



L'Institut de Myologie, une expertise toujours plus pointue au bénéfice des malades



L'Institut de Myologie a renforcé ses capacités de suivi des malades neuromusculaires : la consultation de myologie a été transformée en service hospitalo-universitaire de neuromyologie et un centre d'essais cliniques dédiés aux adultes atteints de maladies neuromusculaires a été créé. Le centre d'expertise sur le muscle et ses maladies de l'AFM-Téléthon dispose ainsi de précieux nouveaux atouts pour proposer un suivi de pointe et un accès précoce aux traitements innovants.

Blandine Pierron



Bertrand Fontaine, directeur scientifique et médical et chef du service de neuromyologie de l'Institut de Myologie.

© AFM-Téléthon/Christophe Hargoues



Isabelle Coupa, cadre de santé du service de neuromyologie à l'Institut de Myologie.

© AFM-Téléthon/Christophe Hargoues

Pour contacter l'accueil de la consultation :
01 42 16 37 74

CRÉATION DU PREMIER SERVICE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE NEUROMYOLOGIE

Comment le service de neuromyologie, créé en juillet 2019, améliore-t-il la prise en charge des malades ?

BERTRAND FONTAINE : Le service de neuromyologie de l'Institut de Myologie, situé au sein de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, à Paris, inclut tout ce qui répondait aux besoins des malades dans la consultation, avec un niveau d'organisation supérieur. Ce changement nous permet d'améliorer la qualité et la sécurité des soins, qui sont évalués au regard de la bonne pratique, c'est-à-dire la plus proche possible des connaissances actuelles. Grâce à l'expertise du service hospitalier, nous pouvons mettre au plus vite et en toute sécurité les traitements innovants à la disposition des patients, qu'il s'agisse de traitements dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisation ou hors autorisation de mise sur le marché. De plus, le fait de devenir un service hospitalier nous a permis d'ouvrir trois postes supplémentaires, dont celui d'un cadre de santé qui me seconde dans mon rôle de chef de service. Isabelle Coupa a pris ce poste et nous sommes ensemble garants de la sécurité et de la qualité des soins.

Quel est votre rôle en tant que cadre de santé ?

ISABELLE COUPA : Veiller à l'actualisation des soins et à l'organisation humaine et matérielle du service. J'informe l'équipe, composée d'une vingtaine de professionnels

médicaux et paramédicaux, de toute nouvelle technique. Nous avons également réaménagé les locaux afin de réduire les déplacements entre les salles d'attente et les rendez-vous avec les soignants et les médecins. L'organisation du planning de la consultation pluridisciplinaire en hospitalisation de jour a été revue pour diminuer les temps d'attente entre les différents examens et rendez-vous médicaux. Cette journée, cruciale pour les patients, est moins longue, ce qui leur permet de mieux bénéficier de la synthèse faite par le neurologue en fin de journée. Par ailleurs, nous avons élargi les plages horaires pour les consultations et nous en avons créé pour les situations d'urgence. Les patients peuvent être pris en charge dans le cadre de leur myopathie en dehors de leur rendez-vous à la consultation.

Peut-on dire que c'est aussi une forme de reconnaissance de la myologie ?

B.F. : Ce changement est une étape importante vers la reconnaissance de la myologie en tant que discipline à part entière, intégrant plusieurs spécialités. En effet, ce nouveau statut nous permet notamment de former à la myologie des professionnels de santé paramédicaux et médicaux, et particulièrement des internes. Ces futurs médecins, cardiologues, neurologues, pneumologues et médecins rééducateurs (MPR) se forment au sein de l'Institut à la prise en charge des malades neuromusculaires. Des compétences qu'ils pourront ensuite mettre à profit dans le suivi d'autres malades.



UN NOUVEAU CENTRE D'ESSAIS CLINIQUES DÉDIÉ AUX ADULTES

Dans la continuité d'I-Motion, le centre d'essais cliniques pour les enfants créé en 2015, l'Institut de Myologie se dote d'une plateforme d'essais cliniques pour les adultes atteints de maladies neuromusculaires.

En amont du démarrage des essais, Kubéraka Mariampillai, chef de projet de l'équipe de recherche interventionnelle chez l'adulte, analyse la pertinence et la faisabilité des projets. Ceux-ci peuvent émaner des équipes de l'Institut de Myologie, d'autres laboratoires de l'AFM-Téléthon comme Généthon ou d'I-Stem ou d'autres acteurs, notamment les laboratoires pharmaceutiques. « Je coordonne la mise en place et le suivi des essais cliniques et veille à en assurer la qualité notamment sur les dimensions scientifique, réglementaire et technique, explique-t-elle. Ce travail au quotidien est conduit en étroite collaboration avec les équipes médicales et paramédicales. » Grâce à son implantation au cœur de l'Institut de Myologie, la plateforme adultes bénéficie sur place de l'expertise de médecins et de scientifiques, à travers une collaboration multidisciplinaire. « Un véritable atout », précise Kubéraka Mariampillai.

Ci-dessus : Georgia Querin, médecin coordinateur du centre d'essais.

Ci-dessous : Kubéraka Mariampillai, chef de projet de l'équipe de recherche interventionnelle chez l'adulte.



© AFM-Téléthon/Christophe Imposimato

LES ESSAIS EN PRATIQUE

Qui peut participer à un essai ?

Tout malade neuro-musculaire, quel que soit son lieu de résidence, peut intégrer un essai au sein de l'Institut de Myologie sous réserve de répondre aux critères d'éligibilité du protocole de l'essai. Sur le plan matériel, les déplacements aux consultations sont pris en charge, y compris pour la première, qui valide l'entrée dans l'essai.

Qui contacter ?

Parlez-en au neurologue qui vous suit en consultation neuromusculaire.

Contactez directement les médecins du centre d'essais : **01 42 16 58 70**
g.querin@institut-myologie.org et
k.mariampillai@institut-myologie.org

Pour en savoir plus :
www.institut-myologie.org

Une dizaine d'essais de thérapies innovantes à venir

La création de cette plateforme répond au besoin de disposer d'une structure de pointe offrant aux malades l'accès aux thérapies innovantes en plein essor, comme le confirme Georgia Querin, médecin coordinateur de ce nouveau centre d'essais. « Nous sommes dans une période où les connaissances génétiques, moléculaires, cliniques et techniques permettent de développer des traitements pour les malades adultes. Nous ne pouvons que l'espérer, il y a seulement dix ans ! Récemment, différentes stratégies thérapeutiques ont été développées, notamment pour l'amyotrophie spinale. Or, à l'issue d'une phase d'étude préclinique, il faut pouvoir tester le traitement chez les patients. » C'est pourquoi il est crucial de disposer d'une équipe dédiée aux essais, de thérapie génique et cellulaire ou de traitements ciblant les mécanismes spécifiques à chaque maladie, chez l'adulte. « Depuis début janvier, des essais sont en cours de recrutement pour la dystrophie facio-scapulo-humérale, la myasthénie et les myopathies inflammatoires et une dizaine d'autres sont en préparation, détaille Georgia Querin. La vocation de la nouvelle équipe est la prise en charge, médicale et pratique, de tout malade éligible à un essai. Nous l'accompagnons tout au long de l'essai, en partageant avec lui l'espoir que l'essai conduira à un traitement validé. » ●



© AFM-Téléthon/Jean-Ves Seguy



Lutter contre la sarcopénie, c'est possible !



À partir de 55 ans, un Européen sur cinq perd progressivement sa musculature : une maladie appelée sarcopénie. France Piétri-Rouxel et Sestina Falcone, de l'Institut de Myologie, viennent d'identifier comment la perte de masse musculaire est naturellement limitée. Rétablir ce mécanisme défaillant chez les personnes âgées pourrait être utile pour prévenir la maladie.

Françoise Dupuy-Maury

La sarcopénie se caractérise par une diminution progressive de la masse, de la force et de la qualité des muscles. Cette maladie se manifeste à partir de l'âge de 55 ans et pourrait toucher 30 millions d'Européens d'ici à 2045. Par ailleurs, à tout âge, si un muscle n'est pas sollicité, il dépérit. C'est le cas si les nerfs qui le stimulent sont endommagés ou quand un membre est plâtré. Cependant, la fonte musculaire est limitée et pas totale. France Piétri-Rouxel et Sestina Falcone, de l'Institut de Myologie, viennent de décrypter ce phénomène naturel qui est mis à mal dans la sarcopénie¹.

COMPRENDRE CE QUI LIMITE L'ATROPHIE MUSCULAIRE

Chez de jeunes souris, lorsque la connexion entre un nerf et un muscle de la patte est supprimée, le muscle fond dans un premier temps puis il se stabilise. Les chercheuses ont alors constaté que le muscle de ces souris exprime une protéine d'origine embryonnaire, CaV β 1E, qui entraîne la synthèse d'un facteur de croissance des muscles, GDF5. « La fonte musculaire est un peu comme une baignoire qui se vide, tandis que les deux protéines jouent le rôle du bouchon qui arrête la vidange », décrit France Piétri-Rouxel. Autrement dit, CaV β 1E et GDF5 limitent l'atrophie musculaire. De fait, « nous avons ensuite

observé que, chez les souris âgées, CaV β 1E est naturellement moins exprimée », indique Sestina Falcone. « Dans ce cas, c'est comme si le bouchon de la baignoire fuyait », complète sa collègue. Enfin, les chercheuses ont constaté la présence d'une forme humaine similaire à CaV β 1E. Or, il y avait moins de CaV β 1E dans les biopsies de muscles vieillissants que dans ceux de personnes jeunes, ce qui pourrait expliquer la sarcopénie.

PRÉVENIR ET MÊME CONTRECARRER LA MALADIE

Une fois ce mécanisme découvert, les chercheuses ont rétabli l'expression de l'une ou l'autre de ces deux protéines chez des souris âgées de 78 à 80 semaines, ce qui correspond à 70 ans chez l'homme. Au bout de trois mois, les souris traitées n'avaient pas perdu de masse musculaire et avaient même gagné de la force. Prévenir ou contrecarrer la sarcopénie est donc envisageable. « Nous testons aussi cette stratégie thérapeutique dans des maladies neuromusculaires car préserver ainsi la masse et la force musculaires pourrait potentiellement compléter les traitements de thérapie génique », conclut France Piétri-Rouxel. ●

1. « An embryonic CaV β 1 isoform connects voltage sensing to muscle mass maintenance via GDF5 signaling in adult mouse », *Science Translational Medicine*, 6 novembre 2019 ; 11 (517), 113



Myopathies inflammatoires

DEUX ESSAIS débutent en France

Deux essais cliniques coordonnés par Olivier Benveniste démarrent à l'Institut de Myologie. Le premier concerne le zilocuplan, une nouvelle molécule, dans la myopathie nécrosante auto-immune. Et le second compare l'efficacité du cyclophosphamide suivi de l'azathioprine à celle du tacrolimus pour le traitement du syndrome des antisynthétases.

Françoise Dupuy-Maury



© AFM Jélicthon/Thomas Lang

REPÈRES



ZILOCUPLAN ET MYOPATHIE NÉCROSANTE AUTO-IMMUNE

Le **zilocuplan** est une molécule développée par le laboratoire américain Ra Pharmaceuticals. Elle « calme » le système immunitaire en bloquant l'activation d'un de ses acteurs : le complément.

L'**essai** vise à évaluer l'efficacité de l'injection sous-cutanée quotidienne du zilocuplan par rapport à un placebo. Le traitement durera huit semaines. Ni les médecins ni les participants ne sauront qui reçoit la molécule ou le placebo. Au total, les malades seront suivis pendant douze semaines et bénéficieront de sept consultations à l'hôpital.

Les **participants** sont âgés de 18 à 75 ans et présentent une myopathie nécrosante auto-immune avec des anticorps anti-SRP ou anti-HMGCR. Vingt-quatre malades seront inclus dans le monde, dont cinq en France.

L'**efficacité du traitement** sera évaluée en fonction de la diminution du taux de créatine kinase (CPK).

Les **premiers résultats** sont attendus dès novembre 2020.



CYCLOPHOSPHAMIDE ET AZATHIOPRINE VERSUS TACROLIMUS ET SYNDROME DES ANTISYNTHÉTASES (ESSAI CATR-PAT) AUTO-IMMUNE

En Europe, pour traiter le syndrome des antisynthétases, les médecins utilisent plutôt le cyclophosphamide, suivi d'un traitement

d'entretien souvent par azathioprine. Aux États-Unis, le traitement repose sur le tacrolimus. Tous ces traitements sont des immunosuppresseurs.

L'**essai** vise à comparer les deux stratégies thérapeutiques, en première intention ou chez les malades qui rechutent. Tous les participants reçoivent trois injections de corticoïdes en intraveineuse à un jour d'intervalle, puis des doses décroissantes de corticoïdes par voie orale. À ce traitement s'ajoute, pour un groupe, une injection intraveineuse mensuelle de cyclophosphamide pendant six mois, suivie de la prise orale quotidienne d'azathioprine. L'autre groupe reçoit le tacrolimus par voie orale tous les jours. L'ensemble du traitement durera un an.

Les **76 participants** sont âgés de 18 ans et plus. L'affectation au premier groupe (cyclophosphamide-azathioprine) ou au second (tacrolimus) se fait au hasard, par tirage au sort, mais le médecin et les malades savent qui prend quoi.

L'**efficacité de chaque traitement** sera évaluée en fonction du temps qui se sera écoulé entre la première prise et le premier événement de santé lié à la maladie. Seront aussi évaluées l'évolution du test des six minutes de marche, de la fonction respiratoire et des signes extrapulmonaires, la qualité de vie et la tolérance.

Les **premiers résultats** sont attendus en 2023. ●

- La **myopathie nécrosante auto-immune** ne touche que les muscles. Elle peut apparaître à tout âge, mais le plus souvent vers 40 ans. Les deux tiers des malades produisent des auto-anticorps spécifiques, anti-SRP ou anti-HMGCR, dirigés contre certains composants de la fibre musculaire.
- Le **syndrome des antisynthétases** se manifeste par des atteintes des muscles mais aussi des poumons, de la peau et des articulations. Elle se manifeste en moyenne à l'âge de 50 ans, mais peut débuter chez les jeunes adultes. Son évolution est variable, mais sa sévérité dépend surtout de l'atteinte pulmonaire.

Contact pour les deux essais :
Olivier Benveniste
olivier.benveniste@aphp.fr
(Institut de Myologie, Paris)



Maladie de Steinert

la metformine bénéfique aussi sur le risque de cancers

Grâce à un essai clinique soutenu par l'AFM-Téléthon, il a été montré que la metformine, un médicament utilisé de longue date dans le diabète de type 2, est bénéfique sur la marche et l'équilibre des malades atteints de dystrophie myotonique de Steinert (ou DMI).

Des chercheurs de l'Université de Baltimore aux États-Unis viennent de constater qu'elle diminuerait aussi le risque de cancers chez les patients atteints de DMI et diabétiques¹.

Leur étude a porté sur neuf cent treize malades grâce auxquels ils ont corrélé le risque d'apparition du diabète de type 2, celui de cancers, et la prise de metformine. Comme l'avait montré en 2016 le registre DM-Scope coordonné par Guillaume Bassez de l'Institut de Myologie², l'étude américaine confirme que le risque de diabète est plus élevé chez ces malades (8 %) que dans la population générale (3 %). Or elle constate aussi que la présence des deux pathologies accroît le risque de cancers, mais que ce dernier diminue quand les malades prennent l'antidiabétique. Ces constatations pourraient être un argument supplémentaire pour traiter avec la metformine de façon ciblée les patients atteints de DMI. •



© AFM-Téléthon/Christophe Hargoues

1. Diabetes, Metformin, and Cancer Risk in Myotonic Dystrophy Type 1, International Journal of Cancer, publié en ligne le 20 novembre 2019.

2. Gender as a Modifying Factor Influencing Myotonic Dystrophy Type 1 Phenotype Severity and Mortality: A Nationwide Multiple Databases Cross-Sectional Observational Study, PLoS One, 5 février 2016 ; 11 (2) : e0148264

Myopathie de Becker

DES RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE ACTUALISÉES



© AFM-Téléthon/Christophe Hargoues

Après la parution en décembre dernier du Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) « Dystrophie musculaire de Duchenne », c'est au tour du PNDS « Dystrophie musculaire de Becker » d'être mis en ligne sur le site de la Haute Autorité de Santé (HAS) (1). Comme dans tous les PNDS, y sont également associés un Argumentaire scientifique et une Synthèse à destination du médecin traitant.

Ces documents ont été réalisés par le Centre de référence des maladies neuromusculaires Atlantique Occitanie Caraïbes (AOC) et la Filière de santé maladies rares neuromusculaires FILNEMUS, sous l'égide de la Société Française de Myologie.

Le PNDS a pour objectif de présenter aux professionnels concernés le

parcours de soins ainsi que la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale d'un patient atteint de dystrophie musculaire de Becker. Pour la HAS, « il s'agit d'un outil pratique auquel le médecin peut se référer pour la prise en charge de cette maladie, notamment au moment d'établir le protocole de soins avec le médecin-conseil et le patient lui-même. »

Dans la Synthèse à destination du médecin traitant, on peut retrouver une liste d'adresses et des sites internet utiles (comme ceux de l'AFM-Téléthon ou d'Orphanet), ainsi que les coordonnées des Centres de Référence et de Compétence des Maladies Neuromusculaires. •

1. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3121203/fr/dystrophie-musculaire-de-becker