

Journée recherche

Maladies neuromusculaires de l'adulte: recherche de nouveaux traitements

Alex Vicino
Unité Nerf-Muscle
DNC – Service de neurologie

Première partie

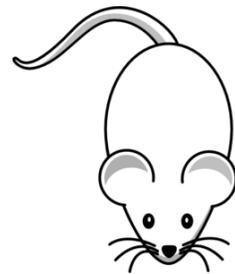


La recherche pour les maladies neuromusculaires rares

Recherche: les étapes clé



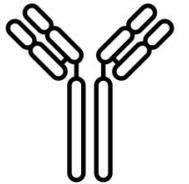
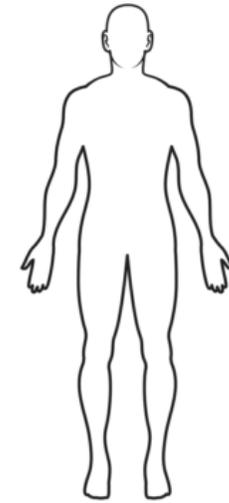
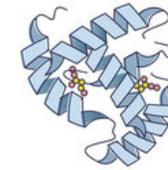
Recherche clinique



Recherche fondamentale



Recherche translationnelle



Maladies neuromusculaires rares

- Peu de spécialistes neuromusculaires
- Visibilité limitée → importance des associations des patients
- Données «précieuses»: importance de la participation à la recherche

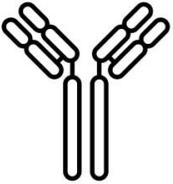


→ La collaboration médecins – association – patients est essentielle



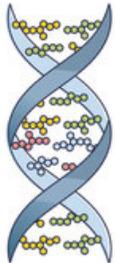
Qu'est-ce une maladie rare?

Définition de l'organisation mondiale de la santé : maladies touchant <65 / 100'000 personnes



Myasthénie grave

20-30 / 100'000



Dystrophie myotonique type I

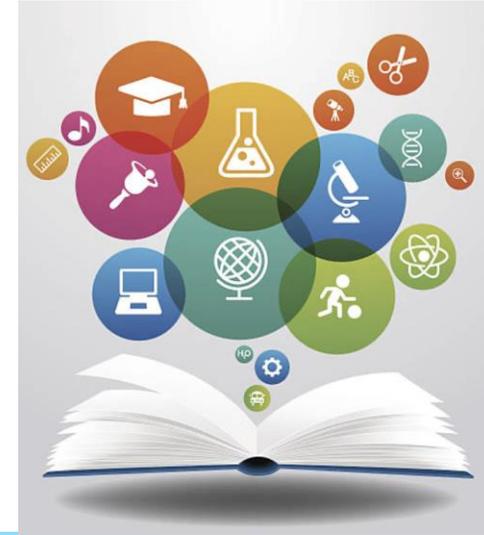
12-15 / 100'000

Dystrophie facio-scapulo-humérale

4-10 / 100'000

La recherche pour les maladies neuromusculaires

- Présentations particulières
 - Symptômes fluctuants (myasthénie)
 - Symptômes lentement progressifs (myopathies)



→ Importance de trouver des bons moyens pour mesurer

- l'évolution (histoire naturelle)
- la réponse aux traitements

Toute donnée liée à la maladie (symptômes, résultats d'examen, évolution) sont très importants → importance du **consentement**

Le consentement général

Enregistrer et étudier les caractéristiques des maladies permettent

- D'améliorer l'efficacité du diagnostic
- De mieux soigner les personnes touchées par la maladie
- De préparer le terrain pour les essais de médicaments



Les données du passé peuvent être récupérées = études **rétrospectives**

→ Pour cela, un consentement pour réutilisation des données est nécessaire

→ Ce consentement est le consentement **général**



Déclaration de consentement pour l'utilisation des données de santé et des échantillons à des fins de recherche

Nom et prénom

Date de naissance

A J'accepte que mes données de santé et mes échantillons biologiques résiduels collectés durant les soins (consultations ambulatoires et hospitalisations) soient conservés, transmis et utilisés à des fins de recherche.

OUI

NON

Si vous avez coché « OUI », veuillez répondre à la proposition B. Si vous avez coché « NON », passez directement au point C.

B J'accepte de donner un échantillon de sang supplémentaire de 7,5 mL pour la Biobanque génomique du CHUV à des fins d'analyses génétiques pour la recherche.

- Un prélèvement supplémentaire de 7,5 mL de sang pourra être effectué à l'occasion de mes soins au CHUV.
- Ce prélèvement permettra de faire des analyses génétiques à des fins de recherche.

OUI

NON



Déclaration de consentement concernant la réutilisation de données et d'échantillons biologiques pour la recherche aux HUG

Après avoir pris connaissance des informations contenues dans la brochure et reçu les explications que vous souhaitez, consentez-vous à l'utilisation des données de votre dossier médical et de vos échantillons biologiques à des fins de recherche ?

Oui Non

- Par votre signature, vous confirmez avoir lu la brochure avec les informations détaillées et déclarez vous sentir suffisamment informé(e);
- Vous savez que votre consentement reste valable pour toute nouvelle prise en charge aux HUG;
- Vous savez que vous pouvez retirer votre consentement à tout moment sans fournir de justification;
- Vous savez que votre matériel et vos données sont protégés;
- Vous savez que votre matériel et vos données peuvent être transmis à des tiers à des fins de recherche uniquement s'ils sont codés ou anonymisés;
- Vous savez que dans le cas exceptionnel où une recherche révélait des informations significatives pour votre santé vous pourriez être recontacté(e).

Jeu de rôle: bien choisir l'objectif de la recherche

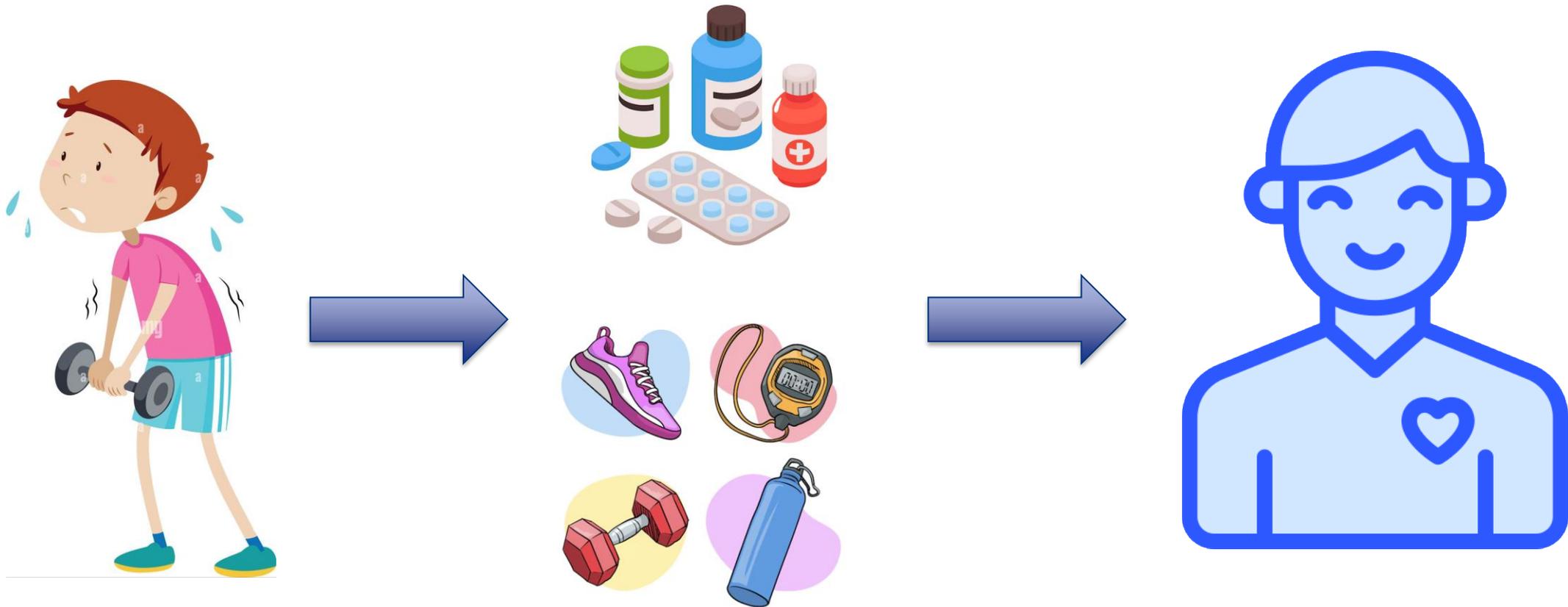


Question n° 1

Quel(s) symptôme(s) vous dérange le plus?



Mesurer les effets d'une intervention (médicament ou autre)

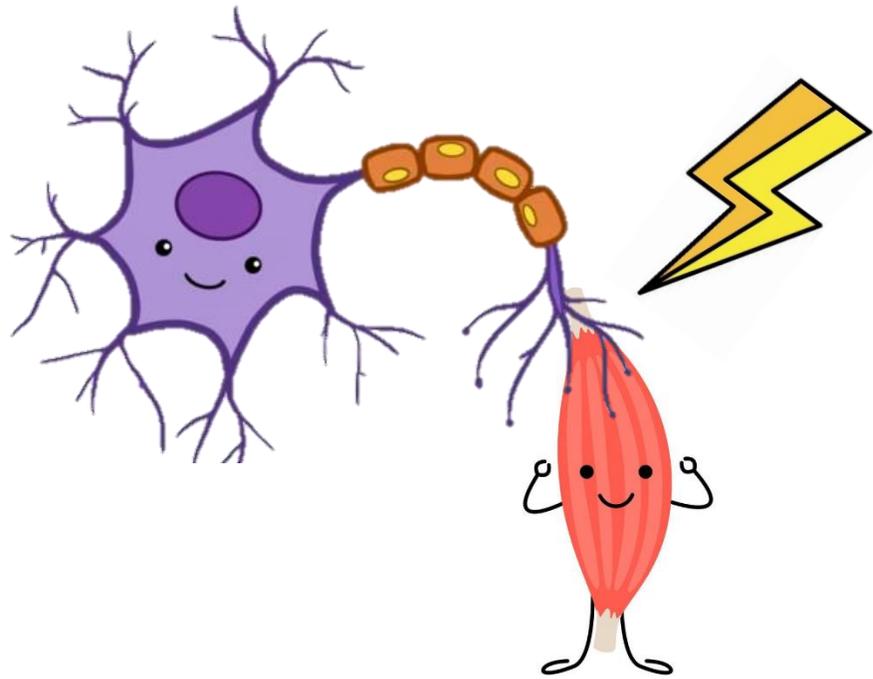


Comment mesurer le symptôme?



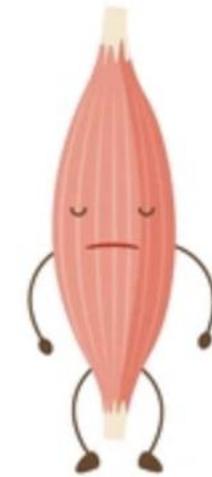
| Symptôme | Mesure | Limitation |
|------------------------------|---------------------|--|
| Manque de force | Examen neurologique | <ul style="list-style-type: none">• Changement trop lent• Symptôme fluctuant: risque de ne pas voir l'effet de l'intervention |
| Impact sur la qualité de vie | Questionnaires | <ul style="list-style-type: none">• Subjectif• Influence d'autres éléments |
| | | |
| | | |

Deuxième partie: pathologies



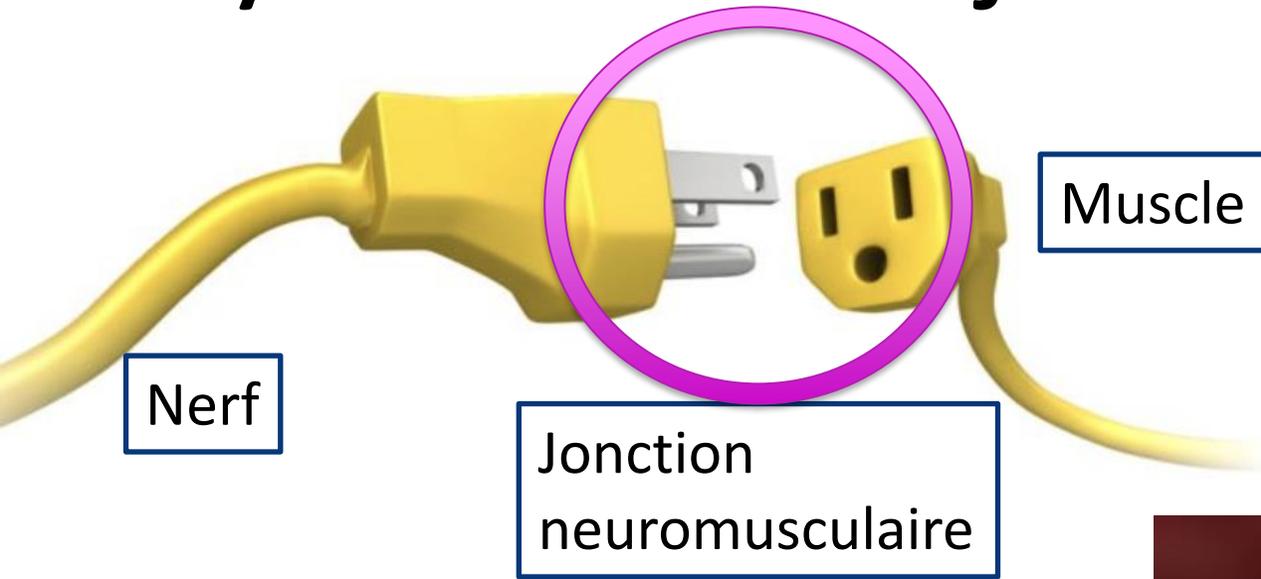
Myasthénie grave

Dystrophie myotonique

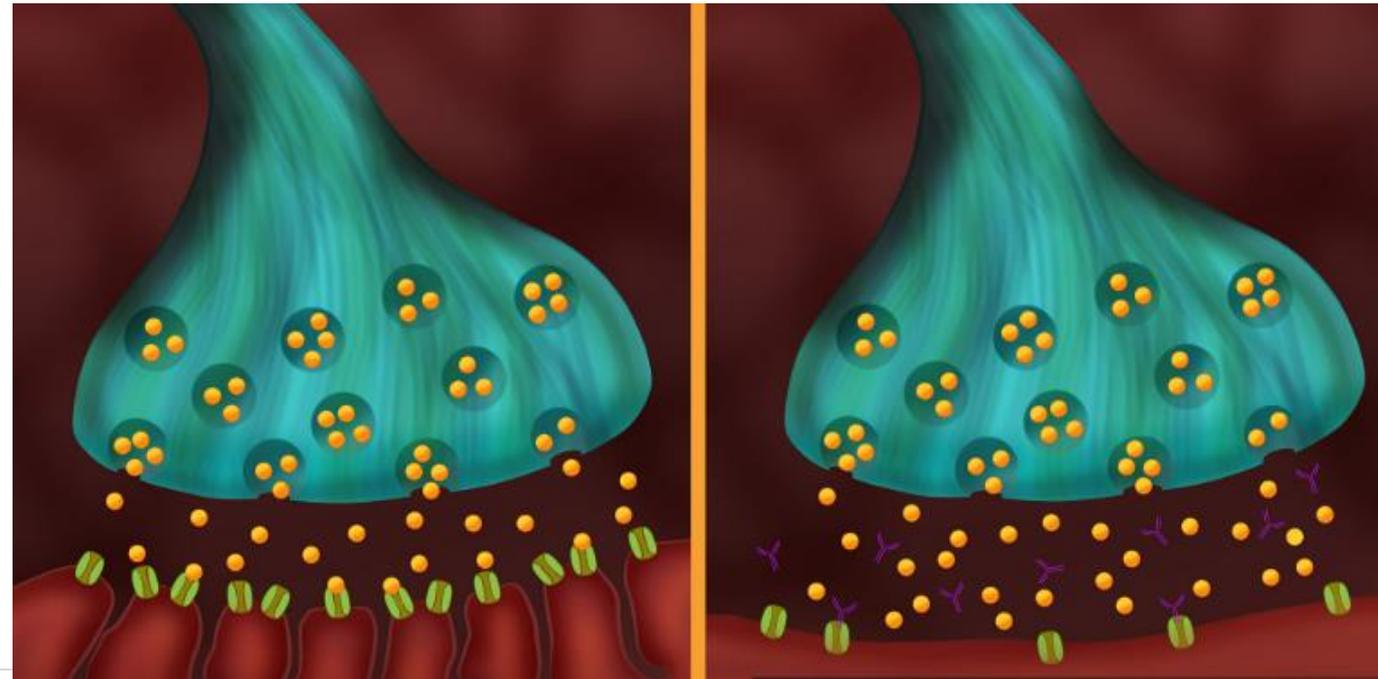


Dystrophie
facio-scapulo-humérale

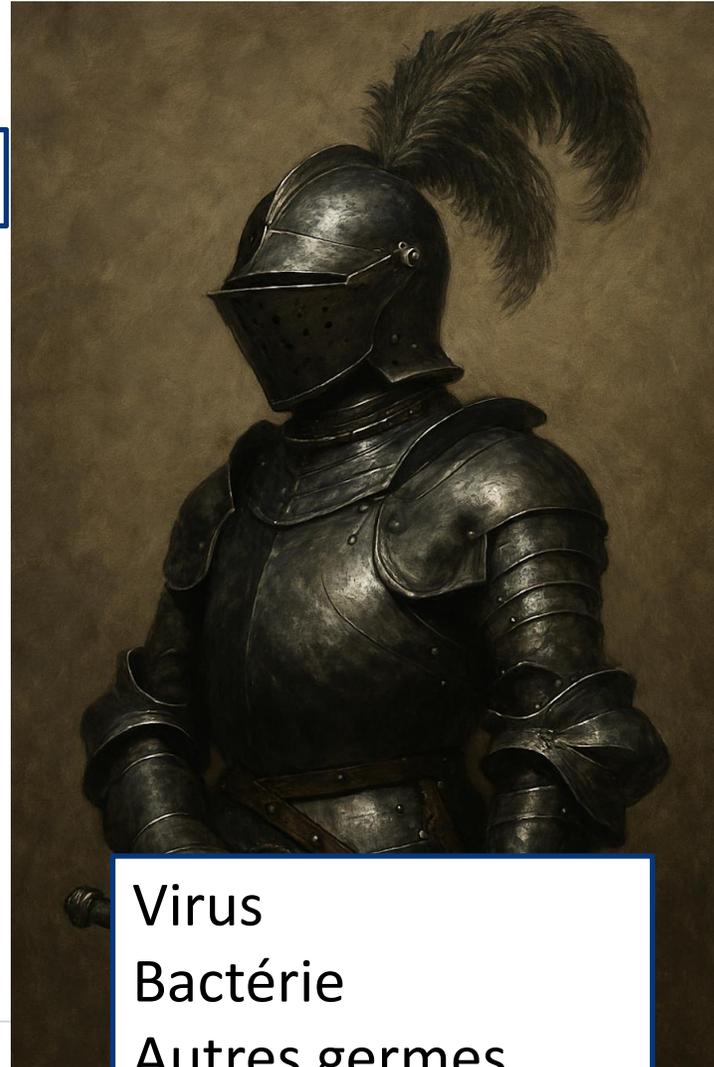
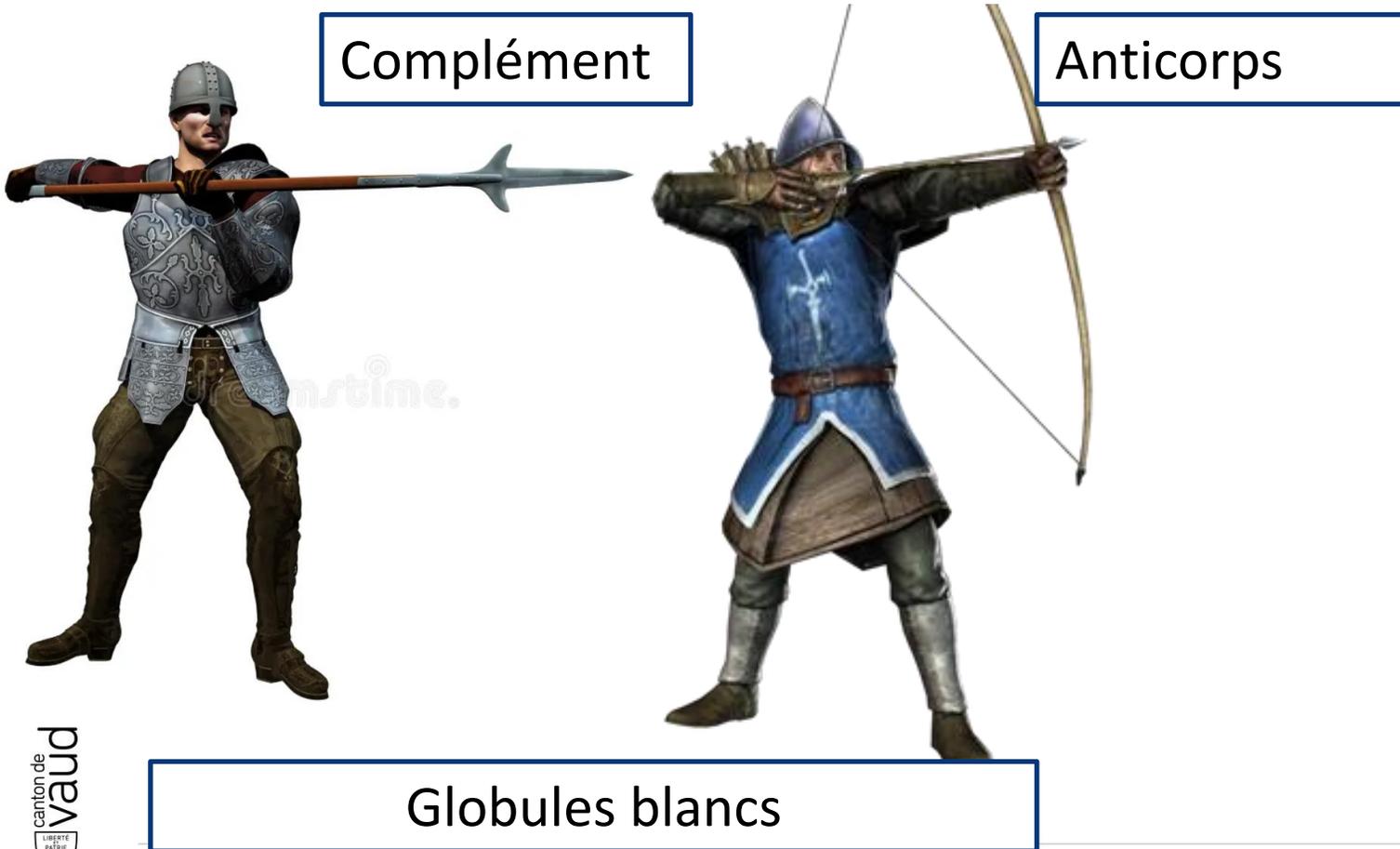
Myasthénie: la jonction neuromusculaire



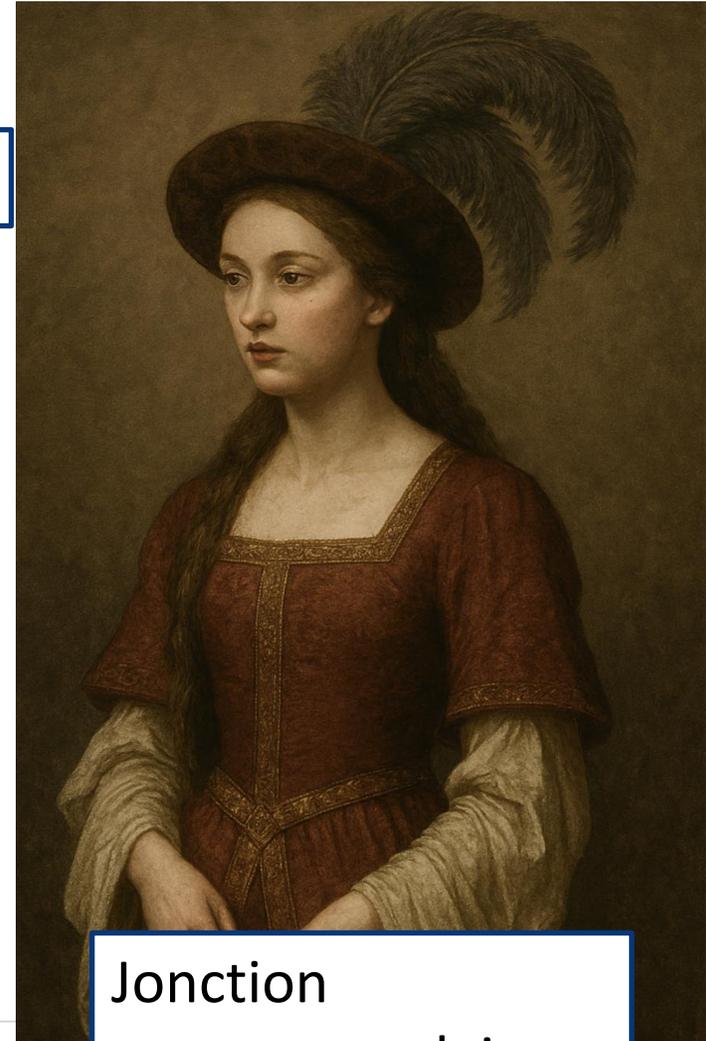
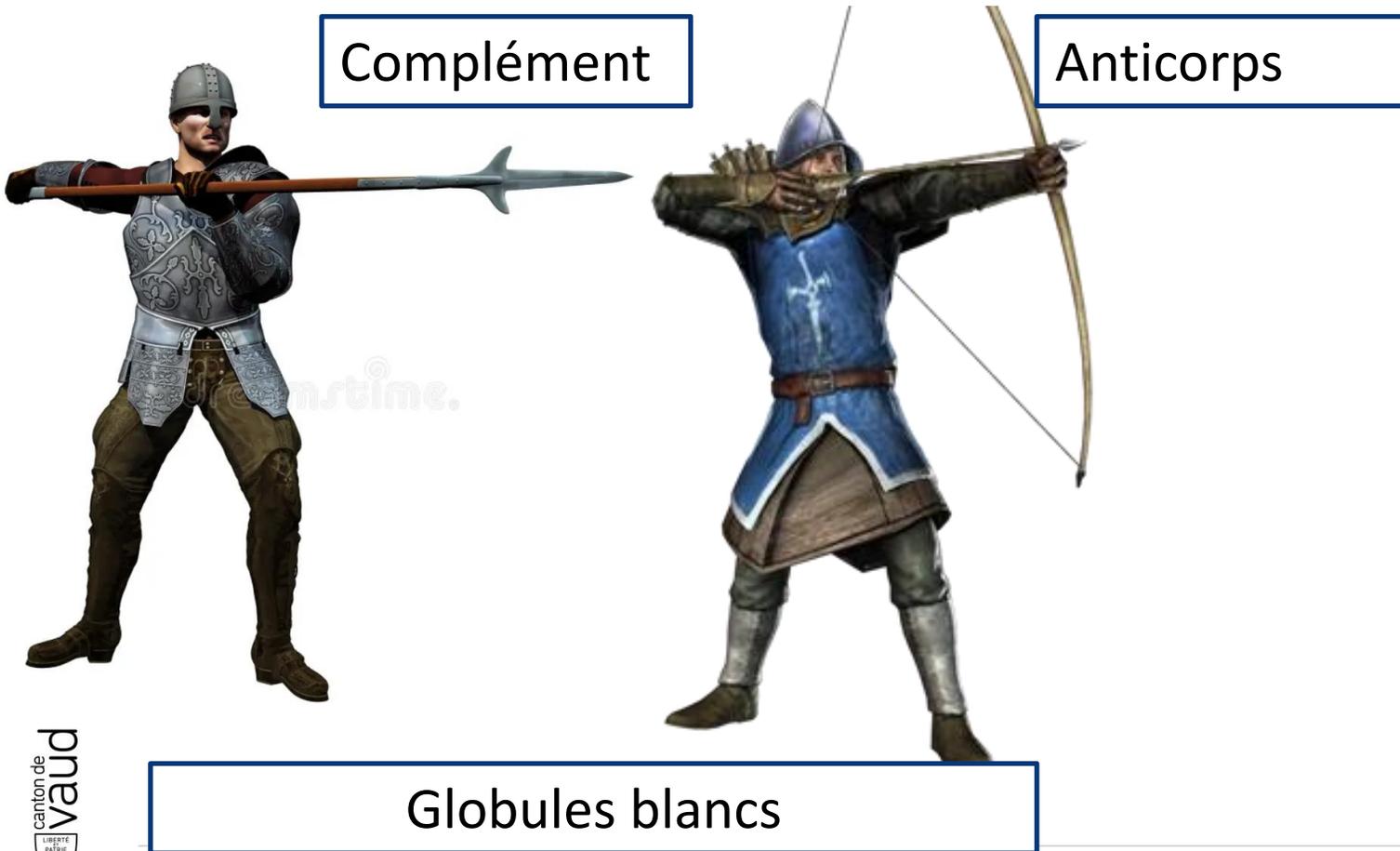
Blocage et éventuellement destruction
de la jonction neuromusculaire
par le système immunitaire
(anticorps, complément)



Auto-immunité: reconnaissance d'une partie de l'organisme comme un ennemi



Auto-immunité: reconnaissance d'une partie de l'organisme comme un ennemi





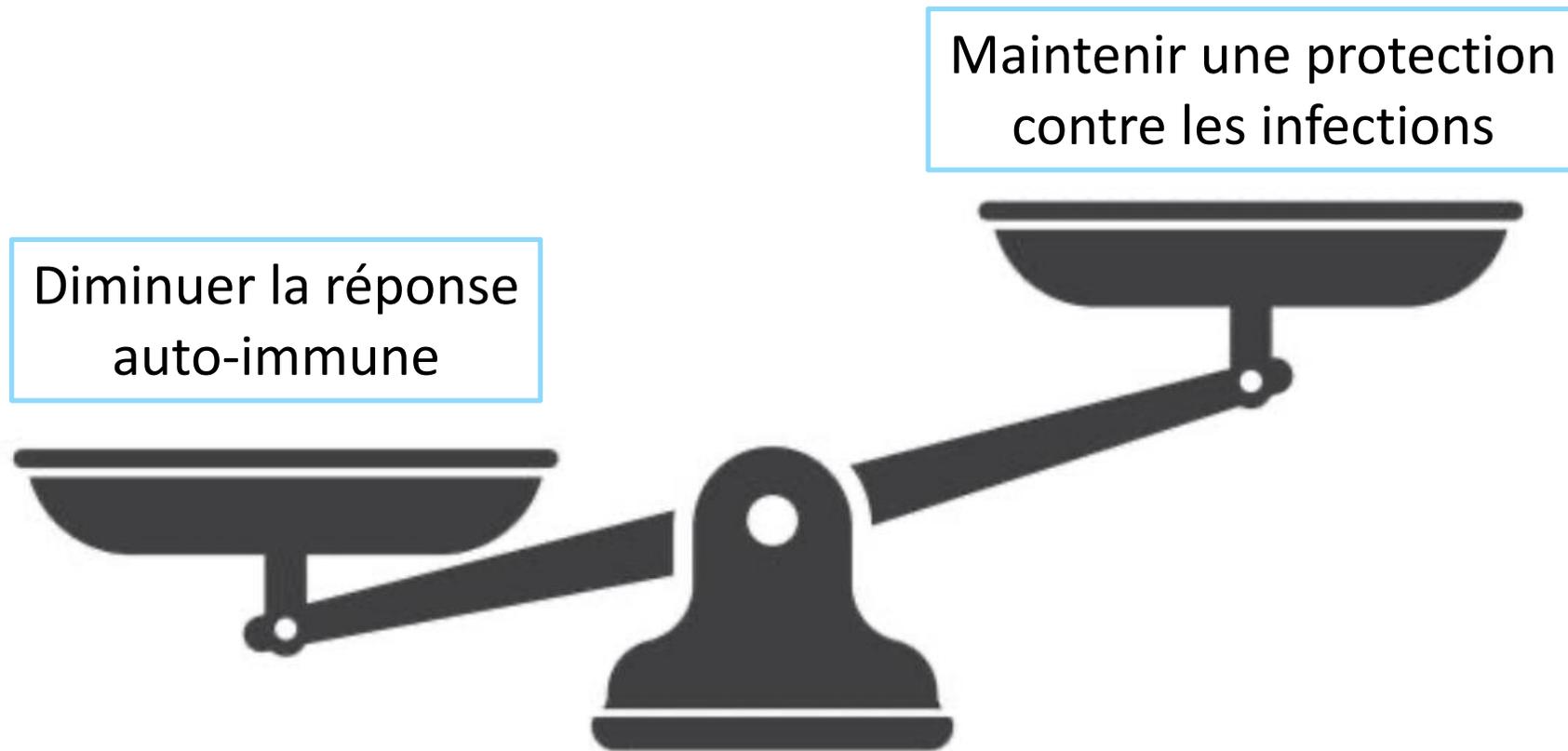
Myasthénie: symptômes et anticorps



- Fluctuation des symptômes
- Fatigabilité
- Vision double
- Paupière qui tombe
- Faiblesse prédominant aux racines des membres

- Anticorps anti-RACH (récepteur acétylcholine)
 - 80% forme généralisée
 - 50% forme oculaires
- Anticorps anti-MuSK : rares; f
 - femme âgée (f:h = 9:1)
 - atteinte bulbaire (déglutition, voix, faiblesse de la langue)
- Formes séronégatives (sans anticorps détectables)

Myasthénie: calmer l'immunité mais pas trop!



Myasthénie: thérapies «classiques»

Azathioprine:

- Administration orale
- Avantages:
 - bonne tolérance
 - peu d'effet immunosuppresseur
- Limitations:
 - effet après 3-6 mois
 - 5% de la population: intolérance

Alternative: mycophénolate mofétil

- Administration orale
- Avantages:
 - action plus rapide
 - peu d'effet immunosuppresseur
- Limitations
 - plus d'effet indésirables

8-15% des patients ne répondent pas aux traitement «classiques»

Anti-CD20 (rituximab)

Action:

Élimination lymphocytes B

→ diminution production d'anticorps.

1x/6 mois (IV)

1ère ligne pour anti-MuSK

Traitements en cas d'urgence/gravité

- Cortisone (prednisone orale)
- Immunoglobuline intraveineuses
- Plasmaphérèse (échanges plasmatiques)

Ablation chirurgicale du thymus (thymectomie)

Anticorps anti-RACH, < 65 ans, maladie évoluant < 2 ans

En cas de thymome: sans limite d'âge

Myasthénie: traitement innovants

- Traitements plus sophistiqués, ciblent un axe spécifique de l'immunité
- Vaccination préalable obligatoire pour diminuer le risque d'infection
- Administration pour la plupart intraveineuse ou sous-cutanée

Inhibiteurs du complément (C5)

Eculizumab, ravulizumab

Bonne efficacité

Utilisables comme traitement
de «sauvetage»

Vaccination méningite

IV chaque 2 ou 8 semaines

Inhibiteurs FcRN

Efgartigimod

Bonne efficacité

Augmentent l'élimination «naturelle» des
anticorps

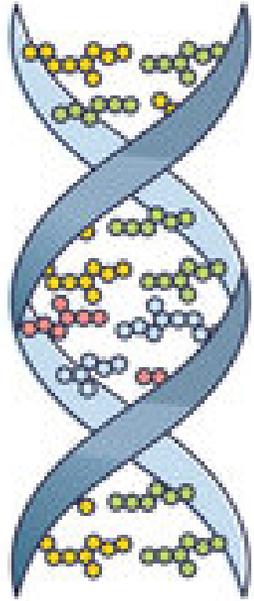
Administrés par cycles

Administration intraveineuse

Myasthénie: perspectives futures

- Plusieurs nouveaux traitements disponibles
- Importance de comprendre leur efficacité et maniabilité dans un environnement de «vie réelle»
- Nouveaux traitements pour cas difficiles / réfractaires: études en cours sur thérapies cellulaires (CAR-T cells)

Myopathies génétiques

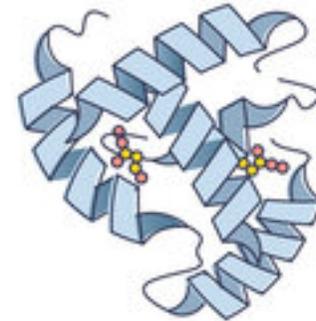


ADN:
«livret d'instructions»
pour les protéines



ARN:

Transfert des informations
de «construction» et
réglage de la production
des protéines



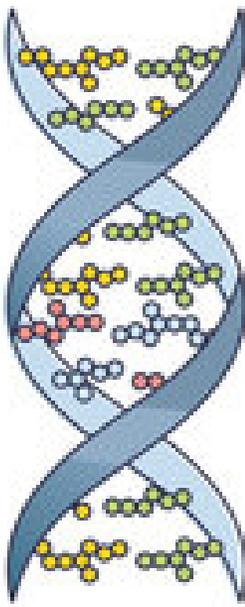
Protéines: les «briques»
de l'organisme

Noyaux des cellules

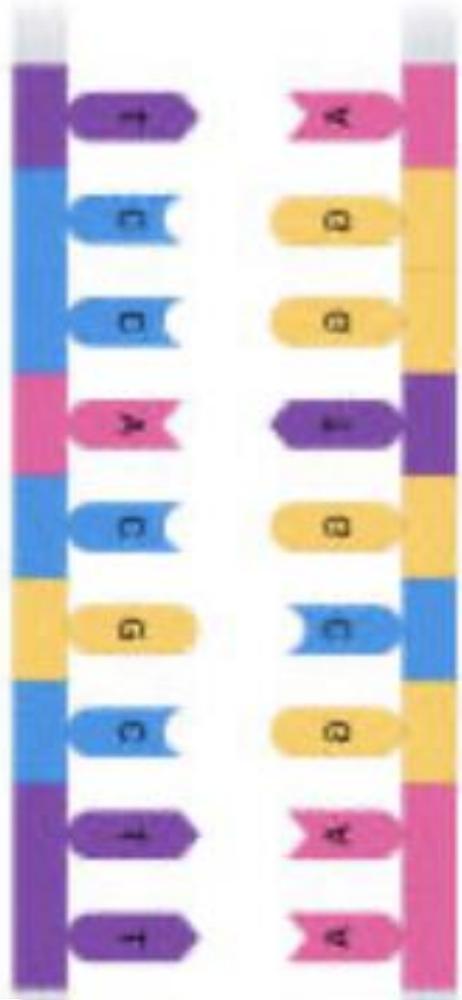
En cas de mutation de l'ADN (erreur dans les instructions de production),
les protéines peuvent :

- manquer
- être mal produites

Des anomalies plus complexes sont retrouvées dans les dystrophies
myotonique et facio-scapulo-humérale



Dystrophie myotonique (I et II): rappel

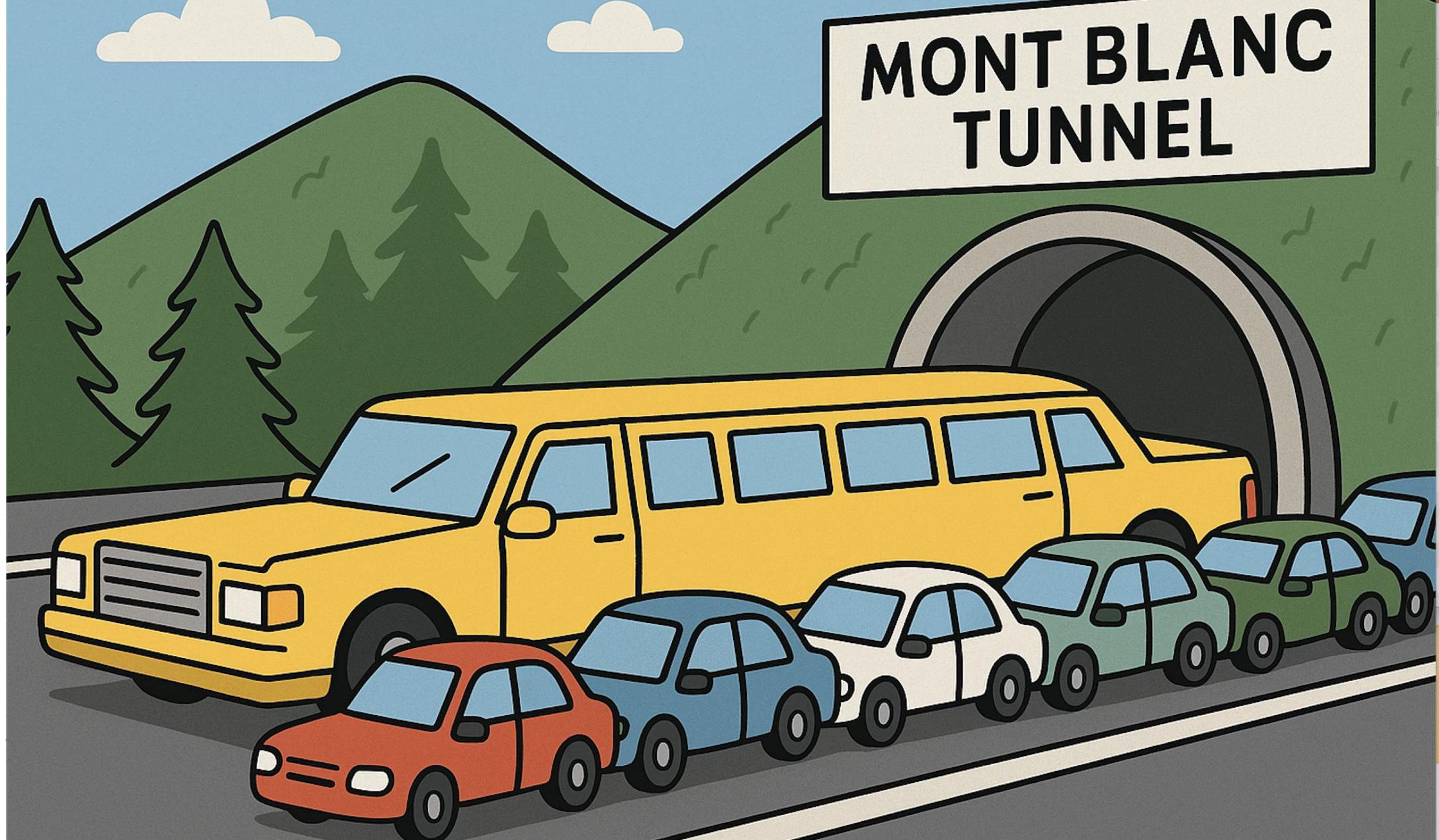


Une partie du gène impliqué présente une répétition
d'une séquence de nucléotides
→ l'ARN produit est trop grand

Résultats:

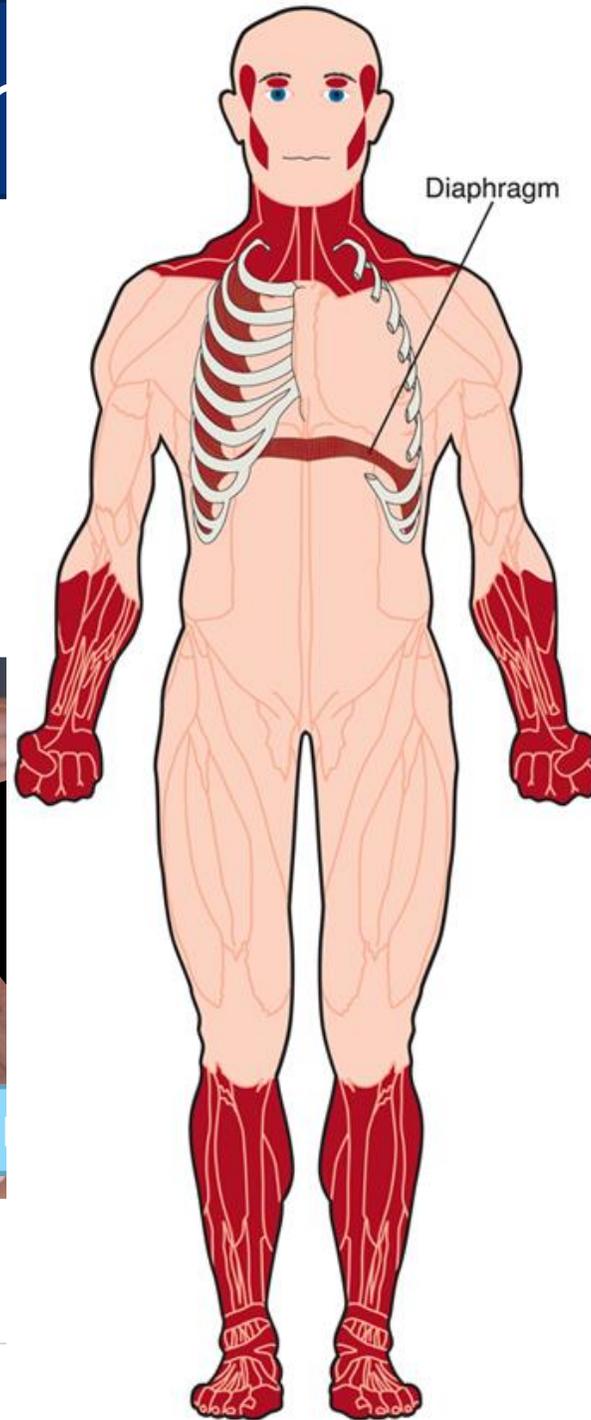
- blocage du trafic des autres ARN à la sortie du noyau
- interférence avec les mécanismes de production des autres protéines

MONT BLANC TUNNEL



Dystrophie myoton

linique «typique»?



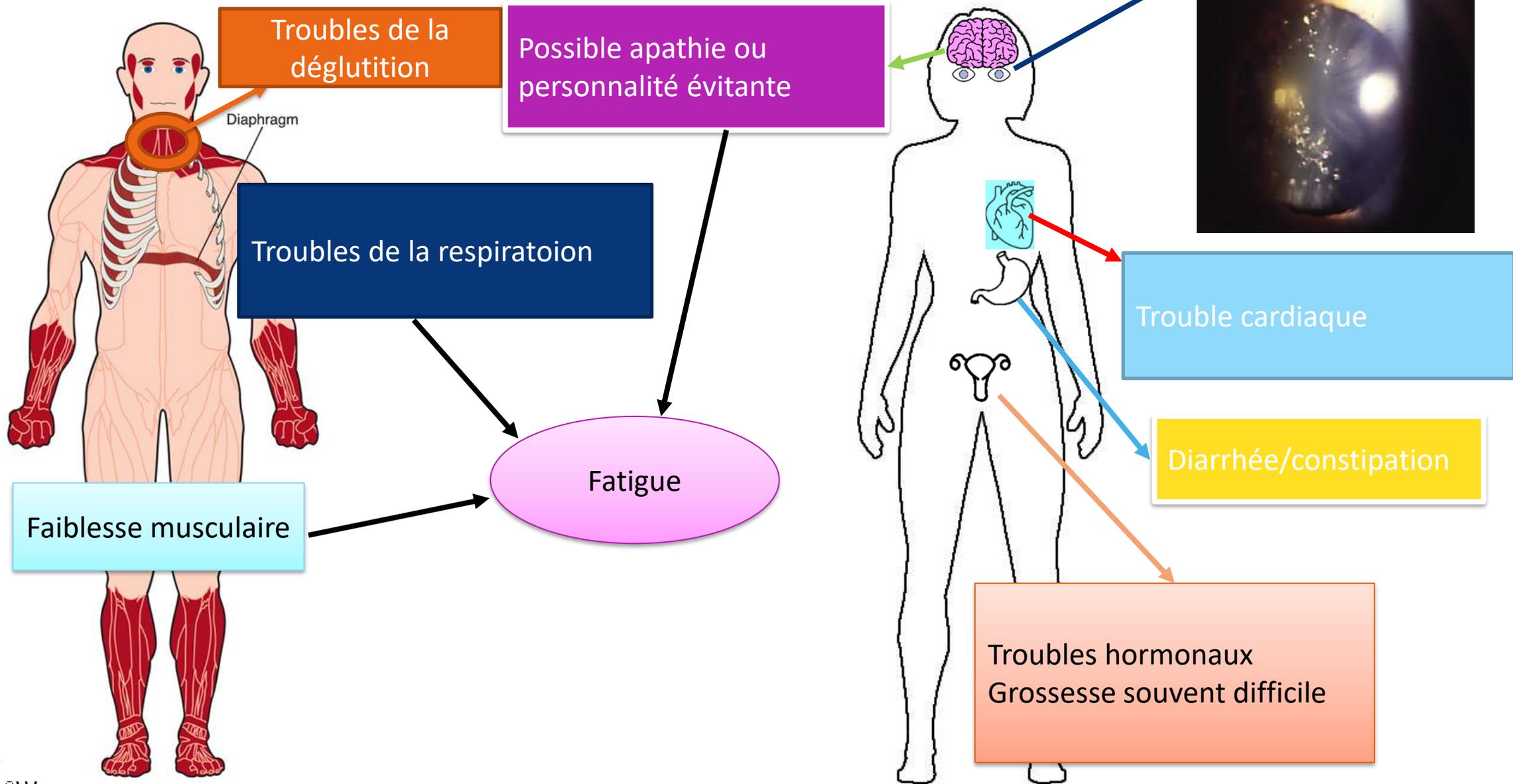
Flexo-extension doigts



Dorsiflexion pied



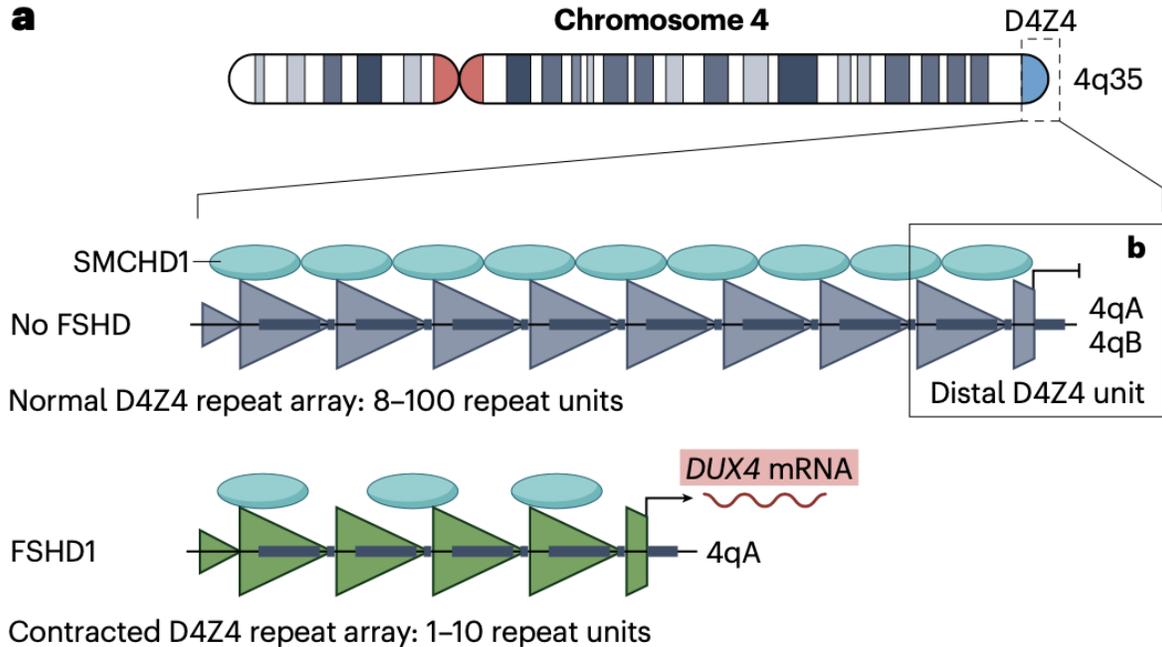




Dystrophie myotonique: perspectives thérapeutiques

| | Approche | DMI | Phase | |
|-------------------------------|-------------------------|-----|-------|---|
| DYNE-001 (ACHIEVE) | Médicament à base d'ARN | x | 1/2 | Oligonucléotide anti-sens (bloque la production de l'ARN trop long). Fin prévue juillet 2026 |
| ATX-01 (ArthemisR) | Médicament à base d'ARN | x | 1/2 | Oligonucléotide anti-sens Fin prévue décembre 2025 |
| VX-670 (Galileo) | Médicament à base d'ARN | x | 1/2 | Oligonucléotide anti-sens Fin prévue décembre 2026 |
| Del-desiran (HARBOR) | Médicament à base d'ARN | x | 3 | Petit ARN interfèrent Fin prévue mars 2027 |
| Metformine (Metformyo) | Pharmacologie | x | | Médicament anti-diabète avec possible effet sur la force musculaire Fin prévue décembre 2026 |

Dystrophie facio-scapulo-humérale



La partie terminale du gène *D4Z4* a la fonction d'empêcher la production de la protéine DUX.

Dans la dystrophie FSH, cette partie du gène est raccourcie et dysfonctionne.

→ la protéine DUX4 est exprimée

Dystrophie facio-scapulo-humérale

chemin vers un traitement



DUX 4



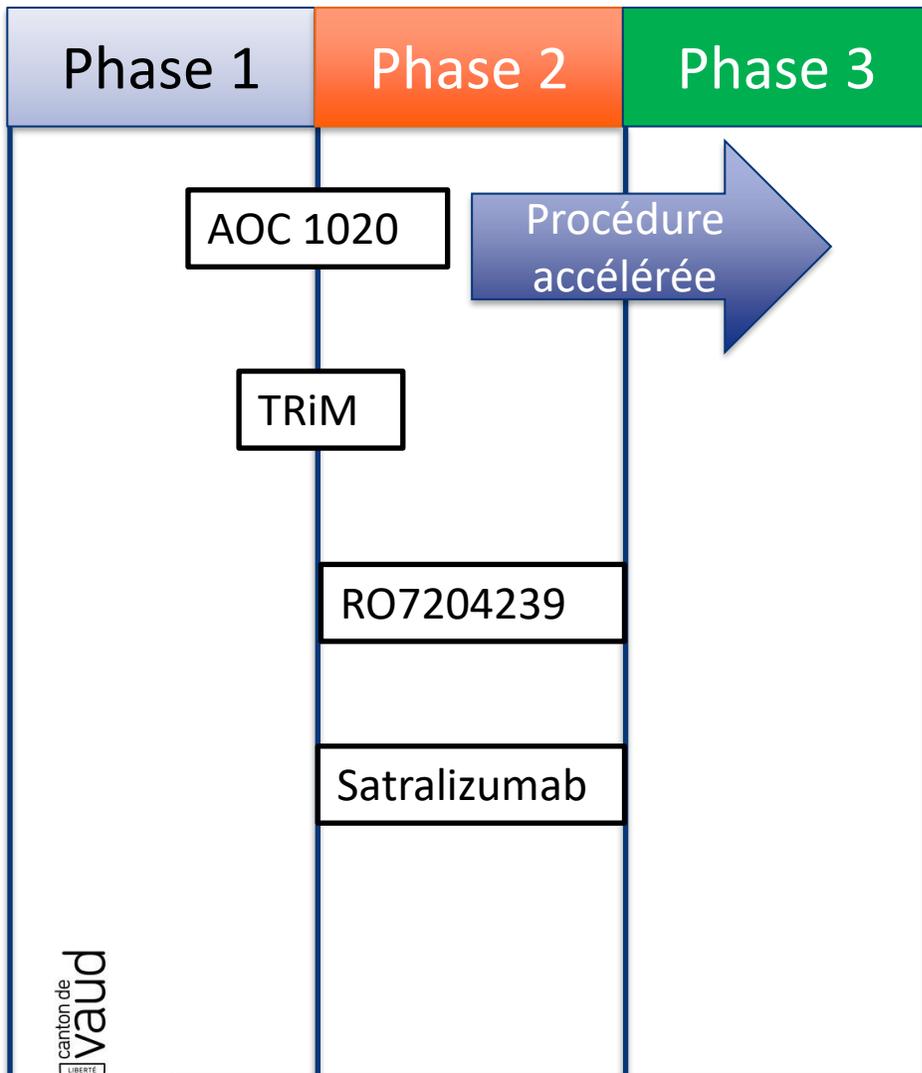
Fonction essentielle

- Activation production des tissus
- Organisation des cellules
- Activation correcte réponse immunitaire

Activité aberrante

- Dégénérescence musculaire
- Effet sur d'autres systèmes
- Inflammation

Essais cliniques en cours



Mécanisme

siRNA-mediated DUX4 silencing

Targeted RNAi molecule targeting DUX4 expression

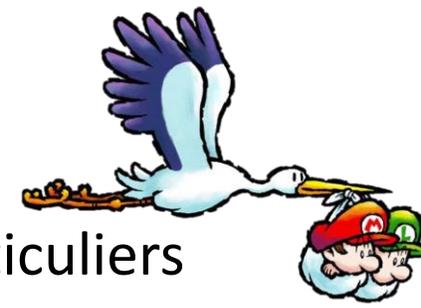
Myostatin inhibition

IL-6 antagonist



ReInforce

Conclusions



La recherche pour les maladies neuromusculaires rares présente des enjeux particuliers

Importance de:

- participer à la recherche
- renforcer les centres de référence

Des nombreuses études sont terminées (myasthénie)

ou en cours (dystrophie myotonique et FSHD)

→ les spécialistes travaillent pour vous en restant à jour avec la recherche