



## EDITO

Bonjour à tous et à toutes,

Vous le savez si vous êtes un lecteur assidu de notre newsletter : les essais cliniques sur plusieurs candidats médicaments pour lutter contre notre maladie se multiplient en ce moment.

Ils sont pour la plupart organisés par les laboratoires américains, mais la grande nouveauté c'est que l'Europe et particulièrement la France sont maintenant impliqués. Ce n'était pas le cas jusqu'à l'année dernière et témoigne de l'intérêt (absolument pas désintéressé) que les compagnies pharmaceutiques apportent désormais à notre continent.

Cette édition de la newsletter fait le point sur le sujet avec l'Institut de Myologie. Nous ferons aussi retour de l'édition 2023 de la conférence de la MDF américaine qui a été largement consacrée à ce sujet effervescent dans la communauté DM. Enfin nous reviendrons dans l'hexagone pour vous présenter une étude consacrée à l'information de la parentèle sur notre maladie.

Ca bouge toujours beaucoup dans notre maladie, qui s'en plaindrait...

Bonnes fêtes de fin d'année à tous...en avance.



Alain GEILLE. Responsable du GIS



### Le point sur les essais cliniques en cours

Deux essais de thérapie génique/moléculaire utilisant des oligonucléotides (petits acides nucléiques synthétiques) sont actuellement en évaluation pour la dystrophie myotonique de type 1 (DM1 ou maladie de Steinert).

Ces essais évaluent deux oligonucléotides ciblant les ARN mutés et associés à différents fragments d'anticorps qui reconnaissent un récepteur présent notamment sur les fibres musculaires facilitant ainsi la pénétration des oligonucléotides actifs dans le muscle.

Ces essais de phase I/II réalisés sur un nombre limité de patients DM1 ont pour objectif d'évaluer la sécurité, la tolérance, la dose et les potentiels effets secondaires de ces composés.

Avidity Biosciences a achevé son étude réalisée aux Etats-Unis (Marina), et les données devraient être présentées en Janvier 2024. Les annonces faites sur ce programme AOC1001 soulignent une bonne tolérance des doses testées, et une modification des marqueurs moléculaires et physiologiques comme la myotonie.

Concernant l'étude réalisée par Dyne Therapeutics aux Etats-Unis et en Europe, des premiers résultats devraient être présentés début 2024. Les annonces de sécurité et de tolérance faites sur le programme DYNE-101 indiquent que des doses plus élevées sont envisageables.

Encourageants à ce stade, les stratégies et développements cliniques à venir pour ces 2 thérapies par oligonucléotides devraient bientôt être divulgués par les protagonistes.

Par ailleurs, des approches pharmacologiques sont également poursuivies. Ainsi l'efficacité et la tolérance de la Metformine pour les formes adultes de la DM1 vont être évaluées dans un essai de phase III, soit sur un plus grand nombre de patients, et l'essai de phase III du Tideglusib (AMO-2) pour les formes congénitales et infantiles pourrait avoir des effets potentiellement bénéfiques sur certains critères testés.



Denis Furling, Directeur de Recherche au CNRS,  
Institut de Myologie, Paris

## Demandez le programme...

Nous avons mis à jour le tableau récapitulatif des nombreuses études en cours ou annoncées à moyen terme pour la DM1. Les informations proviennent des sites des compagnies pharmaceutiques, du site américain

<https://clinicaltrials.com> ou de différentes présentations dans de récents congrès. La source est indiquée en face de chaque référence.

Développeur	Logo	Molécule	pays	étude pré-clinique	phase I	phase II	phase III	source
Lupin Pharmaceuticals		<b>Mexiletine (NaMuscla)</b> - repositionnement molécule anti-mytotonie	Inde					Essai Clinique
iStem Tor Vergata - University of Rome		<b>Metformin</b> - repositionnement molécule anti-diabète	Italie					Essai Clinique
AMO Pharma		<b>Tideglusib</b> - Petite molécule	USA et GB					Essai Clinique
Avidity Biosciences		<b>AOC 1001</b> - ASO et anticorps	USA					Essai Clinique
Osaka University Hospital		<b>Erythromycin (MYD-0124)</b> - repositionnement Antibiotique	Japon					Essai Clinique
Dyne Therapeutics		<b>DYNE_101</b> - ASO et anticorps	USA					Essai Clinique
Harmony Biosciences		<b>Pitalisant</b> - r epositionnement molécule anti-narcolepsie	USA					Essai Clinique
PepGen		<b>PGN-EDODM1</b> - ASO et petite molécule	GB/France					Annonce
Arthex Biotech		<b>ARTHEX-01</b> - Petite molécule miRNA	Espagne					Pipeline de la compagnie
MyoGem		<b>MYODM</b> - complément alimentaire	Espagne					Essai Clinique
The Scripps Research Institute, University of Florida and Iowa State University		<b>Cugamycin</b> - petite molécule	USA					Publication
University of Florida and Osaka University		<b>Erythromycin et pafuramidine</b> - antibiotique et petite molécule	USA/Japppn					Publication
University of Valencia		<b>Chloroquine</b> - repositionnement molécule anti-malaria	Espagne					Publication
Astellas Gene Therapies		<b>AT466</b> AAV - thérapie génique snRNA	USA					Pipeline de la compagnie
NeuBase Therapeutics		<b>NT0200</b> - ASO et petite molécule	USA					Pipeline de la compagnie
Enzerna Biosciences		<b>ENZ-003</b> - thérapie génique ciblant l'ARN	USA					Pipeline de la compagnie
Osaka University		<b>JM642</b> - Petite molécule	Japon					Publication
Genethon		<b>CRISPR-Cas9</b> - Edition du génome	France					Publication
Pompeu Fabra University		<b>Mirtazapine</b> - repositionnement antidépresseur	Italie					Publication
Nexien BioPharma		<b>Cannabidiol et tetrahydrocannabinol</b> - petite molécule	USA					Company filing
Locana Biosciences		thérapie génique ciblant l'ARN	USA					Présentation
University of Washington		thérapie génique ciblant l'ARN	USA					Présentation
Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School		ASO	USA					Présentation

- *Repositionnement : test d'un médicament développé et agréé pour une autre pathologie que la DM1. Ces médicaments ont déjà subi les tests de toxicité et sécurité pour leur pathologie principale. Leur agrément pour la DM1, s'ils sont efficaces, sera plus rapide que les autres.*

- *ASO : oligonucléotide antisens. Voir l'article précédent de Denis Furling*

La répartition géographique des études et essais est toujours largement dominée par les U.S.A. mais les essais arrivent en Europe et la France est appelée à être un des

principaux partenaires impliqués en raison notamment de la qualité de son système de santé.



Localisation des essais cliniques (11/2023)

Source: Euro-DyMA par Cure-DM (U.K.)

L'édition 2023 de la conférence de la Myotonic Dystrophy Foundation (MDF) s'est déroulée début septembre à Washington. Cette année, la conférence a regroupé 400 malades et familles, ainsi que 200 professionnels (laboratoires pharmaceutiques, associations, chercheurs, cliniciens...).



Le Dr Guillaume Bassez (Institut de Myologie), Mario-Gomes-Pereira (chercheur à l'Institut de Myologie), Cécile Martinat (chercheur à ISTEM), et Alain Geille (Groupe d'Intérêt Steinert).

Activité physique. Plusieurs présentations confirment le bénéfice d'une activité physique intensive avec un effet visible au niveau cellulaire mais de manière plus statistique que l'année dernière. Les situations individuelles doivent être prises en compte pour définir le protocole adapté à chacun.

Pseudo-occlusions dans la DM1. Ces troubles parfois graves sont une énigme pour les gastroentérologues car ils n'en trouvent pas toujours les causes lors des examens pratiqués et les symptômes cèdent souvent spontanément. Ils pourraient être une manifestation de la myotonie au niveau intestinal. Si cette hypothèse était confirmée, une lecture de ces symptômes au niveau musculaire et non gastro-intestinale pourrait conduire à de nouveaux traitements. A suivre...

Essais cliniques. Une large place était évidemment consacrée aux essais cliniques, étant donnée l'effervescence actuelle sur le sujet. La MDF a annoncé que 20 essais cliniques sont actuellement en cours ou prochainement prévus, ce qui montre que le tableau précédent est déjà obsolète. A cette occasion 10 des principales compagnies pharmaceutiques ont présenté leurs programmes en cours ou envisagés, et quasiment ouvert des guichets de recrutement, chose impensable en Europe.

Pour faciliter le déroulement des essais et minimiser leurs conséquences pour les malades, des tests ont été menés par les laboratoires pour réaliser une partie des protocoles en mode distant (vidéoconférence).

Principales annonces faites par les compagnies pharmaceutiques :

- AMO Pharma (Tideglusib). La phase 3 est terminée et annoncée comme positive sur certains des objectifs attendus. Le médicament devrait entamer son processus réglementaire avant mise sur le marché. En parallèle, une étude chez l'adulte débutera prochainement.

- Dyne : L'essai (U.S., Europe, Canada, Nouvelle-Zélande) se poursuit normalement. NDLR : Lors d'un récent point de presse, le laboratoire a annoncé que 300 injections avaient été réalisées sans effet secondaire sérieux ; une présentation des résultats intermédiaires de l'essai est confirmée en janvier 2024.

- Avidity : L'essai de phase 1/2 Marina est terminé et également annoncé positif. L'essai de phase 3 est prévu l'année prochaine.

- PePGen. Le blocage apporté par le régulateur américain début 2023 est levé au Canada. La phase 1 commence. NDLR : Lors d'un point presse ultérieur le laboratoire a annoncé que le blocage a également été retiré aux États-Unis.

- Arthex. L'essai démarre dans plusieurs pays dont certains situés en Europe (T4/2024).

- Sanofi a annoncé le développement d'un candidat médicament de thérapie génique. A ce jour, aucune confirmation n'est visible sur le site web de la compagnie.



Rencontre avec les familles nord-américaines

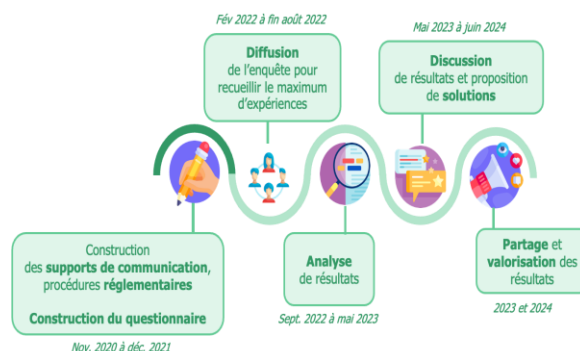
Découvrir l'origine génétique des troubles dont on souffre depuis des mois, voire des années, représente un bouleversement, mais aussi un soulagement ou une ouverture pour la plupart des malades atteints de maladies génétiques rares (fin de l'errance diagnostic, possibilité de prise en charge adaptée, ...).

Informers ses apparentés potentiellement confrontés aux mêmes risques (ce qui est appelé l'Information Génétique de la Parentèle ou IGP) s'inscrit dans une démarche naturelle et altruiste. En pratique, les malades qui ont réalisé des IGP peuvent rapporter des expériences insatisfaisantes, avec le sentiment d'une information médiocre transmise, et/ou douloureuses, avec le sentiment d'être perçus comme oiseau de mauvais augure par les « informés ».

C'est à partir de ces constatations qu'est né en 2020 le projet de recherche IGPrare<sup>1</sup> (Information Génétique de la Parentèle dans les maladies rares) : cette recherche vise à recueillir, grâce à un questionnaire diffusé en ligne, les expériences de personnes ayant eu à informer leurs apparentés afin de mieux comprendre les mécanismes en jeu lors de l'IGP et de proposer des améliorations concrètes pour sa réalisation.

Collaboratif, IGPrare associe dans son déroulement comme dans sa gouvernance des associations de malades (dont l'AFM-Téléthon via deux membres du groupe d'intérêt Steinert), des professionnels de santé, des chercheurs en sciences humaines et sociales, de la construction du questionnaire à la discussion des résultats et l'élaboration des

propositions.



Au total, 685 expériences d'IGP ont été rapportées, issues d'une cinquantaine de maladies rares. Au-delà des résultats riches et parfois inattendus, cette recherche a montré la pertinence et la réelle plus-value d'impliquer à chaque étape, des représentants d'associations, aux côtés de chercheurs et professionnels de santé.

Les discussions des résultats en cours suggèrent déjà diverses pistes d'amélioration concernant l'accompagnement des personnes concernées pour favoriser 1) la qualité de transmission de l'information, 2) une motivation plus éclairée des acteurs de l'IGP et 3) la préservation de relations familiales déjà mises à mal par l'irruption de la maladie. Ces résultats vous seront bien entendu présentés lors d'un prochain numéro.



Marion Mathieu,  
Chercheur à l'Université Aix-Marseille

### 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](http://www.dmscope.fr/), 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](mailto:steinert@afm-telethon.fr)



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



Groupe d'intérêt Steinert-AFM-Téléthon

<sup>1</sup> [www.igprare.fr](http://www.igprare.fr) Projet soutenu par l'Agence de la biomédecine (Appel d'offres Recherche 2020, convention 20AMP014)