

6th international
congress
of myology

myology

march 25-28 **2019**



Presidents:
Odile Boespflug-Tanguy
Francesco Muntoni

© Gériathon 2018 - DR

BORDEAUX convention centre
FRANCE

Information
Registration
Call for poster

myology2019.org



Dossier de presse

Contacts presse :

Stéphanie Bardon – Marion Delbouis – 06.45.15.95.87 / presse@afm-telethon.fr

" NOUS AVONS VÉRITABLEMENT CHANGÉ DE MONDE ! "

Laurence Tiennot-Herment, Présidente de l'AFM-Téléthon depuis 16 ans –



Il y a 60 ans, notre association naissait dans les couloirs du laboratoire du Pr Debré qui était l'un des seuls en France à travailler sur ce qu'on appelait alors les myopathies. Les familles étaient isolées, démunies face à l'impuissance de la médecine et de la recherche. Neuf d'entre elles ont alors décidé de déclarer la guerre à la maladie et de prendre en main le destin de leurs enfants. L'Association Française pour la Myopathie (nom de naissance de notre association) était née et, générations après générations, nous avons impulsé la recherche, rassemblé les compétences, fédéré les forces, construit des laboratoires, inventé un nouveau modèle partenarial entre malades, chercheurs et médecins... Nous avons combattu sans relâche avec un seul objectif : vaincre la maladie !

60 ans plus tard, nous avons véritablement changé de monde ! La prise en charge médicale a fait un bond en avant et, avec elle, la qualité et l'espérance de vie des malades. Nous pouvons compter sur un puissant mouvement de recherche international qui a porté la myologie à la pointe de l'innovation thérapeutique. Les essais cliniques se multiplient et des centaines des malades y participent à travers le monde. Et, enfin, les premiers médicaments de thérapie innovante arrivent ! Au-delà de ralentir l'évolution de la maladie, ils en inversent véritablement le cours ! **Et ce sont des enfants qui retrouvent des gestes perdus, qui peuvent s'asseoir seuls sans corset, se tenir de debout et même parfois... faire leurs premiers pas !** Nous le savons, ces toutes premières victoires ouvrent une nouvelle page de notre histoire.

Industrialisation des biothérapies innovantes, traitement de l'ensemble de la masse musculaire, accès de tous les patients aux traitements innovants, prix du médicament... les défis d'aujourd'hui ne sont pas moins complexes que ceux d'hier. Mais ils attestent d'une chose : une révolution thérapeutique majeure est en cours, et elle rayonne bien au-delà des seules maladies neuromusculaires. Dans cette nouvelle étape, nous savons que nous pouvons compter sur le soutien de la communauté mondiale de la myologie réunie durant ces 4 jours à Bordeaux !

Je forme le vœu que, durant cette édition de Myology 2019, nous puissions partager de nouvelles innovations et percées majeures qui seront autant de nouvelles victoires demain.

ZOOM SUR MYOLOGY 2019

Les Présidents du Congrès



Odile Boespflug-Tanguy,
neuropédiatre, généticienne et
chercheuse - Hôpital Robert Debré /
Inserm-Université Paris
Diderot

Francesco Muntoni,
Directeur du neuromusculaire
center de Dubowitz, Great Ormond
Street Hospital, Londres (UK)



#myology2019 en chiffres

- **7 plénières thématiques**
- **12 sessions parallèles**
- **5 symposiums industriels**
- **Plus de 60 speakers venus de 15 pays différents (France, Angleterre, États-Unis, Japon, Espagne, Russie, Brésil, Israël....)**
- **Plus de 400 posters scientifiques**
- **Près de 800 participants de 35 nationalités différentes**

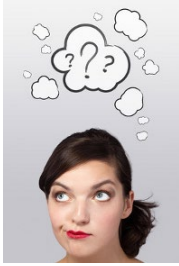
Le programme en détails : <https://www.myology2019.org/Programme->

Un congrès sous le signe des thérapeutiques



Les 25, 26, 27 et 28 mars, l'AFM-Téléthon, association de militants, malades et parents de malades, organise son 6^{ème} congrès international de myologie. L'objectif initial : permettre aux experts du domaine de partager leurs travaux pour avancer dans la connaissance des maladies neuromusculaires et faire émerger des thérapeutiques.

20 ans après le 1^{er} congrès de Myologie en 2000, force est de constater que les connaissances sur les maladies neuromusculaires ont fait un véritable bond en avant, la prise en charge médicale a considérablement évolué permettant d'améliorer la qualité et l'espérance de vie des malades, et les premières thérapies innovantes capables d'inverser le cours de la maladie arrivent. La myologie, science et médecine du muscle, est devenue le fer de lance de l'innovation thérapeutique.



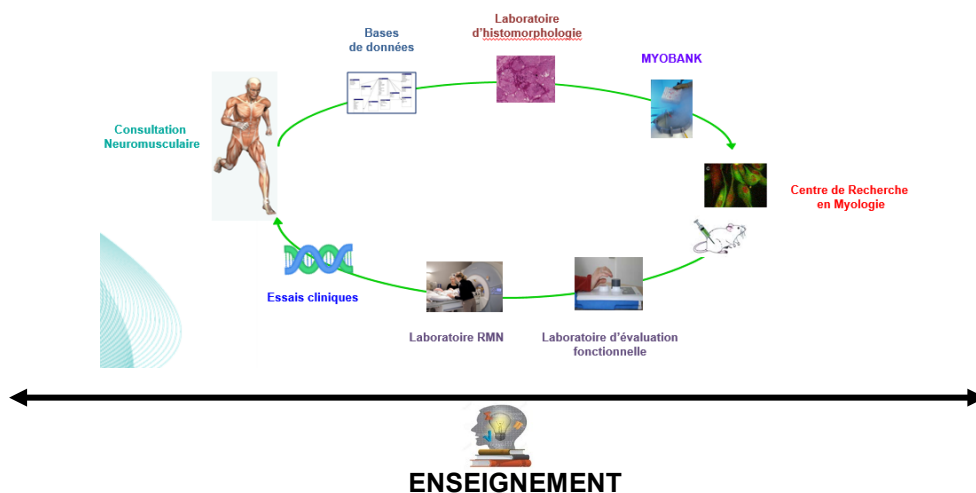
Au fait, c'est quoi la myologie ?

L'étude de la myologie (du grec ancien « muos »), est la science des muscles. Les scientifiques connaissent le muscle depuis l'antiquité mais pour autant son étude en reste limitée alors que, de fait, 100% de la population est concerné.

Le muscle en bref :

- Notre organisme en contient environ 600 différents.
- Il est indispensable à nos fonctions motrices (mouvement, marche, course, posture...) mais aussi à nos fonctions vitales (respiration, cœur)
- Il existe 3 types de muscle :
 - les muscles striés squelettiques, qui recouvrent notre squelette
 - le muscle cardiaque
 - les muscles lisses, qui recouvrent les organes creux ou nos viscères

L'AFM-Téléthon, engagée dans le combat contre les maladies neuromusculaires depuis 60 ans, impulse les connaissances et les échanges entre experts depuis la fin des années 90. Elle a, par ailleurs, créé en 1996, l'[Institut de Myologie](#), à Paris, à la Pitié Salpêtrière, pour diagnostiquer, soigner les patients et étudier le muscle malade. Ce centre d'expertise unique dans le monde favorise l'existence et la reconnaissance de la myologie en rassemblant dans un même lieu recherche fondamentale et appliquée, recherche clinique, évaluation, soins et enseignement. Huit pôles, rassemblant 250 médecins et chercheurs, sont dédiés au muscle dans tous ses états, allant du centre national de référence pour le diagnostic, la prise en charge et le suivi des maladies neuromusculaires, au centre de recherche en passant par une plateforme de recherche clinique disposant d'outils d'investigation et de mesure innovants et un centre de formation et de diffusion des connaissances sur la myologie. L'institut est centré sur le patient et regroupe diagnostic, clinique, évaluation, recherche.

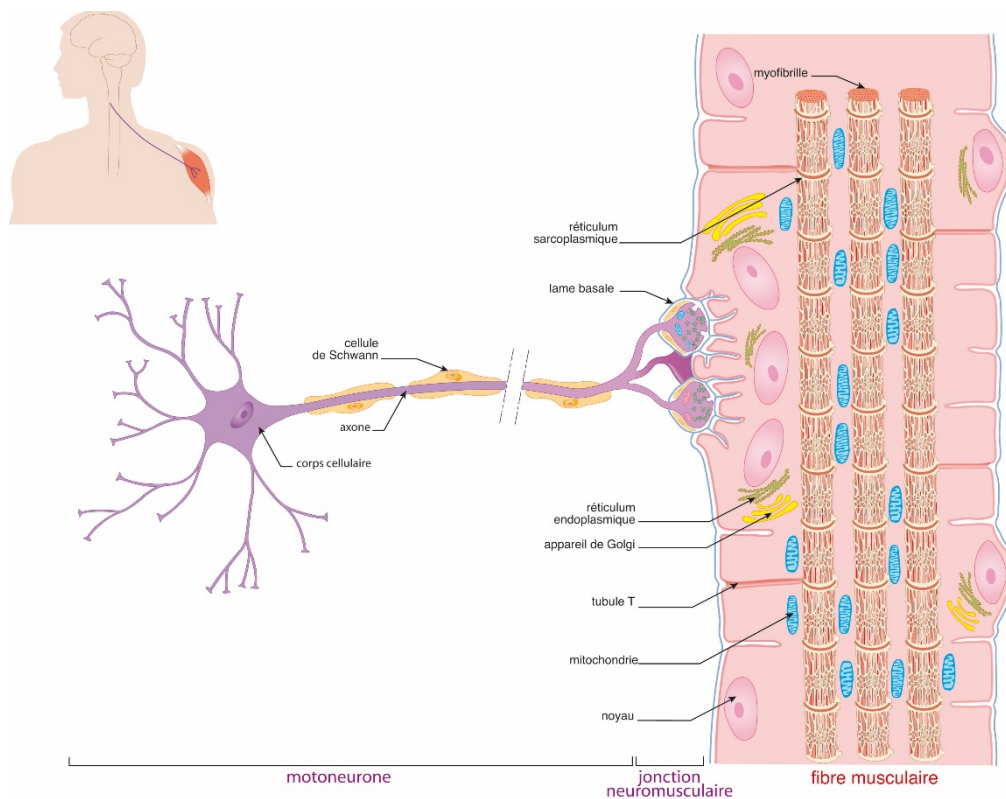


Le muscle est indispensable à la vie. Non seulement il nous permet de bouger, de respirer, de parler, mais il joue un rôle clé dans le contrôle de la température de notre corps, capte le cholestérol et le glucose du sang, et produit des hormones qui agissent à distance et influent sur tous les autres organes, y compris le cerveau ! On meurt plus rapidement lorsque nos muscles fondent. Or, les processus qui conduisent à la dégénérescence musculaire et leur régénération sont les mêmes pour le muscle malade, en croissance, sportif, vieillissant ou même en microgravité dans les vols spatiaux ! Il représente la moitié de la masse de l'organisme et 100% de la population est concernée tout au long de sa vie. Il devient donc nécessaire de reconnaître cette discipline. **Alors que la France a mis la santé et l'activité physique au cœur de Paris 2024, il est essentiel qu'elle aille encore plus loin et fasse de la myologie, un héritage pour tous.**

Les maladies neuromusculaires

Il existe plus de 400 maladies neuromusculaires différentes tant de par l'atteinte musculaire et ses conséquences sur l'organisme (orthopédiques, respiratoires, cardiaques, digestives...) que par leur origine (la majorité est d'origine génétique, certaines sont auto-immunes...).

Elles sont dues à des atteintes de l'unité motrice, l'unité de contraction d'un muscle constituée d'un motoneurone et des fibres musculaires qu'il innerve. Lors d'un mouvement, la force développée par le muscle est liée au nombre d'unités motrices qui se contractent. Plus le nombre d'unités qui se contractent simultanément est grand, plus la force développée est importante. Par exemple, il faut 3 à 6 fibres par unité motrice pour les muscles oculomoteurs, c'est-à-dire, les six muscles responsables des mouvements de l'œil dans l'orbite, alors qu'au niveau du biceps, un motoneurone innerve et active une centaine de fibres musculaires environ.

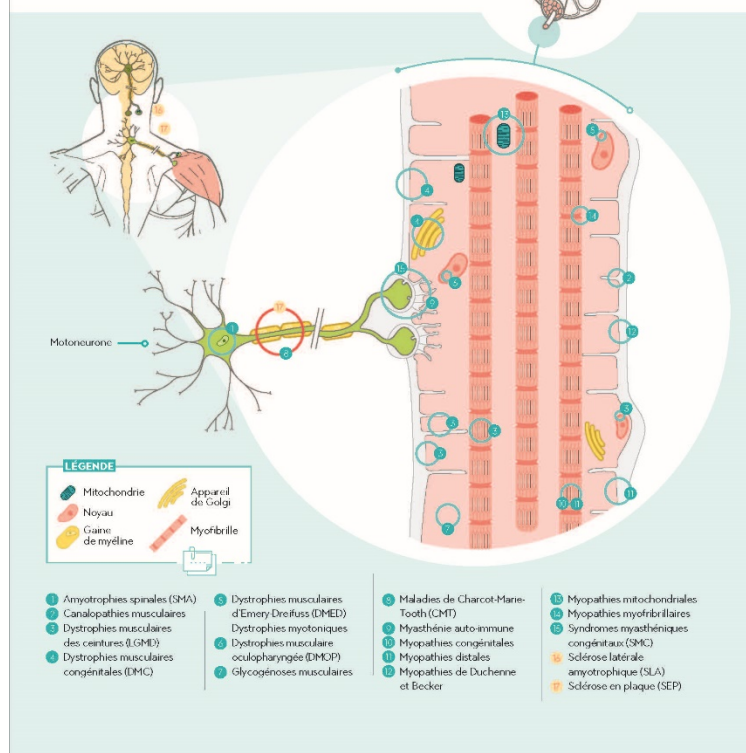


Les maladies neuromusculaires les plus fréquentes sont :

- Myopathie de Duchenne : 1 sur 3 500 naissances masculines.
- Amyotrophie spinale infantile (SMA) : 1 personne sur 50 000 naissances.
- Dystrophie myotonique de Steinert : 1 personne sur 20 000.
- Dystrophie facio-scapulo-humérale (FSH) : 1 personne sur 20 000.
- Myopathie des ceintures : 1 sur 123 000 naissances

(source Orphanet)

Maladies neuromusculaires LA LOCALISATION des principales atteintes



Au quotidien, la prise en charge médicale des malades a beaucoup évolué. Consultations pluridisciplinaires, préservation de la force musculaire notamment par la corticothérapie, prévention de l'atteinte cardiaque (cardiomyopathies) avec les bêta-bloquants, inhibiteurs d'enzyme de conversion ou technologies classiques (pace makers, défibrillateurs...), kinésithérapie, ergothérapie, compensation... la prise en charge adaptée des maladies neuromusculaires permet aux personnes concernées de vivre avec une autonomie préservée, et, dans certaines maladies comme la myopathie de Duchenne, de gagner plus de 15 ans d'espérance de vie.

Myobase : une médiathèque numérique dédiée aux maladies neuromusculaires

L'AFM-Téléthon a créé, en 1990, Myobase pour rassembler sur une même plateforme les données liées à la recherche, à la prise en charge et aux traitements dans le domaine des maladies neuromusculaires.

En accès libre, elle permet donc à tous, mais particulièrement aux malades, aux professionnels médico-sociaux et aux scientifiques, de disposer des informations à jour dans un domaine précis. Les espaces documentaires de Myobase donnent accès à une information spécifique, fiable et sourcée : ainsi, plus de 55 000 documents ont été référencés depuis 1990 (37 796 articles scientifiques, 3 380 livres, 1 485 publications AFM-Téléthon, 956 mémoires ou thèses, 282 documents multimédias et 403 liens Internet).



www.myobase.org

QUOI DE NEUF EN MYOLOGIE ?

➤ DES PREMIERS MÉDICAMENTS DISPONIBLES POUR LES MALADES

• En pharmacologie

Grâce à l'émergence des nouvelles technologies et notamment le criblage à haut-débit sur culture de cellules, le repositionnement de molécules, c'est-à-dire l'utilisation de molécules disponibles sur le marché dans d'autres indications que leur indication initiale, est l'une des voies thérapeutiques intéressantes pour les maladies rares. Anticancéreux, antidiabétiques, bronchodilatateurs... leurs principes actifs peuvent s'avérer efficaces dans certaines maladies neuromusculaires. C'est le cas par exemple du salbutamol, prescrit dans le traitement de l'asthme, et qui permet à certains malades atteints de syndrome myasthénique congénital de retrouver la marche.

La Mexilétine efficace dans les myotonies non dystrophiques

Les myotonies non dystrophiques se caractérisent par une anomalie de la contraction des muscles provoquant, en cas de crise, une raideur musculaire paralysante.

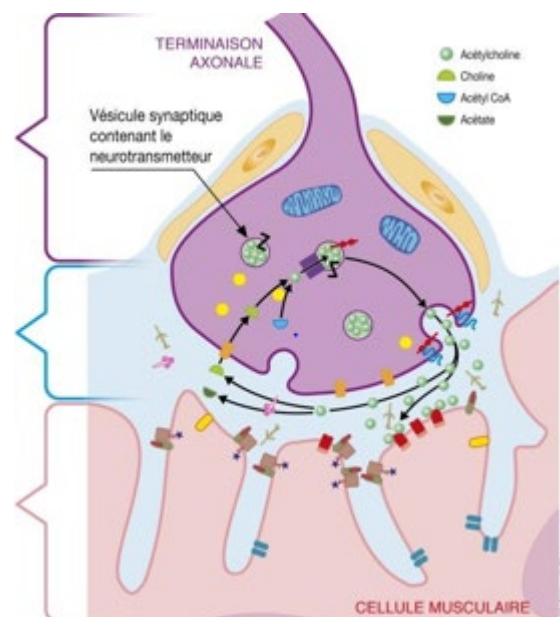
Dans le cadre d'un essai (Myomex) sur 24 patients atteints de myotonie non dystrophique, mené par Bertrand Fontaine, médecin-chercheur à l'Institut de Myologie, et Savine Vicart, médecin à l'AP-HP, la mexilétine (composé du Mexitil®, un médicament utilisé en cardiologie) apparaît comme efficace pour réduire les crises de tétanie et certains patients traités parviennent même à retrouver une vie complètement normale.

Ce médicament bénéficiait depuis 2010 d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France. Depuis fin 2018, sur la base des résultats de l'étude Myomex, il bénéficie d'une AMM européenne.

Plusieurs molécules restaurent la force dans les syndromes myasthéniques congénitaux

Les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) sont d'origine génétique et provoquent une faiblesse musculaire sévère. Ils sont héréditaires et se transmettent selon le mode autosomique dominant ou récessif.

Les SMC sont classés en fonction de la localisation de l'élément perturbé au niveau de la jonction neuromusculaire.



Les traitements actuels des syndromes myasthéniques congénitaux reposent sur les connaissances acquises concernant le fonctionnement de la jonction neuromusculaire et le déroulement de la transmission. Si ces traitements sont disponibles, leur efficacité est variable selon les formes de SMC, et même parfois selon les personnes présentant une même forme de SMC. **Dans certains cas, les patients retrouvent la marche et une activité physique proche de la normale.**

Traitement	Action	Indications
Anti-cholinestérasiques	Augmenter la quantité d'acétylcholine disponible en inhibant l'action de l'acétylcholinestérase, l'enzyme qui dégrade l'acétylcholine au niveau de la fente synaptique.	La plupart des SMC sauf : - SMC lié au déficit en acétylcholinestérase (COLQ), - SMC en laminine β 2 - SMC à Dok7 - Syndrome du canal lent
3,4-diaminopyridine (3,4-DAP)	Favoriser la libération accrue de vésicule d'acétylcholine	- SMC pré-synaptiques avec réduction de la libération de l'acétylcholine - SMC post-synaptiques (déficit en récepteurs de l'acétylcholine, en rapsyne et en MuSK) - Parfois efficace sur les SMC lié à Dok7 ou à un déficit en acétylcholinestérase
Quinidine et fluxétine	Réduire le temps d'ouverture des récepteurs de l'acétylcholine	- Syndrome du canal lent
Éphédrine	Mécanisme inconnu	- SMC lié à Dok7 - SMC synaptiques
Salbutamol	Mécanisme inconnu	- SMC lié à Dok7 ou COLQ - SMC synaptiques

Le rituximab efficace chez des patients atteints de myasthénie réfractaire.



Le rituximab, utilisé dans le traitement de certains cancers, a été testé pour traiter les myasthénies réfractaires, des maladies neuromusculaires dues à un défaut de transmission de l'influx nerveux entre le nerf et le muscle.

Cette étude a été réalisée sur une trentaine de malades et les résultats, publiés en décembre 2016, montrent que le rituximab a été efficace pour la moitié des patients. L'amélioration est significative à 6 mois de traitement et se stabilise jusqu'à 3 ans de traitement.

Les immunoglobulines efficaces dans les myasthénies et les neuropathies périphériques « dysimmunitaires » et les myosites

Les immunoglobulines (Ig) sont des anticorps produits par le système immunitaire qui circulent dans le sang, administrées pour le traitement symptomatique de certaines maladies neuromusculaires. En effet, leur rôle « immunomodulateur » s'avère très efficace dans la myasthénie, dont l'origine provient d'un dysfonctionnement du système immunitaire qui, plutôt que de protéger l'organisme contre des éléments étrangers ou des agressions extérieures, réagit contre lui-même. Depuis 2016, la Tegeline est une immunoglobuline qui a une autorisation de mise sur le marché pour le traitement des poussées liées à la myasthénie.

. QUATRE MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE DISPONIBLES OU EN COURS D'AUTORISATION

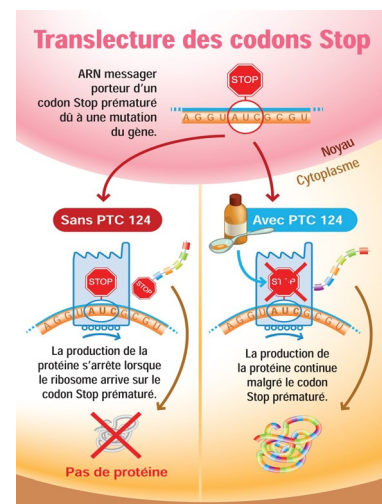
Les thérapies innovantes commencent à démontrer leur efficacité dans le traitement des maladies neuromusculaires, et notamment :

- la thérapie génique (par transfert de gène), qui consiste à injecter un gène médicament dans l'organisme pour restaurer une fonction déficiente
- la thérapie du gène qui intervient sur l'expression des gènes (saut/insertion d'exon, translecture des codons stop...)

> Ataluren : un médicament pour le traitement de la myopathie de Duchenne

L'ataluren (Translarna®) est une molécule développée par la société PTC Therapeutics qui cible les anomalies du gène DMD de type codons stop prématurés (10% des malades) pour favoriser la production de dystrophine, protéine absente dans la myopathie de Duchenne.

Ce médicament innovant a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle européenne en 2014, reconduite en janvier 2017. En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) lui a attribué un Service Médical Rendu faible et une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V). La négociation de prix est encore en cours.



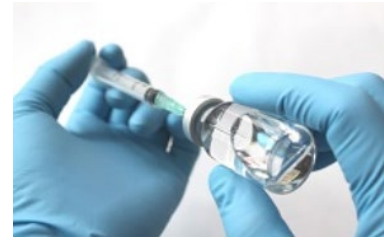
> Spinraza® : un premier médicament pour traiter l'amyotrophie spinale



Depuis décembre 2016 aux États-Unis et juin 2017 en Europe, le nusinersen (Spinraza®, Biogen) a une autorisation de mise sur le marché dans le traitement de l'amyotrophie spinale (SMA). Ce traitement à base d'oligonucléotides antisens a été développé pour augmenter la production de la protéine SMN fonctionnelle (déficiante dans la SMA) en agissant sur l'épissage du gène *SMN2*. Le bénéfice clinique est réel mais varie selon les personnes et l'âge de début du traitement. Pour être efficace, ce médicament s'administre à plusieurs reprises (quatre fois en deux mois pour la dose de charge, puis une injection tous les quatre mois par la suite) par voie intrathécale, au niveau lombaire. Il est disponible en France, dans le cadre d'un dispositif post-ATU, pour la SMA de type I, II ou III. Les négociations concernant son prix sont toujours en cours. Aujourd'hui, plus de 6 000 patients ont été traités à travers le monde.

> Zolgensma® - thérapie génique de l'amyotrophie spinale : demande d'AMM en cours aux USA, Japon et Europe

La société américaine AveXis a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché, en Europe, aux États-Unis et au Japon, pour la thérapie génique (Zolgensma/AVXS-101) pour la forme sévère (type I) de l'amyotrophie spinale. En effet, ce candidat-médicament de thérapie génique combinant un vecteur adénoviral AAV9 et le gène *SMN1* (technologie née à Généthon, le laboratoire de l'AFM-Téléthon), administré par voie intraveineuse, a mis en évidence une bonne tolérance du produit et une amélioration significative de la fonction motrice et du développement moteur. Des enfants traités très tôt (-6 mois) ont même pu faire leurs premiers pas, ce qui était totalement unimaginable auparavant. 8 essais utilisant cette approche sont en cours à travers le monde.



> Eteplirsén : une autorisation de mise sur le marché américaine pour la myopathie de Duchenne.

L'éteplirsén (ou l'Exondys 51) est un oligonucléotide antisens, un fragment d'ARN capable de modifier l'ARN messager pour rétablir une fonction déficiente, qui permet de « sauter » la mutation située sur l'exon 51 du gène *DMD* responsable de la myopathie de Duchenne dans 13% des cas. Évalué chez 12 garçons concernés, ce médicament innovant a permis de ralentir la perte de la marche et d'améliorer la fonction respiratoire.

Sur la base de ces résultats, la Food and Drug Administration (États-Unis) a donné, le 19 septembre 2016, une autorisation de mise sur le marché à l'éteplirsén. En revanche, l'EMA, l'agence européenne du médicament, reste sur la réserve compte-tenu d'une efficacité qu'elle juge insuffisante. Son Comité des médicaments à usage humain (CHMP) a demandé des données supplémentaires pour démontrer les potentiels effets bénéfiques durables de l'éteplirsén sur la marche des jeunes patients concernés.

➤ LA THÉRAPIE GÉNIQUE COMMENCE A DÉMONTRER SON EFFICACITÉ DANS LES MALADIES NEUROMUSCULAIRES

La thérapie génique consiste à injecter un gène-médicament dans un organisme avec un vecteur, un « moyen de transport » capable de franchir toutes les barrières biologiques au sein des organes et de la cellule jusqu'au noyau. Depuis les années 2000, cette thérapie innovante a fait ses preuves dans plusieurs familles de maladies rares et fréquentes mais ses résultats dans le domaine neuromusculaire sont très récents. En effet, les muscles, trop grands, trop nombreux, longtemps inaccessibles et aux réactions immunitaires complexes, sont les plus difficiles à traiter. Il a fallu notamment développer une technologie appropriée et être en capacité de fabriquer la quantité de produit nécessaire (100 fois supérieure à une thérapie génique pour la rétine par exemple) mais, désormais, les premières preuves d'efficacité de la thérapie génique pour traiter des maladies très graves du muscle sont faites.

→ DANS LA MYOPATHIE MYOTUBULAIRE



La myopathie myotubulaire se caractérise par une faiblesse musculaire extrême et une insuffisance respiratoire sévère à l'origine du décès, avant l'âge de 18 mois, de 50% des enfants atteints. Le Dr Ana Buj Bello, chercheuse à Généthon, a conçu le vecteur-médicament adapté à cette maladie et elle démontre, en collaboration avec des équipes américaines, que la thérapie génique, qui consiste à injecter par voie intraveineuse un vecteur (AAV) contenant une copie fonctionnelle du gène *MTM1* codant la myotubularine, permet l'expression à long terme de la myotubularine dans tout l'organisme et donc un renforcement musculaire significatif, la normalisation de la fonction respiratoire et une survie prolongée chez des chiens traités*. Sur la base de ces résultats, la société américaine Audentes Therapeutics a lancé, en septembre 2017, un essai clinique (ASPIRO) chez 12 enfants de moins de 5 ans, aux États-Unis et en Europe.

Aujourd'hui, les premiers résultats sont très encourageants :

- Des améliorations significatives et continues des fonctions neuromusculaires et respiratoires ont été observées chez tous les patients traités, avec des évaluations de suivi allant de 4 à 48 semaines. Lire le communiqué de presse d'Audentes [ici](#)

* Publication: [Systemic AAV8-mediated gene therapy drives whole-body correction of myotubular myopathy in dogs.](#)

FOCUS ⇨

Wednesday, March 27th · afternoon ·

14:30-16:00



Plenary lecture

AMPHIA

• Gene Therapies

Chairmen: Serge BRAUN (Evry-Courcouronnes - France), Giuseppe RONZITTI (Evry-Courcouronnes - France)

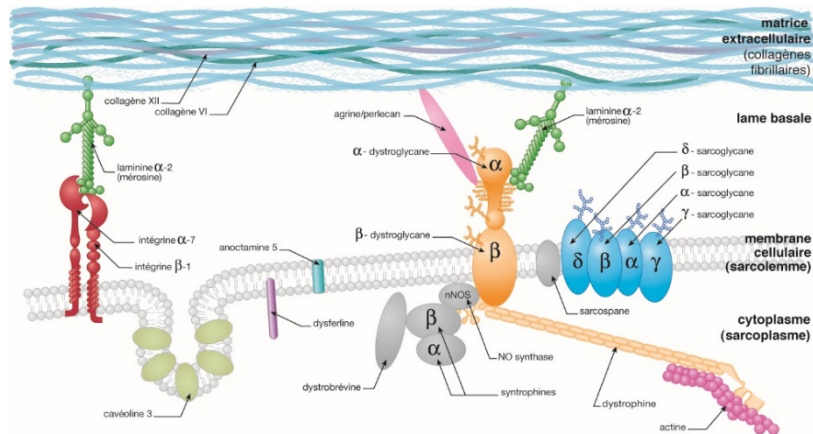
Alternative AAV-based gene therapies for dystrophinopathies
Kevin FLANIGAN (Columbus - USA)

Advancements in AAV-based gene therapy strategies for familial ALS forms
Maria-Grazia BIFERI (Paris - France)

Gene Therapy of Myotubular Myopathy
Anna BUJ-BELLO (Evry-Courcouronnes - France)

→ DANS LA MYOPATHIE DE DUCHENNE

La myopathie de Duchenne est due à une anomalie génétique dans le gène *DMD* entraînant l'absence de production de la dystrophine, une protéine essentielle au bon fonctionnement du muscle. La mutation étant liée à l'X, seuls les garçons sont atteints (sauf dans de très rares cas où la maladie peut apparaître, en cas de faiblesse de l'expression de l'autre chromosome X, chez des jeunes filles).



La dystrophine est localisée sous la membrane cellulaire (sarcolemme) de la fibre musculaire. Elle est associée à un complexe de protéines (DAG : glycoprotéines associées à la dystrophine) qui relie à travers la membrane cellulaire, l'intérieur de la fibre musculaire (actine) à l'extérieur (matrice extracellulaire). L'absence de dystrophine déstabilise cette interaction et par conséquent fragilise la membrane de la fibre musculaire. La membrane musculaire fragilisée résiste mal aux contraintes imposées lors de la contraction musculaire et la fibre musculaire est détruite, libérant des enzymes musculaires dans le sang.

4 essais de thérapie génique sont en cours :

→ Trois essais de phase I/II avec injection d'une microdystrophine, une version raccourcie du gène de la dystrophine

- Essai mené par Solid Biosciences : l'objectif principal est de vérifier la sécurité du médicament, injecté par voie intraveineuse, chez 16 enfants et adolescents atteints. Répartis en aveugle dans deux cohortes, l'une dans laquelle les enfants seront traités, l'autre non, les patients traités seront suivis pendant environ 2 ans. Les enfants du groupe témoin, sous réserve de continuer à répondre aux critères de traitement, recevront le candidat-médicament après 1 an d'étude. [Microdystrophin Gene Transfer Study in Adolescents and Children With DMD \(IGNITE DMD\)](#)

- Essai mené par Sarepta Therapeutics : injection intraveineuse chez 12 enfants atteints de myopathie de Duchenne, âgés de 3 mois à 7 ans. Les malades inclus seront séparés en deux cohortes selon leur âge et suivis pendant 3 ans.

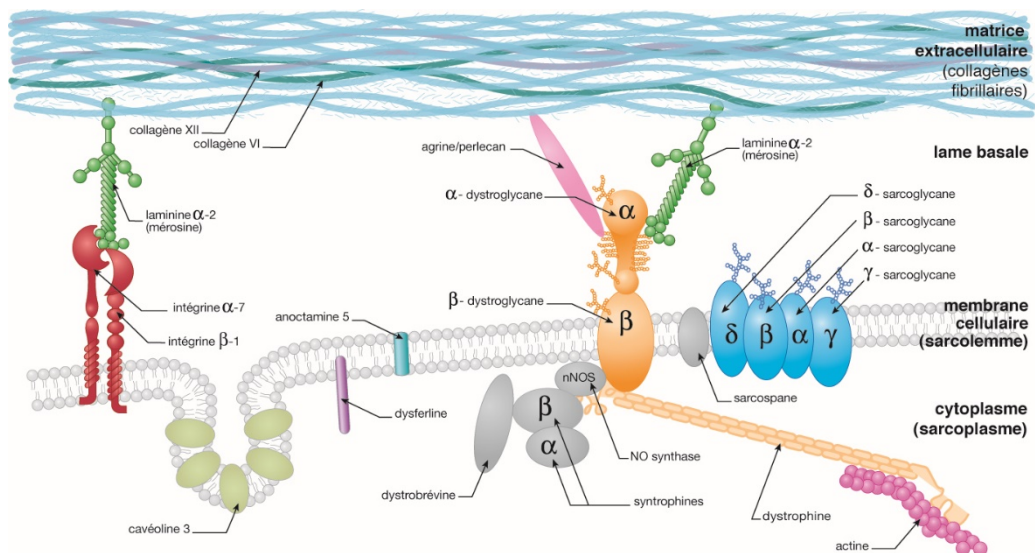
[Systemic Gene Delivery Clinical Trial for Duchenne Muscular Dystrophy](#)

- Essai mené par Pfizer : l'objectif principal est la sécurité du médicament. 12 malades séparés en deux cohortes (2x6), la deuxième devrait recevoir une dose plus importante. Les objectifs secondaires comprennent la mesure de l'expression et de la distribution de la dystrophine et l'évaluation de la force et notamment de la qualité de la fonction musculaire. [A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of PF-06939926 Gene Therapy in Duchenne Muscular Dystrophy](#)

→ Un essai, en cours au Nationwide Children's Hospital, utilise une copie du gène *GALGT2*, qui code une enzyme impliquée dans le transfert de sucre sur des molécules comme le dystroglycane (une protéine associée à la dystrophine), chez 6 malades. Le médicament est administré par perfusion intravasculaire dans chaque membre inférieur entier. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'innocuité du mode d'administration. [Gene Transfer Clinical Trial to Deliver rAAVrh74.MCK.GALGT2 for Duchenne Muscular Dystrophy](#)

→ DANS LES MYOPATHIES DES CEINTURES

Les myopathies des ceintures aussi appelées LGMD (pour *Limb Girdle Muscular Dystrophy* en anglais) constituent un ensemble de maladies musculaires, d'origine génétique, qui toucheraient environ 6 personnes sur 1 million. Plus de trente gènes identifiés sont impliqués dans l'apparition et la transmission de ces maladies. À chaque gène, correspond une forme distincte de myopathie des ceintures.



Protéines qui font le lien entre la cellule musculaire et son environnement (matrice extracellulaire).

Les **sarcoglycannes (LGMD2C, 2D, 2E et 2F)** forment un complexe situé dans la membrane des cellules musculaires, qui concourt, dans des conditions normales, à la stabilité et à la résistance mécanique de la membrane de la cellule lors des contractions du muscle. L'absence de sucres à la surface de l'**alpha-dystroglycane (LGMD2I, 2K, 2M et 2N)** rompt son lien aux protéines de la matrice extracellulaire fragilisant la membrane de la fibre musculaire. La **dysferline (LGMD2B)** et l'**anoctamine 5 (LGMD2L)** sont impliquées dans la réparation de la membrane de la fibre musculaire. La **cavéoline 3 (LGMD1C)** jouerait un rôle clé dans la fusion des myoblastes en myotubes lors du processus de maturation des fibres musculaires.

Des essais de thérapie génique en cours dans trois formes de myopathies des ceintures :

→ Essai de phase I dans la dysferlinopathie

Cette forme, particulièrement fréquente dans les populations issues du Maghreb, Moyen-Orient et Inde, notamment, est due à des anomalies dans le gène *DYSF*, codant la dysferline. L'essai clinique, mené par Jerry R. Mendell au Nationwide Children's Hospital (USA), dont l'objectif est de démontrer la sécurité du produit, consiste à injecter un gène-médicament dans le muscle extenseur digitorum brevis (EDB) chez 6 patients minimum présentant une carence en dysferline. Actuellement, 2 patients ont été traités. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01976091>

→ Essai de phase I/II dans l'alpha-sarcoglycanopathie

L'alpha-sarcoglycanopathie (ou LGMD 2D) est plus fréquente dans les familles d'origine caucasienne. L'essai clinique de thérapie génique, mené par Sarepta Therapeutics, inclut 12 malades ambulants et non-ambulants, traités en trois cohortes. Le candidat médicament est administré par perfusion dans les jambes, avec une escalade de doses en fonction des cohortes.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03375164?term=03375164&rank=1>

Essai de phase I/II dans la dystrophie musculaire des ceintures autosomique récessive (gène de la β -sarcoglycane).

Cette myopathie des ceintures est due à des anomalies dans le gène FKRP, localisé sur le chromosome 19 et codant la protéine FKRP, en partie responsable de la stabilité et la résistance du tissu musculaire. L'essai clinique, également mené par Sarepta Therapeutics, consiste à injecter une dose unique d'une copie saine du gène de la β -sarcoglycane chez 9 patients concernés. 6 d'entre eux reçoivent le candidat-médicament tandis que 3 sont sous placebo, puis traités à la fin de l'étude.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03375164?term=03375164&rank=1>

ET DEMAIN ?

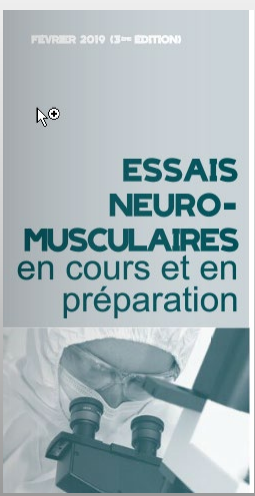
Des essais de thérapie génique sont en préparation pour d'autres maladies neuromusculaires et notamment dans la maladie de Pompe, dans d'autres myopathies des ceintures (calpainopathies), dystrophie musculaire oculopharyngée, sclérose latérale amyotrophique...

De nouvelles molécules antisens sont développées pour sauter d'autres exons et s'adresser à de nouvelles franges de la population des malades Duchenne. Parallèlement, de nouvelles chimies sont explorées en vue d'une seconde génération de molécules antisens plus efficaces et plus simples d'administration.

Le principe de la modulation des gènes par les molécules antisens s'étend désormais à de très nombreuses maladies neuromusculaires (dystrophie myotonique de Steinert, FSHD) et non neuromusculaires et maladies fréquentes (maladies neurodégénératives, infectieuses, cardiovasculaires, cancer).

Aujourd'hui, 175 essais cliniques sont en cours dans les maladies neuromusculaires à travers le monde dont 57 dans le domaine des thérapies innovantes et 118 avec la pharmacologie classique*.

Découvrir [ici](#) le détail des essais cliniques et études dans les principales maladies neuromusculaires.



FEVRIER 2019 (3^e EDITION)

ESSAIS NEUROMUSCULAIRES
en cours et en préparation

Nom de la maladie	Biothérapies innovantes (thérapie génique, thérapie cellulaire) - Thérapies du gène	Pharmacothérapies (hors pharmacogénétique)	Études observationnelles	Autres types de thérapies
Dystrophie musculaire de Duchenne				
Dystrophie musculaire de Duchenne ORPHA 88896 - OMIM 310200	Ataluren (Translarna) (États-Unis) [NCT02649827] Ataluren (Translarna) : sécurité à long terme (États-Unis) [NCT01247202] Ataluren (Translarna) : sécurité à long terme (France, Allemagne, Belgique, Espagne, Italie, Suède, Royaume-Uni, Israël, Australie, Canada) [NCT01557400] Ataluren (Translarna) : sécurité à long terme (Argentine, Australie, Brésil, Bulgarie, Canada, Chili, Chine, États-Unis, Inde, Japon, République coréenne, Malaisie, Mexique, Pologne, Russie, Taïwan, Turquie) [NCT01179531] Ataluren (Translarna) : suivi sur 5 ans (PTC PASS) (France, Allemagne, Autriche, Israël, Suède) [NCT02369731] Ataluren (Translarna) : mesure de la dystrophine chez 6 patients traités depuis plus de 9 mois (États-Unis) [NCT01796637] CAP-1002 (Essai HOPE 2) : cellules souches dérivées de la cardiomyopathie (États-Unis) [NCT03406780] Cellules souches mésenchymateuses de cordons ombilicaux (États-Unis) [NCT02258444] Cellules souches autologues dérivées de la moelle osseuse (États-Unis) [NCT03067831] Eteplirsen : saut d'exon 51 (États-Unis) [NCT01540492] Eteplirsen : saut d'exon 51 - PROMOV (États-Unis) [NCT02555552] Eteplirsen : saut d'exon 51 (États-Unis) [NCT02403079] Eteplirsen : saut d'exon 51 chez les petits (6 mois à 2 ans) (France, Belgique, Italie, Allemagne, Royaume-Uni) [NCT03218995]	RO7239561 (BMS-986089) (États-Unis, Canada) [NCT02515669] RO7239561 (BMS-986089) (France, États-Unis, Allemagne, Argentine, Australie, Belgique, Canada, Espagne, Italie, Japon, Pays-Bas, Suède, Royaume-Uni) [NCT02095669] CAT-1004 (edasilonoxent) (Essai MoveDMD) (États-Unis) [NCT02433216] Edasilonoxent (PolarisDMD) (États-Unis) [NCT01705985] Corticoides (prednisone-déflazacort) : déterminer le protocole optimal (États-Unis, Canada, Allemagne, Italie, Royaume-Uni) [NCT01603467] CZDL44H2337 (acide zolédronique) pour traiter l'ostéoporose post-corticostéroïde (Afrique du Sud, Australie, Canada, Turquie, Royaume-Uni) [NCT01192209] Defflazacort (États-Unis) pharmacovigilance [NCT02582411] Spironolactone versus prednisolone (États-Unis) [NCT01772139] DS-5141b (Japon) [NCT02667483] Epigallocatechin-gallate : polyphénol dans le thé vert (Allemagne) [NCT01182767] Ezutromid ou SMTC1100 (États-Unis, Royaume-Uni) [NCT02688862] FG-3019 (Gammaglobuline) : anticorps monoclonal contre le facteur de croissance du tissu conjonctif (États-Unis) [NCT02666136] Hilgrastim : facteur stimulant les colonies de granulocytes (Pologne) [NCT02814110]	Analyse moléculaire de patients neuromusculaires (NCT03901041) Base de données Duchenne Connect (États-Unis) [NCT02097558] Biomarqueurs d'IRM cardiaque et corrélations génotype-phénotype (États-Unis) [NCT02684650] Biomarqueur sérique basé sur spectrométrie de masse (BioDuchenne) (Allemagne) [NCT02994030] Étude observationnelle arythmies cardiaques (États-Unis) [NCT02413450] Évaluation cardio-pulmonaire par IRM (États-Unis) [NCT02193999] Évaluation des mARN de muscle comme biomarqueur (biodystrophie) (France) [NCT02510962] Évaluation de la force musculaire en unité de soins intensifs (Suisse) [NCT02735384] Fonction cardiaque chez femmes transmetriques (États-Unis) [NCT02972580] Histoire naturelle et caractéristiques cardiaques -DMD-45 (France) [NCT01441151] Histoire naturelle (Duchenne DMD) (France, Pays-Bas, Royaume-Uni) [NCT02780492] Histoire naturelle par tronc de fémur (Chine) [NCT02160029] IRM et biomarqueurs pour la dystrophie musculaire (États-Unis) [NCT01454678] Étude MARCHÉ-DMD : modifications biomécaniques et morphologiques chez les enfants non-marchants (France) [NCT02472959] Relation entre déficience et qualité de vie (États-Unis, Argentine, Australie, Canada, Inde, Israël, Italie, Suède) [NCT00458832]	Débit de toux et clairance de la toux (États-Unis) [NCT02034505] Entraînement musculaire (États-Unis) [NCT02421523] Peur de tomber et performances physiques (Turquie) [NCT03075330] Système d'assistance pour les fonctions du bras (États-Unis) (Israël) [NCT01312741] Utilisation de support dynamique de bras pour les activités de la vie quotidienne (JACO Wires) (États-Unis) [NCT03331788] Faisabilité et efficacité de l'entraînement avec outils de réalité virtuelle (toutes MNM) (Turquie) [NCT03689660] Prévention de la scoliose par orthèse de maintien des lombaires (Corée) [NCT03611244]

L'AFM-Téléthon soutient 36 essais cliniques et dont 17 concernent des maladies neuromusculaires.

* (source Clinical Trials)

. DES INNOVATIONS DE RUPTURE PROMETTEUSES

Le congrès Myology2019 sera aussi l'occasion de faire le point sur nouvelles stratégies destinées à augmenter la masse musculaire, nécessaire à contrecarrer les effets de la maladie ou du vieillissement, et basées sur les dernières connaissances des mécanismes moléculaires impliqués.

Seront aussi présentés les stratégies d'édition du génome par ciseaux moléculaires (technologie CRISPR) dans des maladies neuromusculaires telles que la myopathie de Duchenne ou la dystrophie myotonique de Steinert.

Les résultats cliniques les plus récents de nouvelles molécules de pharmacogénomique comme le Risdiplam, appliqué à l'amyotrophie spinale infantile (SMA) et disponible par voie orale, seront également exposés.

Enfin, Myology2019 le point sur des stratégies pharmacologiques innovantes capables de favoriser la régénération cardiaque et dont on imagine aisément qu'elles ne seront pas réservées aux seules maladies neuromusculaires.



Un "piège a ADN" pour traiter la dystrophie musculaire facioscapulo-humérale (FSH)

La dystrophie musculaire facioscapulo-humérale (FSHD) est l'une des dystrophies musculaires les plus courantes. Son nom vient du fait qu'elle touche principalement les muscles du visage (facio), des épaules (scapulo) et des bras (humérale). Elle est liée notamment à une modification de la structure d'une petite région compacte du chromosome 4, appelée D4Z4.

Cet endroit normalement inaccessible dans les cellules est, dans le cas de la FSH, décompactée, "dénudant" alors le gène DUX4 qui s'exprime de façon anarchique. Julie Dumonceaux et son équipe travaillent sur une approche originale pour maîtriser l'expression de ce gène.

FOCUS ⇨

Thursday, March 28th · afternoon ·

14:00-15:30

Parallel symposia

• Metabolic Myopathies

Chairman: Pascal LAFORET (Paris - France)

Investigational liver gene transfer for secreted GAA in the treatment of Pompe disease

Federico MINGOZZI (Evry-Courcouronnes - France)

Exercise training and pathophysiology of exercise in metabolic myopathies

John VISSING (Copenhagen - Denmark)

Thymidine Kinase 2 Deficiency: review of 16 Spanish patients with a late onset form

Carmen PARADAS (Antequera - Spain)

[AMPHI A](#)

• Innovative Therapies

Chairman: Shahram ATTARIAN (Marseille - France)

A decoy trapping DUX4 for the treatment of FacioScapulo-Humeral Muscular Dystrophy

Julie DUMONCEAUX (London - UK)

CRISPR/Cas9 genome editing to generate new zebrafish models of centronuclear myopathy

Éléonore DUPUIS (Brussels - Belgium)

TcDNA-ASO-mediated exon skipping approach for brain dystrophins restoration and compensation of cognitive/behavioral deficits in mouse models of DMD

Faouzi ZARROUKI (Montigny-le Bretonneux - France)

Gene Therapy For Peripheral Neuropathy CMT1A

Nicolas TRICAUD (Montpellier - France)

[AMPHI B](#)

PRIX, PRODUCTION, RÉGLEMENTATION, DES (R)ÉVOLUTIONS INDISPENSABLES POUR GARANTIR L'ACCÈS DES MALADES AUX TRAITEMENTS

Les premiers médicaments issus de la chimiothèque classique ou des biothérapies innovantes permettent aux malades de vivre mieux au quotidien ou, dans le meilleur des cas, de retrouver une vie normale. Mais, paradoxalement, accéder à ces médicaments n'est pas toujours simple, souvent pour des raisons structurelles :

1) **Le prix du médicament innovant.** Les niveaux de revendication de prix s'envolent : 700 000 dollars pour le Spinraza®, « valorisation » à 4 millions de dollars pour le futur Zolgensma®... Aujourd'hui, le prix d'un médicament est négocié en fonction de l'estimation de sa « valeur », c'est-à-dire des bénéfices qu'il apporte aux malades et à la collectivité, et non en fonction de ce qu'il coûte à l'industriel (recherche, développement, production, commercialisation et rémunération raisonnable du risque pris). Ces estimations reposent sur des calculs complexes, des hypothèses discutables et des modèles médico-économiques dont la pertinence reste à prouver. Elles prennent notamment pour référence des prix obtenus ou négociés pour d'autres médicaments à des niveaux parfois abusivement élevés. Depuis plusieurs années maintenant, l'AFM-Téléthon alerte les pouvoirs publics et demande un changement de paradigme dans la fixation des prix des médicaments innovants.

2) **Amélioration des technologies de la bioproduction**

Un médicament de thérapie génique est très complexe à produire et la quantité de produit nécessaire varie en fonction des pathologies à traiter. Avec les technologies actuelles, même si elles ont déjà beaucoup évolué, les coûts de production de ces biomédicaments sont très élevés. En effet, la production d'un lot clinique pour la myopathie de Duchenne nécessite plus de trois mois et représente plusieurs centaines de milliers d'euros. Il est donc indispensable de réaliser un saut technologique pour multiplier au moins par 100 le rendement de production et, de fait, en réduire le coût.



➤ Nous alertons sans relâche sur la nécessité de construire, en France, une filière efficace des biothérapies innovantes, allant du développement à la commercialisation de ces biomédicaments, en passant par la bioproduction, condition sine qua non pour garantir notre indépendance nationale dans ce domaine et permettre la mise sur le marché de ces médicaments de nouvelle génération à un prix maîtrisé.

3) **Les ruptures d'approvisionnement.** Les immunoglobulines humaines sont prescrites dans un nombre croissant de maladies et les laboratoires qui les produisent sont rares. Cette conjonction aboutit vite à des situations où la quantité de produit disponible est insuffisante pour couvrir l'ensemble des prescriptions. Pour faire face aux ruptures d'approvisionnement subies depuis deux ans, l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) a dû prioriser 27 indications dans lesquelles on retrouve des maladies neuromusculaires comme la myasthénie auto-immune, la dermatomyosite, la polymyosite et la myosite à inclusions. L'ANSM publie chaque mois, sur son site internet, le niveau des approvisionnements de tous les médicaments dérivés du sang.

L'urgence de l'élargissement du dépistage néonatal.

Si la France était pionnière dans les années 70, aujourd'hui elle accuse un retard certain dans le domaine du dépistage néonatal. En effet, à ce jour, seules 5 maladies sont dépistées chez les nouveaux-nés (phénylcétonurie, hypothyroïdie congénitale, hyperplasie congénitale des surrénales, drépanocytose et mucoviscidose) alors que dans certains pays voisins, plus de 15 maladies sont dépistées.

Avec l'émergence des thérapies innovantes, efficaces pour certaines maladies neuromusculaires, il est plus que jamais indispensable d'étendre le dépistage des maladies génétiques au-delà des seules maladies à expression néonatale. Il faut prendre en compte, voire même anticiper, le progrès thérapeutique et donner les meilleures chances aux nouveau-nés potentiellement concernés.



Un exemple, avec l'amyotrophie spinale :

- Un traitement est disponible (Spinraza®) et une demande d'autorisation de mise sur le marché est en cours pour un médicament de thérapie génique. Les résultats démontrent que plus le traitement est précoce (voire pré-symptomatique), meilleure est l'efficacité

La révision des lois de bioéthiques prévue cette année doit être l'occasion, enfin, d'ouvrir le dépistage néonatal à de nouvelles maladies.

AFM-TÉLÉTHON, UNE STRATÉGIE POUR GUÉRIR

L'AFM-Téléthon vient de célébrer ses 60 ans. Six décennies de combat sans relâche mené contre la maladie par des générations de malades et parents de malades mobilisés par un objectif : guérir. Six décennies de conquêtes marquées aujourd'hui par la multiplication des essais à travers le monde et par l'arrivée des premiers médicaments de thérapie innovante. L'impossible devient possible !



Avec ce tournant majeur qui concrétise des années de recherche impulsées par l'AFM-Téléthon, c'est plus déterminé que jamais que nous abordons cette nouvelle ère et ses défis, en continuant à privilégier l'audace et l'innovation, l'efficacité thérapeutique et l'accès au médicament à un prix juste et maîtrisé.

Pour accélérer la mise au point des thérapies innovantes, l'AFM-Téléthon s'est dotée d'une force de frappe unique :

↪ **3 laboratoires à la pointe des thérapies innovantes**, regroupés au sein de l'Institut des Biothérapies des Maladies Rares :

- **I'Institut de Myologie** dédié au muscle et à ses maladies, avec notamment I-Motion, sa plateforme d'essais cliniques pédiatriques
- **Généthon** dédié à la thérapie génique des maladies rares
- **I-Stem** dédié à la recherche sur les cellules souches et leurs applications thérapeutiques

↪ environ **250 programmes de recherche et jeunes chercheurs financés** chaque année

↪ un soutien à plus de **35 essais cliniques en cours ou en préparation*** pour des maladies du muscle, de la vision, du cerveau, du cœur, de la peau, du foie, du sang...

↪ un **fonds d'amorçage « biothérapies innovantes et maladies rares »** créé avec Bpifrance qui a apporté son soutien à la création de 7 sociétés de biotechnologies : GenSight, Adverum Biotechnologies, Step Pharma, Sparing Vision, GMP-Orphan, Dynacure et Ribogenics.

↪ **Yposkesi, une plateforme industrielle créée avec Bpifrance** et dédiée au développement et à la production de médicaments de thérapie innovante

Dans le cadre de sa stratégie pour « Guérir », l'AFM-Téléthon s'appuie sur un conseil scientifique composé de 84 scientifiques, médecins et experts internationaux et un réseau mondial de 6 000 experts. Le conseil scientifique est présidé par le Pr Odile Boespflug-Tanguy, généticienne, directrice de recherche Inserm et Chef du service de neuropédiatrie (hôpital Robert Debré, Paris)

MÉDICAMENTS, en développement ou mis sur le marché avec le soutien de l'AFM-Téléthon

MALADIES	TYPE DE THÉRAPIE	PRODUIT	PHASE
Amyotrophie spinale proximale liée au gène <i>SMN1</i>	P	Olésoxime	Phase II terminée*
	TG	AAV-SMN	Dév. préclinique
Dystrophie musculaire de Duchenne	P	Nebivolol	Phase III
	P	Riméporide	Phase Ib terminée
	TG	Oligonucléotides antisens morpholinos (sauts d'exon 53 et 45)	Phase III*
	TG	AAV-microdystrophine	Dév. préclinique
Dystrophie musculaire des ceintures de type 2A (LGMD2A) ou Calpainopathie	TG	AAV-CAPN3	Dév. préclinique
Dystrophie musculaire des ceintures de type 2C (LGMD2C) ou Gamma-sarcoglycanopathie	TG	AAV-SGCG	Dév. préclinique
Dystrophie musculaire des ceintures de type 2I (LGMD2I)	TG	AAV-FKRP	Dév. préclinique
Dystrophie musculaire oculopharyngée (DMOP)	TC	Myoblastes	Phase II
Dystrophie myotonique de Steinert	P	Metformine	Phase II terminée
Maladie de Charcot-Marie-Tooth	P	PXT3003	Phase III*
	P	IFB-088	Phase I
Myopathie myotubulaire	TG	AAV-MTM	Phase I/II*
Myosite à inclusions	P	Rapamycine	Phase IIb terminée
Myotonies non dystrophiques	P	Méxilétine	Phase III terminée
Sclérose latérale amyotrophique liée au gène <i>SOD1</i>	TG	AAV-SOD1	Dév. préclinique

MALADIES NEUROMUSCULAIRES

L'AFM-Téléthon a soutenu et soutient 11 bases de données de recherche qui collectent les données médicales de près de 16 500 de personnes atteintes de maladie neuro-musculaire.

Anémie de Fanconi	TG	Cellules hématopoïétiques + LV-FANCA	Phase I/II*		
Ataxie de Friedreich	TG	AAV-FXN	Dév. préclinique		
Déficits immunitaires		Déficit en Artemis	TG	Cellules hématopoïétiques + LV-Artemis	Dév. préclinique
		Déficit immunitaire combiné sévère lié à l'X	TG	Cellules hématopoïétiques + LV-XSCID	Phase I/II*
		Déficit en adénosine désaminase	TG	Strimvelis	AMM Europe*
		Granulomatose chronique	TG	Cellules hématopoïétiques + LV-CGD	Phase I/II
		Syndrome de Wiskott-Aldrich	TG	Cellules hématopoïétiques + LV-WAS	Phase I/II
Épidermolyse bulleuse jonctionnelle	TG	Cellules souches embryonnaires modifiées génétiquement	Étude pilote*		
Infarctus du myocarde	TC	Cellules souches embryonnaires	Phase I/II		
Lupus érythémateux disséminé	TC	Cellules souches mésenchymateuses	Dév. préclinique		
Maladie de Crigler-Najjar	TG	AAV-UGT1A1	Phase I/II		
Maladie de Huntington	TC	Cellules souches embryonnaires	Dév. préclinique		
Maladie de Sanfilippo (MPS III b)	TG	AAV-NaGlu	Extension de la phase I/II		
Pathologies de la rétine		Neuropathie optique de Leber	TG	AAV-ND4	Phase III*
		Rétinites pigmentaires	TC	Cellules souches embryonnaires	Phase I/II
			TG	AAV-RdCVF	Dév. préclinique
Sclérose en plaques	TC	Lymphocytes T cytotoxiques	Phase I		
Syndrôme de Phelan-McDermid (forme rare d'autisme génétique)	P	Lithium	Étude pilote		
Ulcères cutanés de la drépanocytose	TC	Cellules souches embryonnaires	Dév. préclinique		

TG Thérapie du gène TC Thérapie cellulaire P Pharmacologie

* Financement AFM-Téléthon du développement préclinique ou de phases cliniques précédentes.



FEVRIER 2019