

## ReCognitION, une étape sur la voie d'une médecine personnalisée

La plupart des recherches en cours sur les dystrophies myotoniques sont basées sur des approches sophistiquées destinées à réparer l'anomalie génétique à l'origine de la maladie.

Ces études scientifiques sont prometteuses mais le chemin sera long avant d'obtenir un médicament

systémique testé et approuvé pour le patient.

Par contraste, ReCognitION s'inscrit dans la suite de l'essai clinique européen OPTIMISTIC explorant une approche alternative destinée à améliorer la qualité de vie du patient avec l'aide d'un médicament repositionné.



OPTIMISTIC, la plus large étude européenne à ce jour sur la Dystrophie Myotonique de type 1 (DM1) s'est déroulée de 2014 à 2017 dans 4 pays : les Pays-Bas, la France, la Grande-Bretagne et l'Allemagne. Une cohorte de 255 patients a été recrutée afin d'évaluer les effets sur la qualité de vie des patients d'une combinaison de thérapie comportementale et cognitive (TCC) associées à des exercices physiques. De plus, une description clinique approfondie des patients recrutés a été effectuée et des échantillons humains collectés pendant les interventions.

La thérapie comportementale et cognitive est une forme de soin basée sur l'idée que les pensées, les ressentis, les sensations physiques et les actions sont interconnectés. Les pensées, ressentis et comportements négatifs enferment la personne dans un cercle vicieux.

De manière progressive, le soignant propose des solutions pratiques pour améliorer l'état d'esprit et le comportement. Contrairement à d'autres approches thérapeutiques, la TCC se base sur l'état actuel du patient plutôt que sur les problèmes venant du passé.

Dans OPTIMISTIC, la cohorte a été divisée en deux groupes distincts, l'un bénéficiant d'une TCC, l'autre d'une prise en charge conventionnelle.

La TCC comporte jusqu'à 14 séances avec un psychologue se déroulant sur 10 mois, concentrées sur les symptômes et problèmes des patients visibles dans leur

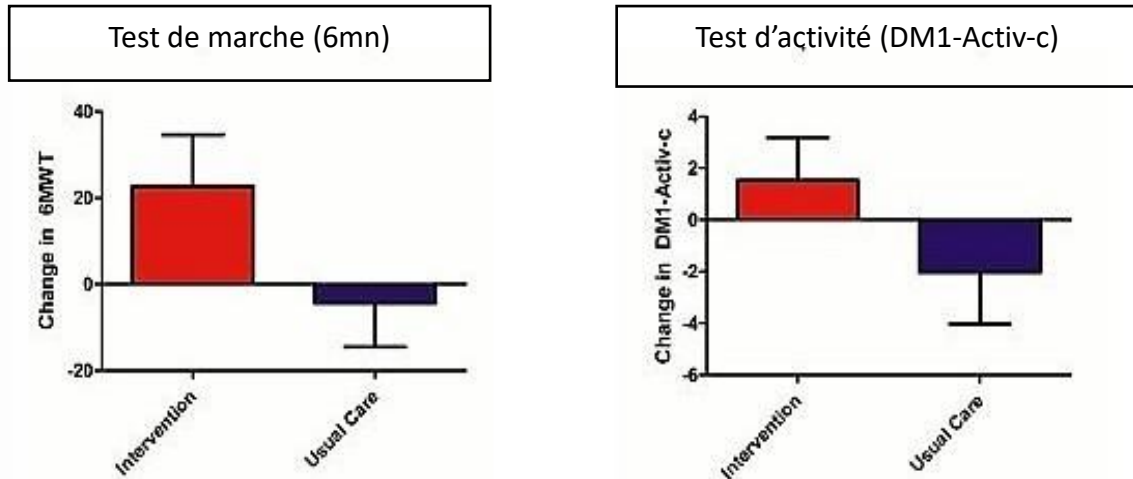
comportement quotidien tel que la diminution de l'activité, le stress, l'anxiété, la fatigue, la diminution des initiatives, l'interaction sociale, la qualité du sommeil, la douleur, ...



Un entraînement physique additionnel comportait des exercices aérobiques sous le contrôle d'un kinésithérapeute avec une évaluation des performances d'activité chez tous les patients (distance de marche, état du muscle).



*En résumé : pour la plupart des patients, OPTIMISTIC a démontré un bénéfice visible et mesurable dans les domaines étudiés : participation sociale, capacité d'exercice (test de marche, fatigue, activité physique objectivable, état du muscle). Tous ces effets positifs ont perduré lors du suivi après étude.*



*Un sous-groupe de patients réfractaires à la thérapie a été également identifié qui nous a amené à nous poser la question de l'amélioration de l'état de certains patients et pas d'autres. C'est de là qu'est né ReCognitION.*



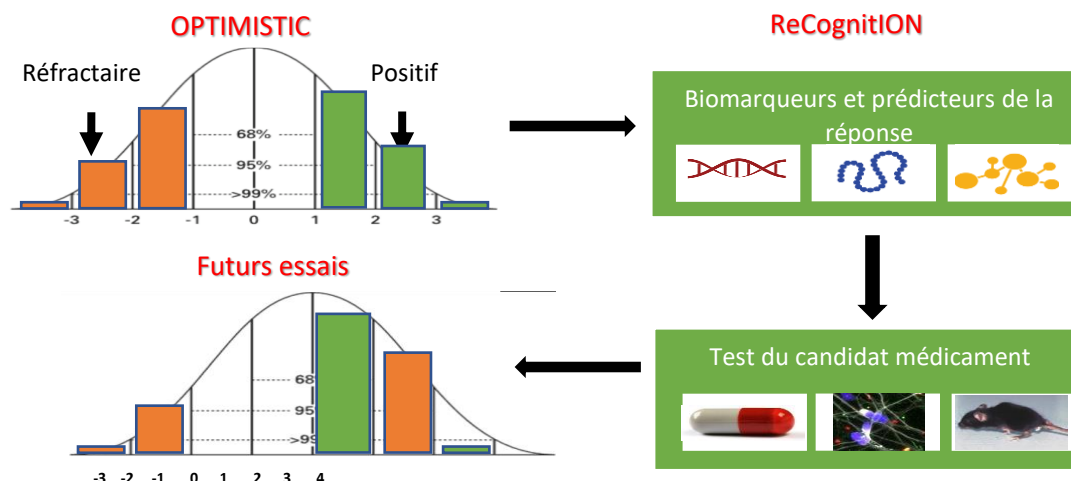
L'hypothèse principale de ReCognitION est que les chemins thérapeutiques associés à une réponse positive à la TCC peuvent être consolidés ou renforcés à l'aide de thérapies médicamenteuses conventionnelles ciblant les mêmes chemins.

L'essai est une étude préclinique, qui tire parti de toutes les informations et contenus recueillis auprès d'OPTIMISTIC. Aucune investigation clinique supplémentaire n'est nécessaire.

L'essai comprend les activités suivantes :

- Une analyse détaillée des réponses positives à une intervention comportementale de type CBT dans le groupe ayant bien répondu à Optimistic.

- L'identification de la signature moléculaire des réponses au moyen d'une approche bio-informatique et la caractérisation des processus moléculaires et des chemins associés à la TCC tels qu'observés et quantifiés dans OPTIMISTIC.
- L'identification de médicaments qui ciblent les mêmes voies, en priorisant les médicaments qui sont déjà approuvés pour un usage clinique (repositionnement de médicaments).
- Une évaluation de l'effet de ces médicaments sur les profils moléculaires des cellules des malades DM1 et les phénotypes comportementaux des modèles de souris DM1.



*En résumé : à la fin du projet, les candidats médicaments sélectionnés seront testés sur des modèles animaux et des cellules humaines. Les scientifiques auront une meilleure connaissance des raisons pour lesquelles le patient répond ou non aux consultations de TCC, mais d'autres investigations impliquant des patients seront nécessaires avant l'approbation du médicament pour une utilisation dans la dystrophie myotonique de type 1. Les études sur l'innocuité et la tolérance pourraient être accélérées si la dose prévue pour le DM1 reste dans les limites de la certification du médicament pour sa pathologie originale, mais une étude de phase 3 « aléatoirement contre placebo » sera nécessaire pour confirmer l'effet positif du médicament sur les patients.*



Le programme ReCognitION est un précurseur de techniques de soins novateur à bien des égards.

En premier lieu, le traitement n'est pas basé sur un protocole prédéfini et validé pour la maladie chez tous les patients en même temps, mais construit individuellement après une analyse détaillée des besoins du patient pour améliorer sa qualité de vie. Cette approche est prometteuse pour la dystrophie myotonique dont la variabilité des symptômes est bien connue, mais pourrait être adaptée à d'autres maladies neurologiques.

De plus, la stratégie de réorientation de médicaments fondée sur la technique de rétro-ingénierie à une réponse positive à

une intervention comportementale pourrait ouvrir la voie à des trajectoires futures de développement de médicaments pour les maladies rares.

Enfin, la combinaison de techniques de soins prodiguées au sein de différentes communautés d'intervenants afin d'en maximiser les effets est très innovante. Pour la dystrophie myotonique de type 1, le psychologue identifie les besoins du patient avec lui et réalise l'intervention de TCC. L'entraînement physique complémentaire est réalisé par un kinésithérapeute ou même un coach sportif, et la délivrance du médicament est contrôlée par un clinicien.

Cette diversité d'acteurs convergeant vers l'amélioration de la qualité de vie du patient est également un moyen attrayant d'obtenir et de maintenir l'engagement des patients parfois affectés par l'apathie et la mésestime d'eux-mêmes.

Quelque part, une nouvelle médecine hautement personnalisée est en train d'émerger...