

EDITO

Comme chaque année, le Groupe d'Intérêt Steinert vous présente ses meilleurs vœux, mais le père Noël a été généreux cette année, car 2023 devrait marquer un tournant dans l'histoire de la lutte contre notre maladie.

Pour la première fois, des malades Steinert français vont recevoir un candidat médicament destiné à combattre de manière systémique l'anomalie génétique responsable de leur maladie.

Seuls quelques malades au profil bien spécifique sont actuellement concernés, mais l'événement mérite d'être salué.

Il ne faut pas pour autant croire que la partie est gagnée, car les désillusions risquent d'être aussi nombreuses que les cris de joie. Comme d'habitude, nous serons à vos côtés pour tous ces moments forts.

Dans la première partie de cette newsletter, l'institut de myologie vous donnera le maximum de clés pour comprendre cette nouvelle donne.

Le monde change également dans la communication entre notre groupe et les familles. Les premières réunions thématiques en virtuel annoncées dans la précédente newsletter ont eu lieu et les retours sont très positifs. Nous vous proposons une nouvelle formule pour ne rien rater...



Alain Geille
Responsable du Groupe d'Intérêt Steinert

Trait d'uni n

Numéro 18, Février 2023

La Lettre du
Groupe d'Intérêt
Steinert DM1 et DM2

Essais cliniques : le chaud et le...tiède

- Avidity Bioscience

Le laboratoire Avidity a annoncé en fin d'année dernière que le recrutement pour son essai clinique était suspendu en raison d'un « effet secondaire inattendu et sérieux » sur un malade en cours de traitement. ([Voir annonce](#))

Les inclusions de nouveaux patients ne sont actuellement plus autorisées, mais l'essai n'est pas arrêté car les patients déjà engagés continuent de recevoir le médicament suivant le protocole déclaré aux autorités du médicament américain.

Le laboratoire effectue actuellement des investigations pour savoir si cet effet secondaire a le moindre lien avec son médicament, ce qui va probablement induire un retard de quelques mois pour la terminaison de l'essai s'il est autorisé à reprendre les inclusions.

Côté bonnes nouvelles, le laboratoire a publié un communiqué de presse indiquant avoir observé des modifications de l'épissage et une légère amélioration de la myotonie sur quelques patients inclus dans l'essai. Ces informations sont très préliminaires et doivent donc être considérées avec prudence. ([Voir annonce](#))

- Dyne therapeutics

Le laboratoire Dyne concrétise en 2023 le projet d'essai clinique que nous vous avons plusieurs fois annoncé et la France fait partie des premiers pays concernés par l'essai.

L'essai clinique inclura 64 patients tous pays confondus, âgés de 18 à 49 ans, répartis dans un premier temps dans 4 centres investigateurs situés au Royaume-Uni, en Nouvelle Zélande, et en France. Il se déroulera jusqu'en Juillet 2026.

Il consiste en une étude randomisée, contrôlée par placebo, à doses multiples croissantes (24 semaines) évaluant l'innocuité, la tolérabilité, l'efficacité et la pharmacocinétique du candidat médicament (DYNE-101), administré à des participants atteints de la maladie par voie intraveineuse.

Le protocole de l'essai peut être consulté sur le site officiel américain consacré aux essais cliniques clinicaltrials.gov. Il comporte de nombreux critères d'inclusion et d'exclusion détaillés ci-après.

L'étude comprend 4 périodes : une période initiale (jusqu'à 6 semaines), une période contrôlée par placebo à doses multiples croissantes, une période de traitement (24 semaines) et une période de prolongation à long terme (96 semaines).

➤ Critères d'inclusion :

- Diagnostic confirmé, taille de répétition CTG >100.
- Âge d'apparition des symptômes musculaires ≥12 ans.
- Myotonie cliniquement apparente équivalente à un temps d'ouverture de la main d'au moins 2 secondes.
- Critères concernant la force de préhension de la main et de dorsiflexion de la cheville.
- Capacité de marche sur 10m, monter et descendre des escaliers sans utiliser d'aides fonctionnelles tels que des cannes ou des orthèses.

➤ Critères d'exclusion :

- Antécédents d'intervention chirurgicale majeure dans les 12 semaines précédant le début de l'administration du produit d'investigation ou prévision d'une telle intervention (p. ex., implantation d'un défibrillateur cardiaque) au cours de l'étude.
- Antécédents d'anaphylaxie.
- Affection médicale autre que DM1 susceptible d'avoir une incidence importante sur la marche ou la participation à des évaluations fonctionnelles.
- Traitement avec des médicaments qui peuvent améliorer la myotonie avant d'effectuer les évaluations initiales.
- Anomalies sur le temps de conduction cardiaque (intervalles allongés, bloc de branche gauche, ou défaut de conduction cliniquement significatif).
- Pourcentage de capacité vitale forcée (CVF) <50 %.
- Antécédents de biopsie du muscle tibial antérieur dans les 3 mois précédents le démarrage de l'essai ou prévision d'une telle biopsie pendant la période de l'essai sans rapport avec celui-ci.

Le commentaire du Dr Guillaume Bassez, investigateur de l'essai à l'Institut de Myologie

Longtemps cantonnée à nos seuls laboratoires de recherche, la thérapeutique de la maladie de Steinert avance désormais chez l'humain.

Je suis heureux de lancer aujourd'hui l'essai clinique DYNE-101 à l'Institut de Myologie - premier site clinique ouvert en Europe continentale - résultat d'un long travail de nos équipes.

Cette nouvelle étape génère un puissant enthousiasme. C'est aussi une responsabilité, une nouvelle phase d'attente avec l'espoir que ces petits composés synthétiques atteindront leur cible.

Comme dans toute étude de phase précoce, le nombre de participants est limité (64 dans le monde), et les critères nécessaires pour y participer particulièrement stricts.

Rappelons-le, il s'agit avant tout d'évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance de ce nouveau traitement à l'étude, objectiver des signes

d'efficacité sur des échantillons musculaires.

Ainsi, les participants sélectionnés suivront de nombreuses visites (> 20) à l'hôpital Pitié-Salpêtrière, de multiples examens de surveillance - prélèvements biologiques et musculaires - pendant de longs mois.

La réalité de terrain nous rappelle que si elle s'impose comme une évidence dans la plupart des esprits, la participation à un essai clinique exige une grande disponibilité. Parfois non compatible avec la vie personnelle, le travail, l'éloignement du lieu d'habitation...

La plus grande reconnaissance revient donc aux participants qui nous témoignent leur engagement durable dans cette étude.

Je souhaite enfin souligner le partenariat exemplaire développé de longue date avec le groupe d'intérêt Steinert de l'AFM-Téléthon qui permet, main dans la main, de dispenser la meilleure information aux malades et aux

familles. Mon vœu est que cette première phase ouvre la voie de

développements thérapeutiques pour le plus grand nombre de malades.

Le commentaire de Denis Furling, Directeur de recherches à l'Institut de Myologie

Suite à l'essai clinique de Phase I/II de Biogen/Ionis (2017) utilisant des petits oligonucléotides synthétiques antisens, il est apparu qu'un facteur limitant pour atteindre un effet thérapeutique est la faible pénétration de ces composés dans les muscles squelettiques des patients atteints de dystrophie myotonique de type 1 (DM1).

En conséquence, un grand nombre de laboratoires ont développé et développent des solutions pour surmonter cet obstacle, et ainsi permettre aux oligonucléotides de cibler les ARN DMPK mutés dans les tissus d'intérêts.

Parmi celles-ci, la conjugaison d'un fragment d'anticorps reconnaissant un récepteur présent sur les fibres musculaires permet d'augmenter la

pénétration des oligonucléotides dans le muscle.

Sur cette base, Avidity Biosciences a démarré un essai clinique aux Etats-Unis en 2022 et Dyne Therapeutics débute un essai clinique en Europe et aux Etats-Unis en 2023. Ces essais de Phase I/II réalisés sur un nombre restreint de patients DM1 ont pour objectif principal d'évaluer la sécurité, la tolérance, la dose et les potentiels effets secondaires de ces composés.

En fonction des résultats, le développement de ces candidats médicaments pour la DM1 sera ou non poursuivi, avec notamment des essais complémentaires de Phase II et III pour évaluer leur efficacité sur un plus grand nombre de patients.

Les réunions familles « 1h avec » et les autres...

Comme nous vous l'avons annoncé dans la précédente newsletter, notre groupe a commencé la mise en œuvre d'un nouveau modèle de réunion d'information vers les familles, en mode totalement dématérialisé (vidéo TEAMS).

Ces réunions abordent un thème unique et sont animées par un intervenant spécialiste du sujet.

Leur durée est volontairement courte, et elles sont ouvertes à toutes les familles de France métropolitaine, d'Outre-mer, et même de l'étranger francophone.

Les Services régionaux de l'AFM-Téléthon relaient l'information pour toucher le plus grand nombre possible de familles, mais l'inscription se fait uniquement en ligne, à partir du blog du Groupe Steinert.

La grande originalité de ces réunions réside dans l'absence d'exposé formel, les messages généraux étant contenus dans une ou plusieurs vidéos enregistrées à l'avance et accessibles sur le blog du groupe.

Le temps de la réunion est ainsi exclusivement consacré aux réponses apportées par l'intervenant aux questions posées par les familles lors de l'inscription.

Les 3 premières réunions viennent de se dérouler et les retours des familles sont très positifs. La clarté des

interventions et la compétence des intervenants sont particulièrement appréciés.

De nombreuses autres sont en cours d'organisation, consacrées à la réadaptation, les troubles gastro-intestinaux, l'atteinte cognitive, les urgences, la DM2, etc...

Suivez bien le blog du Groupe ou les informations sont régulièrement mises à jour. Parmi les réunions déjà programmées, on peut citer :

- 18 Février : Les signes respiratoires. Quand consulter...
- 1er Avril : les traitements respiratoires.
- 20 Mai : la recherche.
- 14 octobre : la recherche.
- Second semestre : l'atteinte cardiologique.

Ces réunions ne doivent pas faire oublier les traditionnelles journées d'information aux familles en région qui reprennent petit à petit après l'interruption due à la crise du COVID.

Elles abordent en une seule et longue journée la totalité des sujets concernant la DM1 avec des cliniciens régionaux et des scientifiques et psychologues régionaux ou nationaux.

Pour 2023, 5 réunions régionales sont en cours d'organisation.

- 29 Avril : Nouvelle Aquitaine
- 7 Octobre : Hauts de France
- 21 octobre : Bretagne
- 18 novembre : Occitanie
- Second semestre : Rhône-Alpes (à confirmer).

Nouvelle fonction sur le blog du Groupe d'Intérêt Steinert. Abonnez-vous !!

Quand l'actualité se réveille, il est bon de rester informé. Vous connaissez le blog du Groupe Steinert et vous souhaiteriez être averti des actualités publiées par le blog ? Rien de plus simple !

1. Sur la [page d'accueil du blog](#), dans la rubrique intitulée **s'abonner au blog par e-mail**, j'inscris mon mail puis je clique sur **abonnez-vous**.
2. Je reçois alors un mail qui permet de préciser comment je recevrai les actualités puis **enregistrer les modifications**. Un conseil pour ne pas encombrer votre boîte de réception : choisir l'option **Hebdomadaire** dans la fréquence de réception proposée, c'est suffisant...
3. Hop, c'est parti, [je m'inscris !](#)



S'inscrire sur le DM-Scope



Pour améliorer le suivi médical, faire progresser la recherche et participer aux essais cliniques, inscrivez-vous sur le [DM-Scope](#), l'observatoire des dystrophies myotoniques, la plus grande base de données au monde entièrement consacrée à la maladie de Steinert et à la DM2.

<http://www.dmscope.fr/>

Pour aller plus loin : le blog



Toute [l'actualité](#) sur la maladie

Une [documentation](#) complète constamment remise à jour.

Le [calendrier](#) des prochaines réunions organisées par le GIS.

Une [Foire aux questions](#).

Pour nous contacter

Ligne directe Steinert
06 79 59 67 49 (en journée)



steinert@afm-telethon.fr



<https://steinert.afm-telethon.fr/>



Groupe d'intérêt Steinert-AFM-Téléthon