



Myopathies centronucléaires

Démarrage de l'essai clinique du DYN101

En mars dernier, Dynacure, la start-up strasbourgeoise spécialisée dans les myopathies centronucléaires (MCN), a démarré un essai clinique multicentrique européen, Unite-CNM, afin d'évaluer le DYN101. En France, cette étude se déroule à l'Institut de Myologie.

Françoise Dupuy-Maury

I. LE DYN101

Le DYN101 est issu des travaux de Jocelyn Laporte et Belinda Cowling, de l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC) d'Illkirch (lire dans VLM n° 194). C'est une petite molécule – un oligonucléotide antisens – qui diminue la synthèse de la dynamine 2 – une protéine – dans les cellules.

Les chercheurs ont montré que la surproduction de cette protéine est toxique dans les cellules musculaires. Elle est la cause principale de trois myopathies centronucléaires (MCN) : la myopathie myotubulaire liée à l'X (XLMTM), due à des anomalies du gène MTM1, la MCN autosomique dominante, associée à des mutations de la dynamine 2, et la MCN autosomique récessive, associée au gène BIN1 qui code l'amphiphysine 2. Le DYN101 pourrait donc potentiellement soulager 72 % des malades atteints d'une MCN.

REPÈRE

Les myopathies centronucléaires

Elles se caractérisent par la présence des noyaux au centre des fibres musculaires. Alors que les premiers symptômes peuvent apparaître à tout âge, une faiblesse musculaire généralisée s'aggrave au fil du temps. La forme la plus sévère est la myopathie myotubulaire liée à l'X (XLMTM) associée au gène MTM1, qui met en jeu le pronostic vital dès les premiers mois de vie des malades. Il n'existe encore aucun traitement même si Audentes Therapeutics évalue actuellement une thérapie génique pour la XLMTM, issue des recherches menées à Généthon.



2. À QUI S'ADRESSE L'ESSAI ?

Seront inclus dans l'essai dix-huit femmes et hommes, âgés de 16 ans et plus, qui présentent une myopathie centronucléaire due à des anomalies du gène MTM1 (neuf malades) ou de celui de la dynamine 2 (neuf malades). Un malade a été inclus à l'Institut de Myologie et deux autres pourraient l'être prochainement. Parmi les principaux critères d'inclusion, la maladie doit être au moins légère ou modérée, c'est-à-dire que le malade doit avoir des symptômes dans au moins deux domaines qui seront évalués au cours de l'essai, à savoir des atteintes respiratoires, de la force et de la fonction musculaire ou des difficultés de déglutition (dysphagie). Par ailleurs, il devra être capable de marcher dix pas avec ou sans aide. Toutefois, le médecin pourra discuter avec le promoteur afin d'inclure sous certaines conditions un malade non ambulant.

3. COMMENT SE DÉROULE L'ESSAI ?

Cet essai va évaluer trois doses de DYN101. Les dix-huit malades seront répartis en trois groupes dans lesquels trois patients ont la XLMTM et trois autres sont atteints de la MCN associée à la dynamine 2. Chacun recevra la même dose de traitement – basse, moyenne ou haute – de bout en bout. L'essai se déroule en quatre grandes étapes. Dans un premier temps, le malade recevra une dose unique et bénéficiera d'un suivi au plus près pendant quatre semaines. Suivra une période, dite de sevrage, d'au moins douze semaines, durant laquelle les médecins prendront des nouvelles du malade par téléphone. Si tout se passe bien, le patient recevra alors une injection de DYN101 par semaine durant quatre mois. Au terme de cette période, ou avant en cas d'arrêt du traitement, une première évaluation sera faite. Enfin, si tout se déroule bien, le traitement pourra être administré douze semaines de plus, ce qui permettra de l'évaluer à plus long terme.

4. QUELLES SERONT LES ÉVALUATIONS ?

L'essai incluant des adolescents, en France, il est pris en charge par I-Motion Enfants, mais les malades seront suivis dans le service de neuro-myologie adultes de l'Institut de Myologie. Différents examens seront faits, parmi lesquels des analyses sanguines, un électrocardiogramme, l'évaluation de la déglutition avec un questionnaire dédié (EAT-10), de la force et de la fonction musculaires (échelle MFM, MyoGrip) et de la fonction respiratoire, une échographie et une biopsie musculaires.

5. QUELS SONT LES OBJECTIFS ?

Le premier objectif de l'essai est de s'assurer de l'innocuité du traitement, d'établir sa distribution dans l'organisme et au bout de combien de temps il est évacué, en fonction des doses administrées. Par ailleurs, les médecins étudieront s'il y a des signes d'effets sur les atteintes respiratoires, la force et la fonction musculaires ou la dysphagie. Même si, à ce stade, ils n'attendent pas de véritables bénéfices sur la maladie, « si cette phase est concluante, il devrait y avoir une suite », précise Anthony Béhin, neurologue en charge de l'essai à l'Institut de Myologie. •

