



296^{ème} atelier international de l'ENMC

Titre : Aspects fondamentaux et innovations pré-cliniques du Collagène VI : vers des essais cliniques pour les COL6-RD

Lieu : Hoofddorp, Pays-Bas

Date : 19-21 Juin 2026

Organisateurs : Dr. V. Allamand (France), Prof. C. G. Bönnemann (USA), Dr. C. Jiménez-Mallebrera (Espagne)

Traduction de ce rapport en français par : Dr. V. Allamand (France)

Participants :

Jeunes chercheurs : D. Kourtzas (France), M. Frías (Espagne), N. Oseguí (Espagne)

Participants: Dr. V. Allamand (France), Dr. C. Jimenez-Mallebrera (Espagne), Prof. C. Bönnemann (USA), Dr. V. Cenni (Italie), Dr. P. Mohassel (USA), Dr. A. Schiavinato (Allemagne), Dr. S. Noguchi (Japon), Prof. C. Baldock (Royaume Uni), Dr. M. Tiburcy (Allemagne), Prof. S. Tedesco (Royaume Uni), Dr. V. Arechavala (Espagne), Prof. H. Zhou (Royaume Uni), Dr. V. Bolduc (USA), Dr. A. Brull (USA), Dr. A. López-Marquez (Espagne), Prof. F. Muntoni (Royaume Uni), Dr. A. Recchia (Italie), Dr. N. Dumont (Canada), Mr. D. Kourtzas (France), Mr. M. Frías (Espagne), Ms. N. Oseguí (Espagne), Dr. G. Dziewczapolski (représentant d'une association de patients, USA), Dr. U. Leinholdermann (représentant d'une association de patients, Allemagne), Dr. A. Méjat (France), Dr. R. Quinlivan (Royaume Uni).

Contexte

Les dystrophies liées au collagène VI (COL6-RD) sont des maladies rares d'origine génétique qui touchent les muscles et les tissus conjonctifs. Elles regroupent la dystrophie musculaire congénitale d'Ullrich, des formes intermédiaires, et la dystrophie musculaire de Bethlem. Ces maladies sont causées par des mutations dans les gènes qui fabriquent le collagène VI (*COL6A1*, *COL6A2* et *COL6A3*). Cette protéine se trouve dans la matrice extracellulaire qui entoure et soutient nos cellules, comme un échafaudage maintenant ensemble les muscles et les tendons. Lorsque

cette structure est défectueuse, cela entraîne une faiblesse musculaire progressive, des rétractions articulaires, une scoliose, des difficultés respiratoires. A l'heure actuelle, la prise en charge médicale vise surtout à soulager les symptômes et à éviter les complications. Cependant, comme ces maladies sont complexes et évoluent avec le temps, un défi majeur consiste à mieux comprendre comment les anomalies de la matrice extracellulaire entraînent des lésions des cellules musculaires et la formation de lésions cicatricielles (ou fibrose).

Objectifs

L'atelier a réuni des chercheurs internationaux, des cliniciens et des représentants d'associations de patients afin de déterminer comment transformer les découvertes récentes réalisées en laboratoire en bénéfices concrets pour les malades.

Les principaux objectifs étaient de faire le point sur les connaissances actuelles concernant la biologie du collagène VI, identifier les lacunes qui subsistent dans la compréhension de ces maladies, comparer les différents modèles utilisés en laboratoire (par exemple les cultures cellulaires et les modèles animaux), élaborer un plan coordonné pour corrélérer les résultats des tests en laboratoire à des améliorations tangibles les plus importantes pour les patients.

Résultats du workshop

Les experts ont mis en avant plusieurs avancées concernant :

- **La compréhension de la maladie** : Les participants ont cartographié comment les défauts de l'échafaudage cellulaire déclenchent des mécanismes de lésions cicatricielles (comme la voie TGF-bêta) et perturbent les systèmes de soutien environnants, tels que les cellules souches musculaires ou les tendons.
- **Les améliorations de modèles de laboratoire et animaux** : Les chercheurs ont présenté des progrès significatifs dans le développement de « mini-muscles » 3D cultivés en laboratoire (organoïdes) et des modèles murins. Ces outils permettent d'évaluer la fonction musculaire et d'étudier, par imagerie automatisée, la formation de la matrice extracellulaire.
- **Les nouvelles technologies** : Le groupe a exploré des thérapies de correction génétique innovantes, comme l'édition génétique et d'autres outils de thérapie de précision, ainsi que différents vecteurs pour administrer ces traitements et corriger directement les mutations. Ils ont aussi évoqué l'utilisation de programmes informatiques modernes et de l'intelligence artificielle (IA) pour aider les médecins à poser plus rapidement et précisément des diagnostics des maladies rares.

Impact pour les patients et leurs familles

Cet atelier ne signifie pas qu'un traitement sera disponible immédiatement, mais il marque une avancée majeure et coordonnée vers la préparation d'essais cliniques. En améliorant les outils de correction génétique précise, en optimisant les délais de diagnostic et en organisant les données des patients via des registres internationaux (comme le Registre international des maladies musculaires congénitales, CMDIR), la communauté scientifique pose les bases pour concevoir des essais bien plus

efficaces. Cette approche collaborative garantit que les futures études se concentreront sur des résultats concrets pour améliorer le quotidien des patients, comme la préservation de la mobilité, de la souplesse articulaire ou encore de la capacité respiratoire.

Prochaines étapes

Lors des séances de discussion, le consortium a défini plusieurs actions prioritaires :

- **Le partage de matériel** : Les laboratoires travailleront à la création d'un réseau mondial pour partager des outils de recherche, notamment des lignées cellulaires (d'individus contrôles et de patients) et des cellules souches pluripotentes induites (iPSC) dès qu'elles seront disponibles. Le groupe a également souligné l'importance de partager des protocoles et outils thérapeutiques (comme les oligonucléotides antisens, les séquences d'ARN interférent ou les vecteurs), lorsque cela est possible. Cela permettrait de tester les traitements potentiels de manière plus fiable, et de garantir que les résultats puissent être reproduits dans différents laboratoires et pays.
- **Questions scientifiques en suspens** : Les chercheurs étudieront la durée de vie exacte du collagène VI normal et muté directement dans les tissus, afin d'aider à concevoir des protocoles de traitement plus précis.
- **Optimisation des voies d'administration des traitements** : Les travaux futurs se concentreront sur l'amélioration de vecteurs plus sûrs, pour que les thérapies géniques potentielles atteignent efficacement, en priorité, les cellules qui produisent le collagène VI (comme les progéniteurs fibro-adipogéniques, ou FAPs) ainsi que les muscles difficiles à cibler, comme le diaphragme.
- **Centralisation des données** : Le groupe collectera davantage de données de santé à long terme pour la base CMDIR, afin d'obtenir une classification appropriée des patients pour de futures études médicales.

Un rapport complet sera soumis pour publication dans la revue *Neuromuscular Disorders* (PDF).