

Communiqué de presse
30 août 2018

Résultats d'un essai clinique de phase II

La metformine améliore la motricité de patients atteints de dystrophie myotonique de Steinert, la maladie neuromusculaire la plus fréquente de l'adulte

Des chercheurs Inserm au sein d'I-Stem, l'Institut des cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques, annoncent des résultats encourageants de la metformine, un antidiabétique connu, pour le traitement symptomatique de la dystrophie myotonique de Steinert. En effet, un essai de phase II réalisé chez 40 malades, à l'hôpital Henri-Mondor AP-HP, montre que, après 48 semaines de traitement à la plus forte dose, les patients traités avec la metformine (contre placebo) gagnent en motricité et retrouvent une démarche plus stable. Les résultats de cet essai, financé à hauteur d'1,5 million d'euros par l'AFM-Téléthon, sont publiés ce jour dans la revue *Brain*.

La dystrophie myotonique de Steinert (DM1) est la plus fréquente des dystrophies musculaires de l'adulte. D'origine génétique, sa prévalence est estimée à 1/8.000, soit environ 7 à 8000 malades en France. Elle affecte les muscles, qui s'affaiblissent (dystrophie) et ont du mal à se relâcher après contraction (myotonie) ce qui désorganise les mouvements (marche instable par exemple). Elle atteint également d'autres organes (cœur et appareil respiratoire, appareil digestif, système endocrinien et système nerveux). A ce jour, cette dystrophie musculaire ne bénéficie d'aucun traitement curatif.

Les résultats publiés dans *Brain* sont le fruit d'une recherche menée depuis plusieurs années au sein d'I-Stem. En effet, grâce au développement de modèles cellulaires à partir de cellules souches pluripotentes, l'équipe de Cécile Martinat a, en 2011, identifié des mécanismes nouveaux à l'origine de la dystrophie myotonique de Steinert ([Cell Stem Cell - 31 mars 2011](#)). En 2015, Sandrine Baghdoyan, ingénieure de recherche à I-Stem, parvient à corriger certains défauts d'épissage dans des cellules souches embryonnaires et dans des myoblastes provenant de personnes atteintes de DM1 grâce à la metformine, une molécule anti-diabétique bien connue et identifiée comme efficace dans cette nouvelle indication grâce au criblage à haut-débit. ([Mol. Therapy - 3 nov 2015](#)).

Forts de ces résultats, I-Stem a lancé un essai clinique monocentrique de phase II, en double aveugle, randomisé contrôlé, chez 40 patients, en collaboration avec des équipes de l'Hôpital Henri Mondor AP-HP, celle du Dr Guillaume Bassez du centre de référence maladies neuromusculaires Ile-de-France, et celle du Centre d'Investigation Clinique coordonné par le Pr Philippe Le Corvoisier. Dans cette étude contre placebo, la metformine a été administrée trois fois par jour, par voie orale, avec une période d'augmentation de la dose sur 4 semaines (jusqu'à 3 g/jour), suivie de 48 semaines à la dose maximale. **L'évaluation de l'efficacité du traitement était notamment fondée sur le test de « 6 minutes de marche ». A la fin de l'étude, soit après un an de traitement, les patients ayant reçu la metformine gagnent une distance moyenne de marche de près de 33 mètres sur les performances initiales alors que le groupe ayant reçu le placebo reste stable (gain moyen de 3 mètres).** Cette motricité, analysée finement grâce à l'outil *Locometryx* développé par le laboratoire de physiologie et d'évaluation neuromusculaire de Jean-Yves Hogrel à l'Institut de Myologie au sein de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière AP-HP, est étroitement liée au fait que la metformine améliore la posture globale des patients qui, de fait, passent d'une marche instable « élargie », avant traitement, à une démarche droite, plus rapide et donc plus performante ».

Ces résultats démontrent, pour la première fois, l'efficacité d'un traitement pharmacologique sur la motricité dans la dystrophie myotonique de Steinert et, à notre connaissance, l'efficacité thérapeutique d'une molécule identifiée sur la base de la modélisation d'une pathologie avec des cellules souches pluripotentes.

Publication : [Improved mobility with Metformin in patients with myotonic dystrophy type 1: a randomized controlled trial](#)

Guillaume Bassez^{1,2,3}, Etienne Audureau⁴, Jean-Yves Hogrel³, Raphaëlle Arrouasse⁵, Sandrine Baghdoyan^{6,7}, Hamza Bhugalo⁵, Marie-Laurence Gourlay-Chu⁸, Philippe Le Corvoisier⁵, Marc Peschanski^{6,7,9*}

Affiliations: 1. Centre de Référence Neuromusculaire Nord-Est-Ile de France, AP-HP, CHU Henri-Mondor Créteil 94010 France ; 2. Sorbonne Université INSERM UMRS 974, AP-HP, Pitié-Salpêtrière Hospital, 75013 Paris France ; 3. Institut de Myologie, CHU Pitié-Salpêtrière Paris 75013 France ; 4. Public Health Department, AP-HP, Henri-Mondor Hospital; DHU A-TVb, IMRB-EA 7376 CEpiA UPEC Créteil 94010 France ; 5. INSERM CIC1430, AP-HP, CHU Henri-Mondor Créteil 94010 France ; 6. INSERM U861, I-Stem, Corbeil-Essonnes 91100 France ; 7. UEVE U861, I-Stem, Corbeil-Essonnes 91100 France ; 8. Institut des Biothérapies, Evry 91000 France ; 9. CECS, I-Stem, Corbeil-Essonnes 91100 France

A propos d'I-Stem

Créé en 2005 par l'AFM-Téléthon et l'Inserm, I-Stem est un centre de recherche et développement de référence internationale dédié à l'élaboration de traitements innovants en utilisant des cellules souches pluripotentes (ES et IPS) pour les maladies rares d'origine génétique. Composé de 67 collaborateurs, son objectif est d'utiliser ces cellules en tant qu'outils pour comprendre les maladies génétiques ou comme "médicaments", dans le cadre de programme de thérapie cellulaire ou de programme de criblage à haut-débit. Aujourd'hui, 3 essais cliniques sont en préparation.

A propos de l'AFM-Téléthon - www.afm-telethon.fr

L'AFM-Téléthon est une association de malades et de parents de malades engagés dans le combat contre la maladie. Grâce aux dons du Téléthon (89.2 millions d'euros en 2017), elle est devenue un acteur majeur de la recherche biomédicale pour les maladies rares en France et dans le monde. Elle soutient aujourd'hui des essais cliniques concernant des maladies génétiques de la vue, du sang, du cerveau, du système immunitaire, du muscle. À travers ses laboratoires, c'est également une association atypique en capacité de concevoir, produire et tester ses propres médicaments de thérapie innovante. **Numéro accueil familles 0800 35 36 37 (numéro vert)**

A propos de l'Inserm

Créé en 1964, l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) est un établissement public à caractère scientifique et technologique, placé sous la double tutelle du Ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche et du ministère des Affaires sociales, de la Santé. L'Inserm est le seul organisme public français dédié à la recherche biologique, médicale et à la santé humaine avec près de 15000 chercheurs, ingénieurs, techniciens, hospitalo-universitaires, post-doctorants et quelque 300 laboratoires. Ses chercheurs ont pour vocation l'étude de toutes les maladies, des plus fréquentes aux plus rares. L'Inserm est membre fondateur d'Aviesan*, l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé créée en 2009.

* *Autres membres fondateurs d'Aviesan : CEA, CNRS, CHRU, CPU, INRA, INRIA, Inserm, Institut Pasteur, IRD*

[Accéder à la salle de presse](#)

[Suivre l'Inserm sur Twitter : @Inserm](#)

À propos de l'AP-HP :

L'AP-HP est un centre hospitalier universitaire à dimension européenne mondialement reconnu. Ses 39 hôpitaux accueillent chaque année 10 millions de personnes malades : en consultation, en urgence, lors d'hospitalisations programmées ou en hospitalisation à domicile. Elle assure un service public de santé pour tous, 24h/24, et c'est pour elle à la fois un devoir et une fierté. L'AP-HP est le premier employeur d'Ile de-France : 100 000 personnes – médecins, chercheurs, paramédicaux, personnels administratifs et ouvriers – y travaillent. <http://www.aphp.fr>

Contacts presse :

Stéphanie Bardou, Marion Delbouis

01.69.47.29.01 – presse@afm-telethon.fr