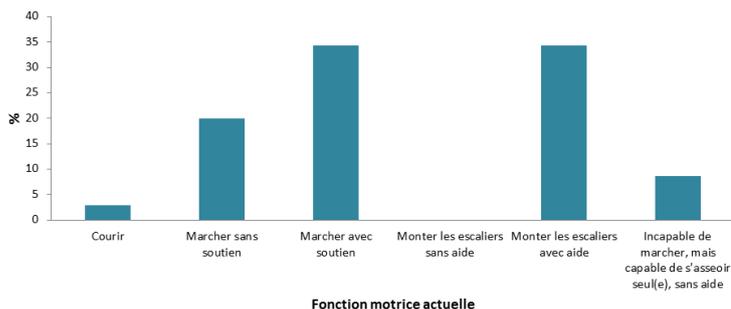
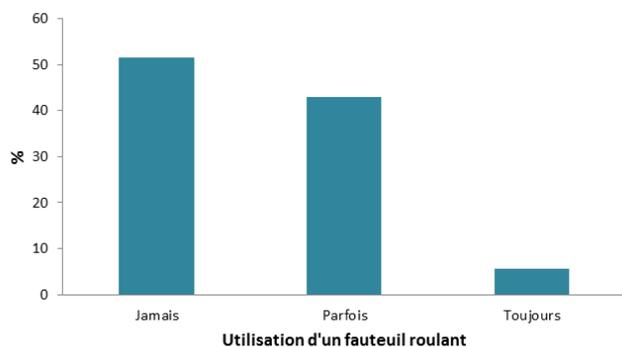


Figure 4. Graphique montrant la fonction cardiaque des patients selon le dernier examen cardiaque; Question: Quel est le résultat du dernier contrôle cardiaque (examen échographique)?

**Fonction motrice :** La fonction motrice semble à ce jour être variable, avec un écart entre les diverses catégories. La plupart des patients sont capables de marcher (avec ou sans support) et de monter les escaliers avec un peu d'aide. Monter les escaliers sans aide semble être le seul type de fonction motrice que les patients ne sont pas en mesure de réaliser (figure 5). Seulement 6% des patients disent avoir besoin en permanence d'un fauteuil roulant, 43% en ont besoin occasionnellement, et 51% n'en ont jamais besoin (Figure 6).



**Figure 5.** Graphique sur la fonction motrice actuelle du patient; Question : Quelle est actuellement votre meilleure fonction motrice ?



**Figure 6.** Graphique sur l'utilisation actuelle d'un fauteuil roulant; Question : Utilisez-vous actuellement un fauteuil roulant ?

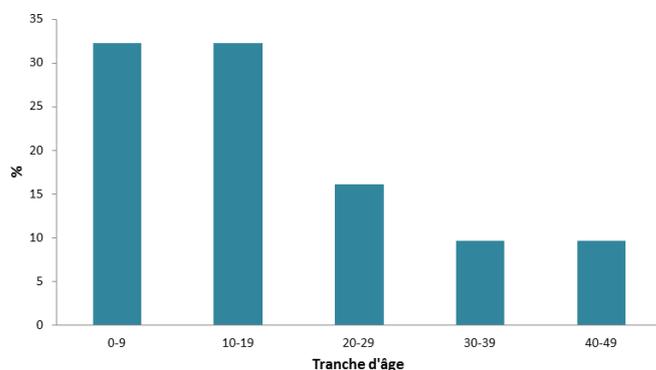
**Douleur musculaire :** Douleurs musculaires et courbatures peuvent être des symptômes fréquents de LGMD2I. Le graphique ci-dessous montre que les patients qui en souffrent ont tendance à les avoir après l'exercice, mais également au repos. Néanmoins, 34% des patients disent qu'ils ne ressentent ni courbature ni douleur.



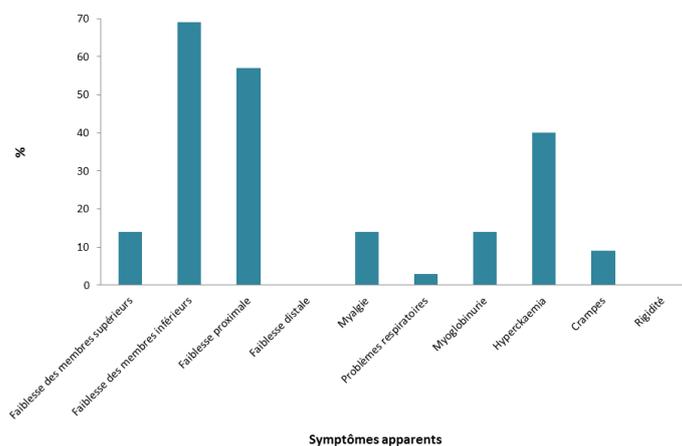
**Figure 7.** Graphique montrant quand les patients ont des douleurs musculaires et des courbatures; Question : Avez-vous des douleurs musculaires et des courbatures (myalgie)?

**Symptômes apparents:** Savoir quand les premiers symptômes arrivent et ce qu'ils sont, aide à informer les médecins sur les diagnostics. Pour

les patients, cela conduira à un diagnostic plus précoce et plus précis. Le graphique ci-dessous (Fig. 8) montre l'arrivée des symptômes avant 20 ans pour la plupart des patients LGDM2I (total ~ 65%). Les plus courants (Fig. 9) sont une faiblesse des membres inférieurs, plus exactement dans les muscles les plus proches du centre du corps comme les muscles supérieurs de la jambe. Un niveau élevé de créatine phosphokinase (CPK) est également assez souvent observé, mais pas de faiblesse dans les mains ou dans les pieds (faiblesse distale), ni de rigidité.



**Figure 8.** Graphique de la tranche d'âge lorsque les patients voient apparaître les premiers symptômes; Question: Quand les premiers symptômes sont-ils apparus ?



**Figure 9.** Graphique sur l'étendue des symptômes apparents que les patients avaient (note: des combinaisons de symptômes sont observés); Question : Quels étaient les symptômes apparents?

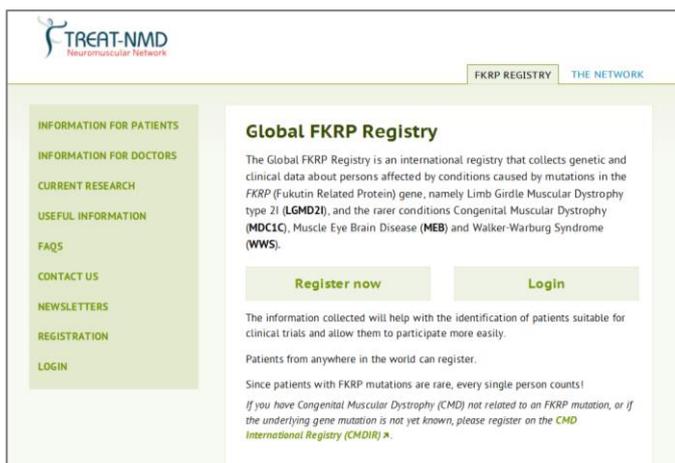
Pour obtenir des modèles et des corrélations à partir des données, il est essentiel d'obtenir des données le plus complètes possibles. Nous espérons pouvoir pousser plus loin les analyses des données du Registre, et nous vous en ferons bien sûr un retour.

## 2. Mise à jour du site Web

Le site Web du registre mondial des patients FKRP est en cours de changement, comme vous avez pu le constater si vous vous y êtes récemment connecté. Nous avons essayé d'ajouter plus d'information sur le registre, dont :

- La raison pour laquelle le registre est important, non seulement pour trouver les patients pour les essais cliniques mais aussi pour en savoir plus sur les maladies liées à FKRP.
- L'avancement des recherches.
- Une FAQ, par exemple sur le processus d'enregistrement et sur comment saisir les données dans le registre.
- Toutes les lettres d'informations.

Nous avons aussi essayé de rendre l'enregistrement et l'accès plus faciles à partir de la page principale du site web.



Nouvelle page principale du Registre Mondiale FKRP

Nous continuerons à améliorer le site web. Si vous avez entretemps des commentaires, n'hésitez pas à nous les soumettre à l'adresse [france@fkrp-registry.org](mailto:france@fkrp-registry.org).

Les informations fournies par votre médecin vous sont visibles lorsque vous entrez dans votre session. S'il n'en a pas encore entré, soyez sûr de lui demander de le faire lors de votre prochaine visite. Si vous n'avez pas encore indiqué le nom de votre médecin, vous pouvez soit le choisir dans la liste (mise à jour en permanence), soit [nous contacter](#) pour nous indiquer son nom.

## 3. Nouvelle représentante des patients au comité de direction

Nous avons l'honneur de vous annoncer l'arrivée de Lacey Woods, notre première représentante des patients au sein du comité de direction du Registre Mondial FKRP.



Lacey a reçu son diagnostic LGMD2I en 2007 et a depuis collecté et rendu plus accessible des informations sur la maladie pour les autres patients. Elle a créé le [site web LGMD2I](#) avec pour objectif d'informer et d'aider ceux ayant cette maladie. Elle a aussi ouvert un groupe LGMD2I sur Facebook pour aider les autres à trouver des réponses, fournir du support et créer des amitiés.

Lacey, nous vous souhaitons la bienvenue !

Si vous souhaitez contacter Lacey, vous pouvez soit aller sur son [site](#) ou sur le groupe [Facebook LGMD2I](#) (afin de rejoindre le groupe, il vous faudra au préalable être un membre de Facebook).

## 4. Point sur la recherche

### Nouveau projet pour étudier des formes mutantes de FKRP

Le LGMD2I Research Fund, les fondations Samantha Brazzo et Cure CMD se sont unies pour financer un projet de recherche concernant le criblage de médicaments sur les formes mutantes de FKRP, dans le but de trouver des médicaments qui restaureraient les fonctions normales de cette protéine. La fonction de FKRP n'est pas encore très bien comprise, peu d'études s'y étant intéressées.

Le projet, dirigé par le Dr Sebahattin Cirak au Children's National Medical Center, utilisera une

nouvelle approche pour l'analyse des formes mutées de FKRP et permettra l'identification de candidats pour des médicaments ciblés, qui pourraient être testés davantage dans les cellules des patients et chez des modèles de souris ayant des mutations FKRP. Ce projet permettra de mieux comprendre la fonction de FKRP et pourrait potentiellement conduire à la découverte de médicaments pour LGMD2I.

## **Développer de nouveaux anticorps pour les Dystroglycanopathies**

Les anticorps sont utilisés par le système immunitaire du corps pour identifier et neutraliser les objets étrangers, tels que bactéries et virus. L'anticorps reconnaît une partie unique de l'objet étranger, et permet aux deux structures de se lier avec précision.

Le projet se concentrera sur le développement et la caractérisation d'anticorps reconnaissant les formes normales et altérées de l'alpha-dystroglycane. Les anticorps existants peuvent être soit durs à utiliser, et/ou donner des résultats incohérents. Cela rend les techniques de coloration du muscle difficiles pour le diagnostic et la recherche. Ce projet est en cours dans deux centres au Royaume-Uni (Dr Sue Brown à Londres, Dr Glenn Morris à Oswestry).

Partenaires donateurs: LGMD2I Fund, Stevenson Family Fund à Cure CMD.

## **Développement d'un vecteur viral (AAV) portant le gène mini-agrine en vue de tests dans le modèle murin FKRP**

La mini-agrine est une protéine conçue pour aider les cellules du muscle à se fixer sur leur environnement. Avec LGMD2I (ou d'autres dystroglycanopathies), l'attachement à l'environnement de la cellule (appelée matrice extra-cellulaire) est déficient du fait d'un problème dans une protéine (l'alpha-dystroglycane), ce qui rend le muscle plus vulnérable aux blessures. Les données obtenues dans les cellules des patients LGMD2I montrent que la mini-agrine restaure le fonctionnement de ces cellules. Le projet AAV-mini-agrine testera si la mini-agrine sera thérapeutique dans le modèle murin FKRP, et donc si cette approche devrait être testée plus profondément comme un traitement potentiel pour LGMD2I.

Partenaires donateurs: LGMD2I Fund, Samantha Fondation J Brazzo, Stevenson Family Fund à Cure CMD.

## **Développement des deux lignées de cellules pluripotentes (iPS) issues de patients**

Les lignées iPS sont dérivées à partir de sang de patients et sont ramenées à un état antérieur de cellules indifférenciées. Ce processus, un peu comme un voyage de retour dans le passé pour une cellule individuelle, crée une cellule spéciale (iPS) qui peut être dirigée pour donner des cellules cérébrales (neurones, astrocytes), cardiaques (cardiomyocytes) ou muscle squelettique. Les chercheurs peuvent ainsi étudier ces types de cellules venant de personnes ayant une dystroglycanopathie, afin de mieux comprendre comment ces cellules sont affectées par l'absence de sucres sur la dystroglycane, et d'effectuer des dépistages de drogues. Cela ouvre également la voie à la correction génétique de ces cellules, puis leur injection dans des souris ayant une dystroglycanopathie, et la détermination si les cellules génétiquement corrigées peuvent "traiter la maladie" chez la souris.

Pour la première fois, une thérapie de cellules souches sera testée dans un modèle murin de LGMD2I. En cas de résultats encourageants, d'autres tests seront réalisés pour mener cette approche thérapeutique potentielle vers la clinique.

Partenaires donateurs: Cellular Dynamics Inc, LGMD2I Fund, Stevenson Family Fund à Cure CMD.

## **Recherche achevée en 2012**

Caractérisation du modèle murin FKRPMD et test de la sur-expression de LARGE (Dr Sue Brown). Ce projet de 2 ans a achevé la caractérisation de ce modèle de souris dystroglycanopathiques. De surprenants résultats de sur-expression de LARGE (c.à.d. un accroissement de la production de LARGE au début du développement) offrent de nouvelles perspectives et de nouvelles questions auxquelles il faudra répondre avant de poursuivre pour en faire un objectif de traitement des

dystroglycanopathies. Nous attendons avec impatience la publication du travail du Dr Brown.

## 5. Point sur l'essai stéroïde pro2i

L'année dernière, nous vous avons parlé d'une étude clinique pour tester la Prednisone chez les patients LGMD2I, ce qui serait le premier essai clinique pour cette population. L'idée était de tester si la Prednisone induirait une amélioration de la force motrice chez ces patients. Les détails de l'étude pro2i (pour Prednisone chez LGMD2I) sont maintenant définis, et le protocole sera bientôt soumis aux comités d'éthique des différents pays. Un résumé du plan de l'étude et des critères d'inclusion est disponible ci-dessous.

### Plan de l'étude

Étude prospective de phase II multicentrique incluant un placebo aléatoire en double aveugle pendant 3 mois, suivie d'une phase de prolongation ouverte de 9 mois dans laquelle les patients recevront ou non la Prednisone.

Les patients seront répartis aléatoirement (distribution délibérément aléatoire) pour recevoir, soit un traitement (prednisone), soit aucun traitement (placebo) pendant 3 mois (phase contrôlée par placebo), de sorte que ni le patient ni le médecin (en double aveugle) ne sauront quel traitement le patient reçoit. Les patients recevront alors un traitement durant 9 mois (extension en label ouvert). Les patients seront suivis pendant un maximum de 12 mois (3 mois en double aveugle, 9 mois en label ouvert).

17 centres au total, répartis sur 8 pays (Danemark, France, Allemagne, Pays-Bas, Norvège, Suède, Royaume-Uni, USA), devraient y participer.

Les critères d'inclusion sont un ensemble de conditions qui doivent être remplies afin de participer à un essai clinique. Ils aident à identifier les participants appropriés pour une étude et comprennent souvent le sexe, l'âge, le type de maladie, les antécédents de traitement et les conditions médicales.

### Critères d'inclusion pour pro2i:

1. Diagnostique Clinique et moléculaire de LGMD2I (mutation confirmée du gène FKRP);
2. Patients homme/femme de 18 ans et plus ;

3. Peut avaler des comprimés par voie orale;
4. Peut marcher un minimum de 150 mètres en 6 minutes;
5. Exécute le test "Timed Up and Go" (TUG) entre 7 et 50 secondes;
6. Consentement éclairé signé, obtenu selon les normes internationales et les lois locales;
7. Capacité à comprendre la nature de l'étude, le formulaire de consentement, et à suivre les procédures liées à l'étude.

Il existe aussi un certain nombre de critères d'exclusion. Si un seul était rempli, cela pourrait empêcher le patient de participer aux essais.

Le Registre serait l'un des moyens utilisés pour trouver les patients potentiellement éligibles pour l'étude.

Lorsque nous aurons plus d'informations sur l'essai pro2i, nous vous en feront part.

## 6. Conférences familiales et d'autres événements

### ▪ **Conférence familiale sur la maladie congénitale du muscle (Congenital Muscle Disease Family Conference)**

Voilà un événement où les professionnels de la médecine se joindront aux familles pour parler des évolutions des traitements, des problèmes auxquels fait face la communauté CMD. Ce sera aussi une occasion de se lier à d'autres familles.

14-15 juillet 2013

Bethesda, Maryland, USA

### ▪ **Conférence patient/famille sur les dystroglycanopathies (Dystroglycanopathies Patient and Family Conference)**

La conférence se focalisera sur les fondamentaux des dystroglycanopathies, fera un point sur la recherche et fournira l'occasion de prendre contact avec les cliniciens, les chercheurs, ainsi qu'avec les autres patients/familles.

19-21 juillet, 2013

Iowa City, Iowa, USA

### ▪ **Atelier EMBO sur les mécanismes moléculaires de la croissance/débilitation**

## **du muscle (EMBO Workshop on Molecular Mechanisms of Muscle Growth and Wasting in Health and Disease)**

Cette réunion se concentrera sur les mécanismes moléculaires impliqués dans les maladies de débilitation du muscle, incluant la cachexie, la sarcopénie et les dystrophies musculaires. L'attention particulière portée sur les aspects de la maladie du muscle squelettique, son format interactif et sa petite taille rendent cette réunion unique.

15-20 septembre 2013

Monte Verita, Ascona, Suisse

## ▪ **Congrès de la communauté mondiale du muscle (World Muscle Society Congress)**

Le symposium sera dans le format traditionnel WMS avec 3 thèmes choisis: Myomatrix dans la santé et la maladie ; Immunité et maladie du muscle ; Progrès en thérapie des troubles neuromusculaires. Les contributions sur les avancées dans le domaine neuromusculaire seront également les bienvenues. Une journée du colloque sera consacrée à chacun des thèmes retenus. Les conférenciers invités feront le point sur les connaissances relatives à ces thèmes, en couvrant les aspects cliniques, moléculaires et autres.

1-5 octobre 2013

Monterey, Californie, USA

## ▪ **Campagne sur la dystrophie musculaire - Conférence nationale 2013 (Muscular Dystrophy Campaign 2013 National Conference)**

La conférence fournira des informations sur un large éventail de maladies neuromusculaires, inclura des nouvelles de la recherche ainsi que des ateliers dirigés par un clinicien et un conseiller neuromusculaire.

12 Octobre 2013

East Midlands Conference Centre, Nottingham, Royaume Uni

## ▪ **Journée des Maladies Rares**

Pour plus d'informations à propos des événements de la journée des maladies rares dans votre région, veuillez consulter le site web: <http://www.rarediseaseday.org/>

28 février 2014

**S'il existe un sujet spécifique que vous voudriez voir abordé dans la prochaine lettre d'information, n'hésitez pas à nous contacter.**

## Contacts nationaux

Australie - [australia@fkrp-registry.org](mailto:australia@fkrp-registry.org)

Belgique - [belgium@fkrp-registry.org](mailto:belgium@fkrp-registry.org)

Brésil - [brasil@fkrp-registry.org](mailto:brasil@fkrp-registry.org)

Canada - [canada@fkrp-registry.org](mailto:canada@fkrp-registry.org)

Catalogne - [catalan@fkrp-registry.org](mailto:catalan@fkrp-registry.org)

Croatie - [croatia@fkrp-registry.org](mailto:croatia@fkrp-registry.org)

Rép. Tchèque - [czechrepublic@fkrp-registry.org](mailto:czechrepublic@fkrp-registry.org)

Danemark - [denmark@fkrp-registry.org](mailto:denmark@fkrp-registry.org)

France - [france@fkrp-registry.org](mailto:france@fkrp-registry.org)

Allemagne - [germany@fkrp-registry.org](mailto:germany@fkrp-registry.org)

Hongrie - [hungary@fkrp-registry.org](mailto:hungary@fkrp-registry.org)

Italie - [italy@fkrp-registry.org](mailto:italy@fkrp-registry.org)

Japon - [japan@fkrp-registry.org](mailto:japan@fkrp-registry.org)

Pays-Bas - [netherlands@fkrp-registry.org](mailto:netherlands@fkrp-registry.org)

Norvège - [norway@fkrp-registry.org](mailto:norway@fkrp-registry.org)

Nouvelle-Zélande - [nz@fkrp-registry.org](mailto:nz@fkrp-registry.org)

Espagne - [spain@fkrp-registry.org](mailto:spain@fkrp-registry.org)

Suisse - [switzerland@fkrp-registry.org](mailto:switzerland@fkrp-registry.org)

États-Unis - [usa@fkrp-registry.org](mailto:usa@fkrp-registry.org)

**Vous pouvez contacter le coordonnateur du Registre à l'adresse suivante :**

**[coordinator@fkrp-registry.org](mailto:coordinator@fkrp-registry.org)**