



# Maladies du motoneurone

## L'ÉQUIPE BOND EN QUÊTE DE TRAITEMENT

**Amyotrophie spinale (SMA) et sclérose latérale amyotrophique (SLA) sont au cœur des recherches du groupe Bond (pour « *biotherapy for motor neuron disorders* »). Tour d'horizon de ces travaux prometteurs avec Maria-Grazia Biferi et Piera Smeriglio, lauréates de prix prestigieux.**

Françoise Dupuy-Maury

**NOUS COLLABORONS AVEC GÉNÉTHON AFIN D'AMENER CE TRAITEMENT POTENTIEL JUSQU'AUX MALADES**



**Maria-Grazia Biferi,**  
responsable du groupe,  
chef de projet

**L**a thérapie génique de l'amyotrophie spinale (SMA) Zolgensma® est issue des recherches menées par Martine Barkats à Généthon. En 2010, son équipe a rejoint l'Institut de Myologie et est maintenant dirigée par Maria-Grazia Biferi. Son sujet de prédilection reste les biothérapies des maladies du motoneurone, en particulier de la SMA et de la sclérose latérale amyotrophique (SLA). « Concernant la SMA, nous tentons d'améliorer les traitements actuellement développés », indique Maria-Grazia Biferi. Grâce à un vecteur particulier, l'équipe cherche à établir à partir de quand et dans quels tissus de l'organisme il faut apporter la protéine SMN (*survival motor neuron*). Par ailleurs, depuis l'arrivée de Piera Smeriglio, les chercheurs étudient la régulation par différents facteurs du gène SMN et d'autres potentiellement impliqués. Ce phénomène pourrait expliquer la variabilité des symptômes et des réponses aux traitements. Pour la SLA, l'équipe développe une biothérapie pour la forme génétique liée à des anomalies du gène SOD1. Enfin, plus récemment, elle s'est attaquée à la SLA due au gène C9orf72, qui est plus fréquente et qui touche les motoneurons, mais aussi le cerveau. •

“  
Depuis que nous avons reçu le prix de l'association Prize4Life en 2017, nos recherches d'une biothérapie pour la SLA liée au gène SOD1 ont bien avancé. Pour rappel, le traitement développé consiste à apporter au système nerveux central et aux muscles un petit gène qui bloque la production de la protéine SOD1 toxique. Aujourd'hui, nous collaborons avec Généthon afin d'amener ce traitement potentiel jusqu'aux malades. Nous travaillons sur l'optimisation du vecteur [le virus qui transporte le gène thérapeutique, NDLR], sur le mode d'administration du traitement et sur la dose efficace optimale. Ce passage du laboratoire à l'essai clinique est une « vallée de la Mort » pour de nombreux projets, mais grâce au partenariat avec les instituts de l'AFM-Téléthon, nous avons bon espoir d'y parvenir.”

”





© AFM Téléthon / Jean-Yves Seguy

**NOTRE OBJECTIF EST D'IDENTIFIER LES DIFFÉRENCES D'ÉVOLUTION DES MALADES**



© AFM Téléthon / J.-Y. Seguy

**Piera Smeriglio,**  
post-doc



Pendant six ans, à l'université de Stanford, en Californie, j'ai travaillé sur l'épigénétique, c'est-à-dire la régulation de l'expression des gènes, dans le cartilage et l'os. Puis Maria-Grazia Biferi m'a proposé de mettre mes connaissances au service de la SMA. Notre idée est de comparer l'épigénétique au niveau des muscles et de la moelle épinière, chez les souris malades, saines puis chez celles sous traitement. Notre objectif est d'identifier les différences d'évolution des malades et d'observer si elles sont modifiées quand ils sont traités. Je vais mener ce projet ambitieux grâce à la bourse Marie Skłodowska-Curie Researchers' Individual Fellowship H2020, que j'ai reçue en février. Il faut souligner que c'est grâce à un premier contrat avec l'Institut de Myologie, qui a cru à mon projet, que j'ai pu postuler à cette bourse prestigieuse pour laquelle seuls 6 % des candidats sont retenus.



**LES MEMBRES DE L'ÉQUIPE**

- Transfert de gènes dans le système nerveux central et le muscle squelettique / Recherche fondamentale et translationnelle pour les maladies du motoneuron (SLA et SMA) / Modèles expérimentaux / Conception et production de vecteurs AAV  
**Maria-Grazia Biferi** (responsable du groupe, chef de projet), **Martine Barkats** (directrice de recherche), **Thibaut Marais** (ingénieur), **Stéphanie Astord** (ingénieure), **Mathilde Cohen-Tannoudji** (ingénieure).
- Neurologie clinique de la SLA et de la SMA / Épigénétique et cellules souches / *Genome-editing* et biologie de l'ARN / Bio-informatique  
**Giorgia Querin** (neurologue, responsable de la plateforme d'essais cliniques adultes de l'Institut de Myologie), **Piera Smeriglio** (post-doc), **Marisa Cappella** (post-doc), **Sahar Elouej** (post-doc).
- Physiopathologie des maladies neuromusculaires / Modèles expérimentaux / Modification du génome et biologie de l'ARN  
**Georges Arielle Peche** (ingénieure de recherche), **Jennifer Hua** (ingénieure de recherche), **Sonia Pezet** (ingénieure d'étude), **Marine Delamare** (ingénieure d'étude), **Mohamed Zerara** (ingénieur d'étude), **Benoît Giroux** (assistant ingénieur).
- Étudiants  
**Paul Langard** (étudiant en master 2), **Ana-Lucia Cuadros** (étudiante en master 2).





## Myopathie de Duchenne :

# COMBINER LES TRAITEMENTS

L'association de molécules agissant sur l'ARN (PPMO) et de la thérapie génique serait une synergie gagnante pour lutter contre la myopathie de Duchenne, comme le montrent les travaux de l'équipe de France Piétri-Rouxel, de l'Institut de Myologie.

Françoise Dupuy-Maury

Deux types de traitements sont évalués chez des malades atteints de la myopathie de Duchenne. Le premier consiste à injecter régulièrement aux patients des PPMO (pour « *peptide-conjugated phosphorodiamidate morpholino oligomer* »). Ces petites molécules favorisent le saut d'un exon, une partie codante du gène de la dystrophine et qui est mutée chez les malades. Le second est une thérapie génique « classique » qui apporte une microdystrophine aux cellules musculaires, en une seule administration. Dans les deux cas, la dystrophine produite est plus petite que la normale, mais fonctionnelle. France Piétri-Rouxel, Anne Forand et Stéphanie Lorain, de l'Institut de Myologie, viennent de démontrer que la combinaison de ces deux types de traitements augmente considérablement la survie de souris modèles de cette maladie pourtant très sévèrement atteintes<sup>1</sup>.

« Normalement, ces souris meurent au bout d'environ sept semaines. Or, quand on les traite tout d'abord avec les PPMO puis avec la thérapie génique, elles vivent plus d'un an, explique France Piétri-Rouxel. Leur survie est notamment due au fait qu'elles ont alors des fonctions respiratoire et cardiaque normales. » Cela complète ce que l'équipe avait déjà démontré chez des souris moins atteintes: le prétraitement avec les PPMO avait permis une expression de la dystrophine dix fois supérieure à celle observée dans les muscles traités par la seule thérapie génique<sup>2</sup>. Cependant, au bout d'un an, l'état des souris décline et la majorité présentent des troubles respiratoires. Cette évolution est cohérente avec les autres observations faites par les chercheurs. Si les deux traitements agissent de manière similaire sur les muscles squelettiques, celui à base de PPMO est particulièrement efficace sur le diaphragme, donc sur la respiration, mais peu sur le cœur, alors que c'est l'inverse

### Combiner des traitements de la myopathie de Duchenne

#### SANS TRAITEMENT

Les souris malades ne survivent que **7 semaines** environ

#### COMBINAISON DE TRAITEMENTS

**3 fois** le traitement PPMO

puis **1 fois** la thérapie génique

SURVIE : augmentée jusqu'à **1 an**

+ Amélioration des fonctions cardiaque et respiratoire

#### TRAITEMENT PPMO SEUL

SURVIE : **47 semaines** environ  
Peu efficace sur les atteintes cardiaques

#### THÉRAPIE GÉNIQUE SEULE

SURVIE : **25 semaines** environ  
Peu efficace sur les atteintes respiratoires

pour la thérapie génique.

« Il se pourrait donc que les troubles respiratoires qui apparaissent au bout d'un certain temps soient dus à la diminution de l'effet protecteur des PPMO sur le diaphragme », suggère France Piétri-Rouxel. Forts de ces résultats, les chercheurs vont évaluer cette stratégie thérapeutique, toujours sur le modèle murin sévèrement atteint, avec les produits actuellement à l'essai chez les malades. En outre, ils vont compléter leur approche avec la réinjection de PPMO après l'administration de la thérapie génique. L'objectif est de protéger la fonction respiratoire à long terme. Si l'efficacité se confirme, la combinaison de traitements pourrait être proposée aux malades dans les années à venir. •

1. Combined treatment with peptide-conjugated phosphorodiamidate morpholino oligomer-PPMO and AAV-U7 rescues the severe DMD phenotype in mice, *Molecular Therapy: Methods & Clinical Development*, publié en ligne le 17 mars 2020  
2. Antisense pre-treatment increases gene therapy efficacy in dystrophic muscles, *Human Molecular Genetics*, 15 août 2016, vol. 25, n° 16, p. 3555-3563



## Myosites dues aux statines

# Une conjugaison gagnante de médicaments

Dans de très rares cas, les statines, un traitement du cholestérol, entraînent une myopathie nécrosante auto-immune avec auto-anticorps anti-HMGCR. Une étude internationale sur 55 malades vient de montrer que l'évolution de cette myosite dépend du traitement d'attaque reçu<sup>1</sup>.

Si on combine des corticoïdes, un immunosuppresseur et des immunoglobulines, on observe une rémission rapide de la maladie chez 73 % des patients, ce qui a permis d'arrêter la corticothérapie au long cours. En outre, cette rémission, bien que plus tardive, est aussi obtenue chez les malades qui ont reçu un immunosuppresseur et des

immunoglobulines. Enfin, les chances de réussite sont meilleures lorsque le traitement est donné tôt. Il apparaît que les corticoïdes peuvent entraîner des effets secondaires importants, notamment chez les patients qui souffrent aussi de diabète ou de maladies cardiovasculaires. Ces résultats apportent donc un éclairage intéressant. Une fois la maladie stabilisée, il serait possible de se passer des corticoïdes. Et pour les malades les plus fragiles, ils pourraient être évités dès le traitement d'attaque. •

1. *Statin-induced anti-HMGCR myopathy: successful therapeutic strategies for corticosteroid-free remission in 55 patients*, *Arthritis Research & Therapy*, publié en ligne le 8 janvier 2020



## CMT

# PARUTION DU PROTOCOLE NATIONAL de diagnostic et de soins (PNDS)



Le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)

« Neuropathies héréditaires sensorimotrices de Charcot-Marie-Tooth (CMT) » vient d'être mis en ligne sur le site de la Haute Autorité de santé (HAS)<sup>1</sup>. La synthèse à destination du médecin traitant décrit les premiers signes cliniques (apparition progressive de pieds creux, anomalies de la marche provoquant des chutes, entorses, orteils en « griffes », crampes). En cas de suspicion de CMT, elle souligne la nécessité d'adresser le malade à un neurologue, de préférence au sein d'un des Centres de référence ou de compétence des maladies neuromusculaires rares pour un diagnostic précis et une prise en charge adaptée. Le diagnostic repose sur l'examen clinique, le mode de transmission et les données de l'électroneuromyogramme (ENMG). La prise en charge comprend, quant à elle, la réadaptation physique, l'appareillage, la prise en charge familiale, psychologique et sociale. Par ailleurs, un traitement chirurgical peut être proposé en cas de déformation squelettique sévère. Enfin, dans cette synthèse, on peut retrouver une liste de contacts associatifs (AFM-Téléthon et CMT France), ainsi que les coordonnées des médecins spécialistes de ces pathologies des Centres de référence et de compétence des maladies neuromusculaires. •

1. [www.has-sante.fr/jcms/p\\_3168018/fr/neuropathies-hereditaires-sensitivomotrice-de-charcot-marie-tooth](http://www.has-sante.fr/jcms/p_3168018/fr/neuropathies-hereditaires-sensitivomotrice-de-charcot-marie-tooth)