

AVANCÉES dans la dystrophie myotonique de type 2

> dystrophie myotonique de type 2, DM2
> myopathie myotonique proximale
> PROMM (proximal myotonic
myopathy)

SAVOIR &
COMPRENDRE
AVANCÉES
DE LA
RECHERCHE

La dystrophie myotonique de type 2 ou PROMM (pour *proximal myotonic myopathy*) est une maladie rare, d'origine génétique. Elle affecte les muscles, qui s'affaiblissent (dystrophie) et ont du mal à se relâcher après contraction (myotonie). Elle peut toucher aussi d'autres organes (cœur, œil...). Elle se manifeste à l'âge adulte et évolue lentement. Cette maladie a de nombreux points communs avec une autre maladie neuromusculaire beaucoup plus fréquente, la maladie de Steinert (ou dystrophie myotonique de type 1).

Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale l'AFM-Téléthon 2020, présente les actualités de l'année écoulée dans la recherche sur la dystrophie myotonique de type 2 : colloques internationaux, études ou essais cliniques en cours, publications scientifiques et médicales...

Il est téléchargeable sur le site internet de l'AFM-Téléthon où se trouvent aussi d'autres informations concernant les domaines scientifiques, médicaux, psychologiques, sociaux ou techniques dans la dystrophie myotonique de type 2 :

WEB www.afm-telethon.fr > Concerné par la maladie > Dystrophie myotonique de type 2



Sommaire

Rédaction

▪ Myoinfo,
Département d'information sur
les maladies neuromusculaires
de l'AFM-Téléthon, Évry

Validation

▪ Guillaume Bassez
Centre de Recherche en
Myologie, Institut de Myologie,
Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

▪ Denis Furling
Centre de Recherche en
Myologie, Institut de Myologie,
Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

▪ Geneviève Gourdon
Centre de Recherche en
Myologie, Institut de Myologie,
Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

▪ Nathalie Loux
Direction scientifique de
l'AFM-Téléthon, Evry.

Remerciements

▪ Nous remercions toutes les
personnes concernées par
cette maladie qui ont pris le
temps de relire et d'amender
tout ou partie de ce document.

Les faits marquants	5
REDS, une équipe renforcée pour lutter contre les dystrophies myotoniques.....	5
Fédérer les associations européennes contre les dystrophies myotoniques.....	5
Congrès médico-scientifiques et ateliers de travail.....	5
Consortium international sur les dystrophies myotoniques IDMC-12.....	5
Conférence annuelle <i>Myotonic</i>	6
Workshop ENMC.....	6
Les congrès nationaux et internationaux sur les maladies neuromusculaires.....	7
2020, une année particulière.....	7
Face à la crise sanitaire, professionnels de santé et associations mobilisés.	7
Publications de recommandations internationales.....	8
Des publications scientifiques.....	8
Des bases de données	10
L'Observatoire DM-Scope.....	10
Le projet iDM-Scope.....	10
D'autres registres dans le monde.....	11
Des avancées cliniques	12
En quête d'outils de mesures fiables et sensibles.....	12
L'étude COMEDY-2.....	12
L'étude ASCEND-DM.....	12
D'autres études observationnelles en cours.....	13
Des biomarqueurs sanguins.....	13
Cannabis thérapeutique et myotonie.....	13
Troubles de la marche, chutes.....	13
Fragilité osseuse.....	14
Explorer des pistes thérapeutiques	14

Les **maladies** (d'origine)
généétiques sont des maladies
dues à des anomalies de l'ADN,
c'est-à-dire de l'information qui
détermine le fonctionnement
biologique de notre organisme.
Cette information est présente
dans nos cellules sous forme de
chromosomes. Nous l'héritons de
nos parents et nos enfants
héritent de la nôtre. C'est
pourquoi les maladies génétiques
sont souvent familiales, c'est-à-
dire qu'il peut y avoir plusieurs
membres d'une même famille
atteints par la maladie génétique.



La dystrophie myotonique de type 2 (DM2 ou PROMM pour *proximal myotonic myopathy*) est une maladie neuromusculaire rare d'origine génétique.

Elle est due à une répétition anormale d'une petite séquence d'ADN (quadruplet de nucléotides CCTG) au niveau du gène *ZNF9* (aussi appelé *CNBP*), sur le chromosome 3.

Habituellement, jusqu'à 75 répétitions *CCTG* sont présentes sur le gène *ZNF9*. Dans la DM2, le nombre de répétitions *CCTG* est anormalement augmenté, allant de 75 à plus de 10 000 répétitions.

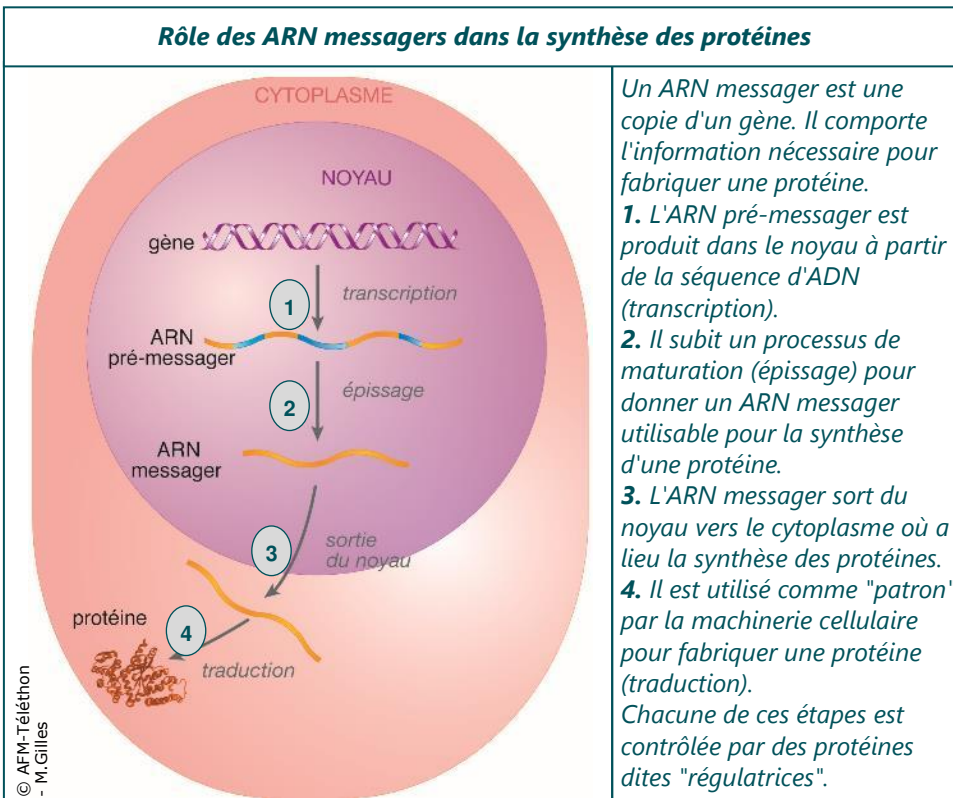


Des ARN messagers anormaux perturbent le fonctionnement de la cellule musculaire.

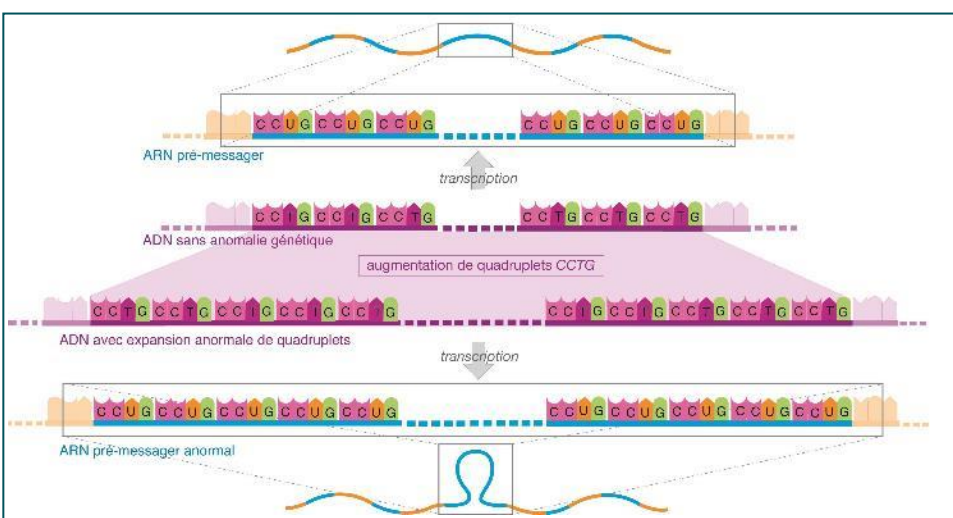
Pour produire la protéine ZNF9, il faut disposer de son plan de montage. C'est le rôle des ARN messagers ZNF9.

Ils sont produits dans le noyau par copie du gène ZNF9 (transcription). Après maturation (épissage), les ARN messagers ZNF9 sortent du noyau pour servir de guide à la fabrication de la protéine ZNF9.

Un **nucléotide** est l'unité de base de la molécule d'ADN et est de 4 sortes différentes (A, T, G, C). A chaque combinaison de 3 nucléotides (triplet ou trinuéclotide) sur le gène correspond un acide aminé dans la protéine.



- Dans la DM2, les répétitions anormales de quadruplets CCTG sont aussi recopiées dans les ARN messagers ZNF9.



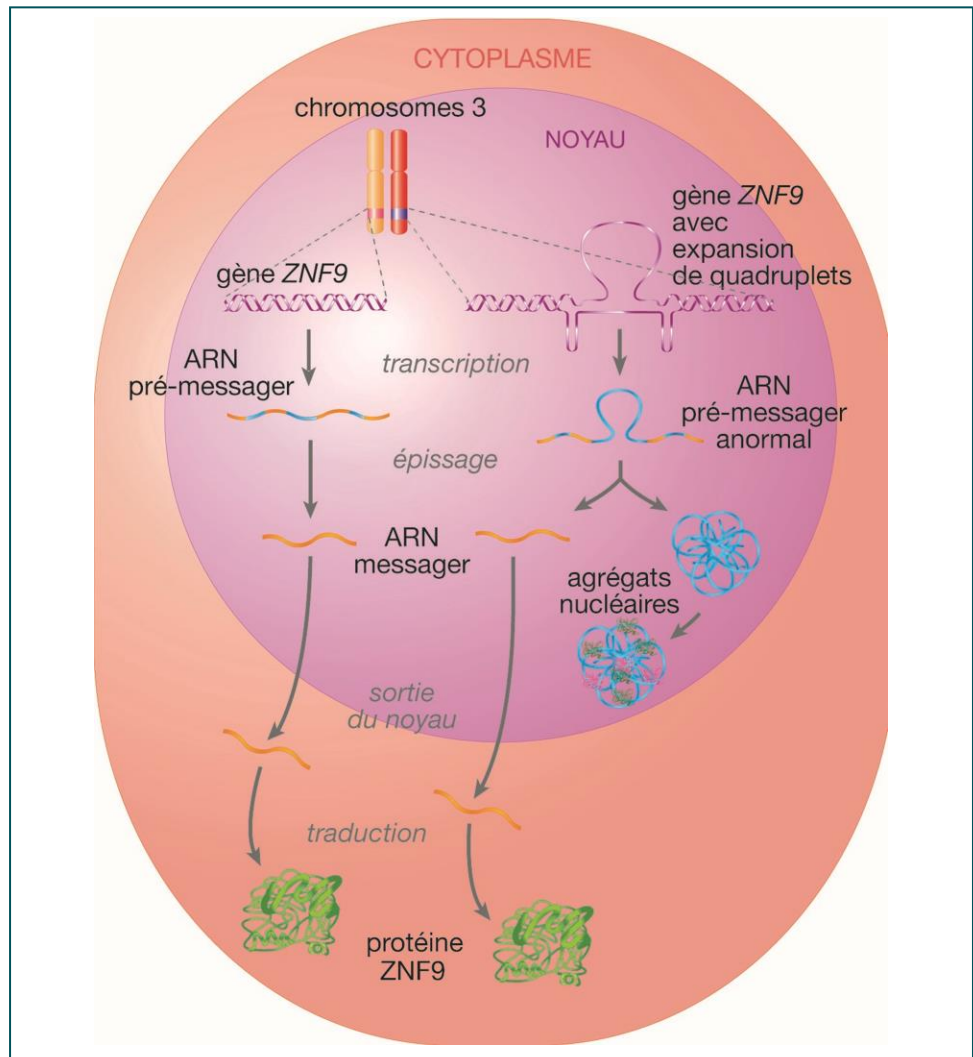
Expansion des quadruplets CCTG dans la DM2

La DM2 est due à l'augmentation importante du nombre de répétition d'une petite séquence d'ADN, composée de 4 nucléotides (quadruplets) sur le gène ZNF9. Lors de la fabrication de l'ARN messenger ZNF9, cette séquence répétée est recopiée. L'ARN messenger ZNF9 comporte une longue chaîne CCUG qui a tendance à se replier sur elle-même et former des boucles avec les autres ARN messagers ZNF9.



Les ARN *ZNF9* contenant les expansions *CCUG* forment des boucles anormales qui s'accumulent dans le noyau et constituent des agrégats nucléaires, lesquels entraînent notamment la séquestration des protéines régulatrices de la famille MBNL (*Muscleblind-like*) comme MBNL1, MBNL2 et MBNL3.

Ces protéines régulatrices sont elles-mêmes impliquées dans la maturation de nombreux ARN messagers (autres que l'ARN messager *ZNF9*). La séquestration des protéines régulatrices MBNL entraîne, par ricochet, de nombreuses perturbations dans les cellules.



L'épissage est une étape de la fabrication des protéines. Dans la première étape, la transcription, le message du gène est "transcrit" en ARN messager (un peu comme une photocopie de la région d'ADN qui porte le gène). Dans la seconde étape, l'épissage, l'ARN messager est "épissé" : certaines parties (les introns) sont coupées et les morceaux restants (les exons) sont réunis en un seul brin d'ARN messager mature qui ne contient que les informations nécessaires pour guider la synthèse de la protéine.

Formation d'agrégats dans le noyau

L'expansion CCTG est transcrite en CCUG dans l'ARN messager *ZNF9* formant un ARN messager anormal.

Les séquences CCUG des ARN messagers *ZNF9* anormaux ont tendance à se lier entre elles ainsi qu'à des protéines régulatrices du noyau. Elles forment des agrégats qui empêchent ces protéines régulatrices de jouer leur rôle dans la maturation (l'épissage) des ARN messagers de nombreux gènes. Cela perturbe le fonctionnement de la cellule.



Les faits marquants

REDs, une équipe renforcée pour lutter contre les dystrophies myotoniques

Depuis 2019, les équipes de Denis Furling, expert des dystrophies myotoniques, de Geneviève Gourdon, spécialiste de la répétition du triplet CTG, d'Arnaud Ferry, spécialiste en physiologie musculaire, et de Guillaume Bassez, neurologue et chercheur-clinicien qui coordonne le registre DM-Scope, se sont rassemblées. Complémentaires, elles forment désormais l'équipe *Repeat Expansions & Myotonic Dystrophy* (REDs) afin de mettre en commun les efforts déployés pour combattre la maladie, accélérer la recherche et faire émerger de nouvelles pistes thérapeutiques.

WEB <https://www.institut-myologie.org/recherche/myologie-centre-de-recherche/equipe-4-denis-furling/>

Fédérer les associations européennes contre les dystrophies myotoniques



L'année 2019 a vu la naissance d'une nouvelle association de patients appelée Euro-DyMA (*European Dystrophy Myotonic Association*) consacrée exclusivement aux dystrophies myotoniques de type 1 et 2 et fédérant les associations de patients européennes impliquées dans la lutte contre ces maladies.

L'Institut de Myologie héberge le siège de cette association, à très courte distance de la nouvelle équipe REDs. L'AFM-Téléthon est évidemment représentée au sein d'Euro-DyMA, notamment par le Groupe d'Intérêt Steinert DM1 et DM2.

WEB <http://euro-dyama.eu/>

Euro-DyMA: l'association européenne contre les dystrophies myotoniques

Trait d'union- Newsletter du Groupe d'Intérêt Steinert DM1 et DM2 2020 (Jan)

Congrès médico-scientifiques et ateliers de travail

Il existe plusieurs congrès dédiés aux dystrophies myotoniques qui permettent, pour les chercheurs et cliniciens spécialistes de ces maladies, d'échanger sur l'avancement de leurs projets de recherche et de mettre en place de nouvelles collaborations.

Consortium international sur les dystrophies myotoniques IDMC-12

Le consortium international consacré aux dystrophies myotoniques (IDMC) se réunit tous les deux ans. Sa 12^{ème} édition (**IDMC-12**) a eu lieu du 10 au 14 juin 2019 à Göteborg en Suède. Elle a bénéficié d'un soutien financier de l'AFM-Téléthon.

Du monde entier, des experts de ces maladies ont échangé sur les avancées scientifiques en matière de mécanismes moléculaires, de modèles animaux, de bases de données, de pistes thérapeutiques et d'essais cliniques dans les dystrophies myotoniques. Le point sur les projets en cours a confirmé l'intérêt grandissant de l'industrie pharmaceutique pour les dystrophies myotoniques, avec plus d'une dizaine de compagnies pharmaceutiques différentes impliquées, pour la plupart dans des programmes encore précliniques.

WEB <https://idmc12.org/>



Conférence annuelle *Myotonic*

La conférence annuelle de l'association américaine *Myotonic* a réuni sur 3 jours, en septembre 2019, plus de 450 personnes, dont 160 professionnels impliqués dans la recherche et la prise en charge des dystrophies myotoniques. Parmi eux figuraient 45 représentants de l'industrie du médicament, démontrant l'implication des laboratoires pharmaceutiques dans la recherche sur la maladie de Steinert, mais aussi sur la DM2.

WEB <https://www.myotonic.org/2019-myotonic-annual-conference>

Le temps des essais cliniques revient, aux États-Unis d'abord...

Trait d'union- Newsletter du Groupe d'Intérêt Steinert DM1 et DM2 2019 (Sep)

Un pipeline des candidats-médicaments en cours de développement dans les dystrophies myotoniques, issus de la recherche académique ou pharmaceutique, est en ligne sur le site de l'association Myotonic. Trois compagnies pharmaceutiques ont un projet en cours dans la DM2.

WEB <https://www.myotonic.org/sites/default/files/pages/files/Myotonic-Dystrophy-Drug-Development-Pipeline-as-of-19-May-2020-Full.pdf>

Un atelier de travail sur les atteintes du système nerveux central dans les dystrophies myotoniques

Un atelier de travail sur les atteintes du système nerveux central a été organisé par l'association Myotonic, dans le cadre de sa conférence annuelle de septembre 2019.

WEB <https://www.myotonic.org/sites/default/files/pages/files/Myotonic-CNSWorkshopAgenda-FNL-2019-08-22.pdf>

Ce thème, régulièrement abordé au cours des conférences Myotonic, avait fait l'objet d'une session dédiée en 2017 s'adressant aux personnes atteintes de dystrophie myotonique et à leurs proches aidants. Cette rencontre, qui avait réuni près de 350 participants, avait permis de décrire les signes de l'atteinte du système nerveux et leurs retentissements sur la qualité de vie. Si elle est surtout décrite dans la DM1, l'atteinte du système nerveux central existe aussi dans la DM2.

Comme pour l'atteinte musculaire, les familles sont dans l'attente d'un traitement efficace sur l'atteinte du système nerveux central, en priorité sur les trous de mémoire et l'impression que les idées « s'embrouillent ». Cela demande, entre autres, de déterminer quels sont les outils d'évaluation fiables et pertinents pour mesurer l'atteinte cognitive et son évolution, en particulier dans le cadre d'un essai clinique.

Patient Input to Inform the Development of Central Nervous System Outcome Measures in Myotonic Dystrophy.

White M.

Ther Innov Regul Sci. 2020 (Jan)

Workshop ENMC

Un atelier de travail « *La biologie dite fondamentale au service de la recherche clinique dans les dystrophies myotoniques - Construire un réseau européen de recherche appliquée* », organisé par l'ENMC en octobre 2019 à Hoofddorp (Pays-Bas), a réuni près de 30 participants (chercheurs, généticiens, biologistes moléculaires, cliniciens, association de malades, dont l'AFM-Téléthon...) avec pour objectif d'identifier les freins qui ralentissent le développement de nouvelles thérapies dans les dystrophies myotoniques et de proposer des solutions.

La maladie de Steinert, et, dans une moindre mesure la dystrophie myotonique de type 2, sont caractérisées par une très grande diversité de

Le système nerveux central comprend l'encéphale (cerveau, cervelet, tronc cérébral) et son prolongement, la moelle épinière. Il est protégé par une structure osseuse (la boîte crânienne pour l'encéphale et la colonne vertébrale pour la moelle épinière). Il analyse les informations sensorielles, programme le mouvement et transmet les ordres de contraction au muscle.

L'European Neuromuscular Centre (ENMC) est une organisation internationale visant à soutenir la recherche dans le domaine des maladies neuromusculaires. Il organise régulièrement des rencontres internationales rassemblant scientifiques et cliniciens sur une thématique donnée.

WEB www.enmc.org/



symptômes, même à l'intérieur d'une famille où plusieurs membres sont atteints. Les mécanismes en cause dans l'apparition de tel ou tel symptôme ne sont pas tous connus. Un plus large partage des connaissances et savoir-faire, mais aussi des outils pour la recherche aidera à mieux connaître les mécanismes pathologiques et identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. Les différents participants souhaitent la mise en place d'un consortium européen pour renforcer leurs interactions.

WEB <https://www.enmc.org/download/myotonic-dystrophies-molecular-approaches-for-clinical-purposes-framing-a-european-molecular-research-network/>

[248th ENMC International Workshop: Myotonic dystrophies: Molecular approaches for clinical purposes, framing a European molecular research network, Hoofddorp, the Netherlands, 11-13 October 2019.](#)

Wansink DG, Gourdon G, van Engelen BGM *et al.*
Neuromuscul Disord 2020 (Avr)

Les congrès nationaux et internationaux sur les maladies neuromusculaires

La thématique des dystrophies myotoniques est aussi régulièrement abordée dans les congrès français ou internationaux consacrés aux maladies neuromusculaires, comme le congrès international *Myology2019* (organisé par l'AFM-Téléthon en mars 2019 à Bordeaux), les Journées annuelles de la Société Française de Myologie (organisées en novembre 2019 à Marseille), ou le congrès international de la *World Muscle Society* (octobre 2019 à Copenhague au Danemark).

2020, une année particulière

La pandémie de Covid-19 a impacté la recherche dans les dystrophies myotoniques : de nombreuses équipes ont mis en pause provisoire leurs travaux en laboratoire, certains essais cliniques ont été temporairement interrompus; des congrès annulés ou reportés.

Face à la crise sanitaire, professionnels de santé et associations mobilisés.

- La filière des maladies rares neuromusculaires Filnemus, qui coordonne et anime les centres experts français, a impulsé de nombreuses actions dès les prémices de la pandémie et les adapte au fil de e-réunions bihebdomadaires auxquelles participent des médecins de l'AFM-Téléthon. La filière a ainsi émis des recommandations pour les médecins et les malades, publié sur son site Internet une foire aux questions, et des supports d'auto-rééducation pour palier la fermeture des cabinets de kinésithérapie, ou encore alerté sur les risques de l'hydroxychloroquine. Elle a élaboré une stratégie nationale de fonctionnement des centres de référence et de compétences afin de garantir aux malades une prise en charge optimale et homogène sur tout le territoire.

Filnemus a recensé plus de 90 malades neuromusculaires touchés par la Covid-19 en France.

- Le déploiement d'une enquête de Filnemus, avec l'AFM-Téléthon, auprès des personnes concernées par les maladies neuromusculaires permettra d'évaluer l'impact de la pandémie (psychologique, sur la prise en charge à domicile...).

WEB <http://www.filnemus.fr/>

WEB <https://www.afm-telethon.fr/coronavirus>

La Filière de santé maladies rares neuromusculaires FILNEMUS anime, coordonne et favorise les échanges entre les acteurs participant au diagnostic, à la prise en charge et à la recherche dans les maladies neuromusculaires (centres de références et centres de compétences, laboratoires de diagnostic, équipes de recherche, associations de personnes concernées...). Elle a été créée en février 2014, dans le cadre du deuxième Plan National Maladies Rares 2011-2014.

WEB www.filnemus.fr

➤➤ [Organisation des soins et maladies neuromusculaires](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon



- Le groupe d'intérêt Steinert DM1 et DM2 de l'AFM-Téléthon a publié un numéro de sa newsletter sur la Covid-19, avec plusieurs interviews de spécialistes des dystrophies myotoniques.

Steinert et COVID

Trait d'union- Newsletter du Groupe d'Intérêt Steinert DM1 et DM2 2019 (Mai)

- À l'international, l'association américaine *Myotonic* a publié des recommandations sur la prise en charge respiratoires des personnes atteintes de dystrophie myotonique pendant la pandémie. Elles ont été traduites en français par le réseau canadien sur les maladies neuromusculaires (*Neuromuscular Disease Network for Canada* ou NMD4C).

WEB <https://www.myotonic.org/respiratory-care-recommendations-myotonic-dystrophy-patients-during-covid-19-pandemic>

Publications de recommandations internationales

Afin que chaque personne atteinte d'une dystrophie myotonique (DM) bénéficie des meilleurs soins, l'association américaine *Myotonic* encourage l'élaboration de recommandations auxquelles puissent se référer les équipes de soins pas ou peu habituées à diagnostiquer et à traiter ces maladies.

- Ainsi, au cours de l'année écoulée, *Myotonic* a publié les premières recommandations de soins basées sur un consensus pour les adultes atteints de DM2 et des recommandations sur la prise en charge cardiologique dans la DM1 et dans la DM2.

Ces recommandations sont toutes issues de groupes de travail réunissant cliniciens et chercheurs venus d'Amérique du Nord et d'Europe (dont la France) et s'appuient principalement sur les opinions d'experts et sur le résultat des quelques études cliniques contrôlées disponibles. Pour chaque thématique, les auteurs passent en revue tous les aspects de la prise en charge, de la phase du diagnostic jusqu'aux modalités du suivi.

Consensus-based care recommendations for adults with myotonic dystrophy type 2.

Schoser B, Montagnese F, Bassez G *et al.*
Neurol Clin Pract. 2019 (Aout)

Clinical Care Recommendations for Cardiologists Treating Adults With Myotonic Dystrophy.

McNally EM, Mann DL, Pinto Y *et al.*
J Am Heart Assoc. 2020 (Fév)

- Ces documents de référence sont disponibles en plusieurs langues sur le site internet *Myotonic*.

WEB <https://www.myotonic.org/toolkits-publications>

- *Genereview*, une revue médicale de référence sur les maladies génétiques, a mis à jour l'article consacré à la DM2.

Myotonic Dystrophy Type 2.

Schoser B
GeneReviews (mise à jour de mars 2020)

Des publications scientifiques

C'est à travers des articles publiés dans des revues spécialisées que les chercheurs travaillant sur la dystrophie myotonique de type 2 (DM2) diffusent à la communauté scientifique et médicale leurs travaux et les conclusions ou hypothèses qu'ils peuvent en tirer. Le nombre de

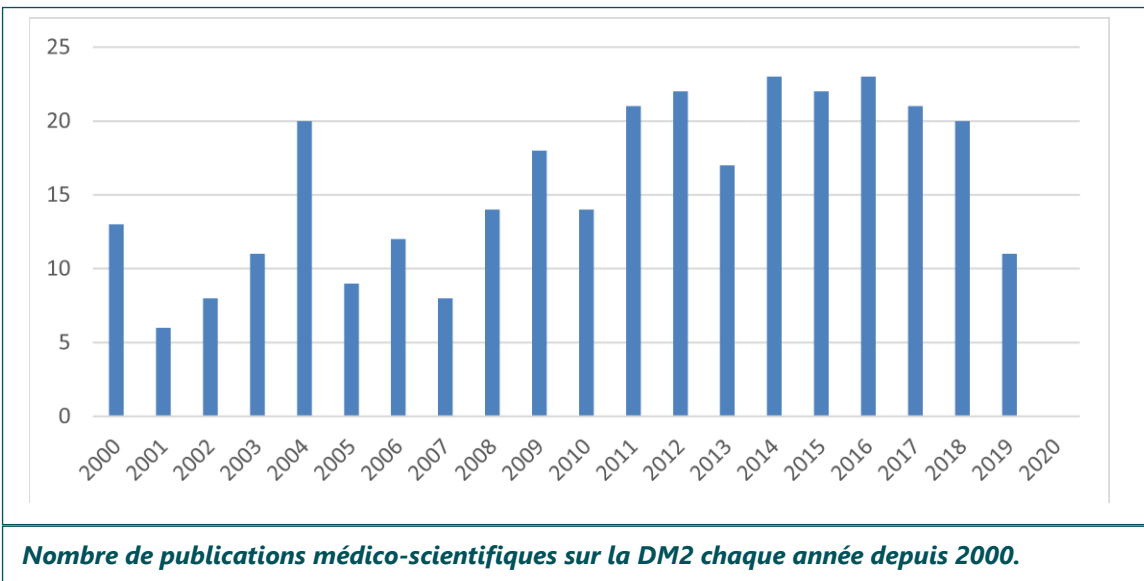
*L'association **Myotonic** (nouveau nom de Myotonic Dystrophy Foundation - MDF) est une organisation à but non lucratif américaine dédiée aux dystrophies myotoniques. Elle s'est fixée pour mission de contribuer à l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de dystrophies myotoniques et de soutenir la recherche d'un traitement pour ces maladies.*

WEB www.myotonic.org



publications enregistrées chaque année sur la DM2 démontre un intérêt constant pour cette maladie, décrite pour la première fois en 1994.

- Plusieurs grands axes de recherche ressortent :
 - mieux connaître la DM2 au niveau clinique (quelles sont les conséquences de la maladie sur l'organisme ? quels sont les examens médicaux les plus utiles pour le suivi, au quotidien ou lors d'un essai clinique ?...);
 - proposer et évaluer différents traitements et candidat-médicaments lors d'essais cliniques ;
 - étudier les mécanismes pathologiques impliqués dans l'apparition de la maladie et proposer de nouvelles pistes thérapeutiques.





Des bases de données

Le développement de bases de données de patients permet d'effectuer un recensement (exhaustif en cas de registre) des personnes atteintes d'une même maladie, de préciser l'histoire naturelle de celle-ci, d'établir des corrélations génotype/phénotype et de faciliter le recrutement de patients dans les essais cliniques.

L'Observatoire DM-Scope

La base de données DM-Scope, soutenue par l'AFM-Téléthon, a été mise en place en 2008 en France dans le but de collecter les données des personnes atteintes de dystrophie myotonique et de favoriser la recherche clinique dans ces maladies. Elle est devenue la plus grande base de données mondiale sur les dystrophies myotoniques.

- DM-Scope recueille les données démographiques, cliniques et biologiques de 3 359 personnes atteintes de dystrophie myotonique : 185 personnes atteintes de DM2 (1 enfant et 184 adultes) et 3 174 personnes atteintes de DM1 (363 enfants lors de l'inclusion et 2 811 adultes).

Observatoire français des dystrophies myotoniques DM-Scope		
Étudier l'histoire naturelle, améliorer la prise en charge, promouvoir la recherche clinique et le développement de nouvelles thérapies. (soutenue par l'AFM-Téléthon)		
Statut	Pays	Date de création
Recrutement en cours	France	Janvier 2008
En juin 2020 : 185 patients atteints de dystrophie myotonique de type 2 sont inclus dans l'observatoire DM-Scope.		

- Dans un article publié en juin 2019, un consortium franco-québécois avec à sa tête des chercheurs de l'Institut de Myologie de Paris présente un état des lieux de cette base de données.

Grâce à une étroite concertation de 55 centres de référence ou de compétence neuromusculaires, DM-Scope est la base de données consacrée aux dystrophies myotoniques la plus importante dans le monde. Elle est à l'origine de 12 études cliniques dans les dystrophies myotoniques (étude observationnelle, recherche fondamentale, recrutement de patients pour des essais cliniques...), dont une vise à mieux décrire les troubles de l'audition dans la DM2 (étude en cours).

The DM-scope registry: a rare disease innovative framework bridging the gap between research and medical care.

De Antonio M, Dogan C, Daidj F et al.

Orphanet J Rare Dis. 2019 (Juin)

WEB <http://www.dmscope.fr/>

Le projet iDM-Scope

Un consortium franco-québécois appelé iDM-Scope a pour objectif de créer une **plateforme internationale** pour les dystrophies myotoniques afin de faciliter la mise en place d'études multicentriques, réaliser des études d'histoire naturelle, identifier des marqueurs biologiques, développer des traitements potentiels... Mis en place depuis juillet 2016, il regroupe l'Observatoire DM-Scope et la base de données québécoise Q-DMR incluant les régions de Québec et du Saguenay.

*Les études de **corrélations génotype/phénotype** recherchent l'existence de liens entre les caractéristiques génétiques, le génotype, et les caractéristiques s'exprimant de façon apparente, le phénotype (taille, couleur et forme des yeux, couleur des cheveux, manifestation d'une maladie...). On peut ainsi identifier une relation plus ou moins étroite entre la présence d'une anomalie génétique et les manifestations d'une maladie génétique.*

*Les **Centres de référence des maladies neuromusculaires** sont des consultations spécialisées dans les maladies neuromusculaires labellisées par le ministère de la santé. Outre le suivi médical des personnes atteintes de maladies neuromusculaires, les consultations centres de références peuvent être sollicitées pour leur expertise dans le domaine du diagnostic ou de la prise en charge, par rapport à des situations médicales complexes. Elles contribuent à la réalisation d'essais cliniques et à l'amélioration des pratiques professionnelles.*



Registre québécois sur la dystrophie myotonique Q-DMR		
Mieux comprendre la DM, faciliter la participation des patients aux projets de recherche et aux essais cliniques		
Statut	Pays	Date de création
Recrutement en cours	Canada	2002
En avril 2018 : 1410 personnes sont incluses dans cette base de données.		

D'autres registres dans le monde

Lancée en 2013 par l'association américaine *Myotonic*, la base de données en ligne MDFR (pour *Myotonic Dystrophy Family Registry*) collecte des informations médicales et démographiques sur les personnes atteintes de dystrophies myotoniques (DM) afin d'aider les chercheurs à développer de nouveaux traitements efficaces et à identifier des participants à d'éventuelles études de recherche. L'objectif est de recueillir les données de 3 000 personnes âgées de 11 à 70 ans, suivies sur 5 ans (fin prévue en février 2021).

Base de données de familles Dystrophies myotoniques (MDFR)		
Recueil des données en ligne sur les dystrophies myotoniques (DM) [NCT02398786] (Promoteur : <i>Myotonic Dystrophy Foundation</i>)		
Statut	Pays	Date de création
Recrutement en cours	États-Unis	Février 2013

WEB <https://myotonicregistry.patientcrossroads.org>

D'autres pays ont aussi mis en place des bases de données nationales, comme les États-Unis et le Royaume-Uni.

Base de données américaine des dystrophies myotoniques		
Mettre en lien les personnes atteintes de DM avec les équipes de recherche, collecter les caractéristiques génétiques et démographiques des patients. (Promoteur : <i>University of Rochester</i>)		
Statut	Pays	Date de création
Recrutement en cours	États-Unis	2000
En août 2017, 180 personnes atteintes de DM2 ont été incluses dans la base de données.		

Base de données britannique des dystrophies myotoniques		
Collecter les caractéristiques génétiques et démographiques des patients, faciliter l'inclusion des patients dans les essais cliniques. (Promoteur : <i>John Walton Muscular Dystrophy Research Centre</i>)		
Statut	Pays	Date de création
Recrutement en cours	Royaume-Uni	2012
En juin 2020, 782 personnes atteintes de DM1 ou de DM2 ont été incluses dans la base de données.		



Des avancées cliniques

Les études observationnelles permettent de mieux connaître une maladie, d'identifier de meilleurs outils diagnostiques ou de suivi, d'évaluer l'effet d'un traitement à plus ou moins long terme... Elles sont indispensables pour pouvoir envisager des essais cliniques.

En quête d'outils de mesures fiables et sensibles

Plusieurs études observationnelles sont en cours dans la dystrophie myotonique de type 2 (DM2) pour identifier quels sont les meilleurs critères d'évaluation à utiliser lors d'un essai clinique. La DM2 est une maladie rare et qui évolue lentement. Il faut que les paramètres mesurés puissent mettre en évidence une amélioration ou une stabilisation de la maladie, sur une durée courte (un an) et sur un petit nombre de malades.

L'étude COMEDY-2

En Allemagne, l'étude observationnelle COMEDY-2 a suivi 66 patients atteints de DM2 pendant un an. Une série d'examen médicaux ont été réalisés à un an d'intervalle pour mesurer la force musculaire, l'endurance, les capacités motrices, la myotonie, la douleur ressentie, la fatigue, le niveau d'activités au quotidien, les troubles de la marche et de l'équilibre...

Leurs résultats montrent que l'atteinte musculaire se manifeste par une faiblesse musculaire augmentant avec l'âge et qui peut être évaluée par un *testing* musculaire manuel et un dynamomètre portatif.

Le score MBS (*myotonia behavior scale*) évalue la sévérité de la myotonie. Dans cette étude, plus de 75% des participants ne présentaient que des épisodes modérés et transitoires de myotonie et raideur musculaire, voire pas de raideur musculaire.

Les auteurs recommandent aussi le recours, lors des essais cliniques, à des questionnaires évaluant les douleurs musculaires (myalgies), au test de marche de 6 minutes (mesurant la distance parcourue en marchant 6 minutes et souvent réalisé lors des essais cliniques sur des maladies neuromusculaires) pour évaluer l'endurance et au test QMFT (pour *Quick Motor Function Test*) pour évaluer la fonction motrice dans son ensemble (les mouvements que la personne peut réaliser).

Validation of Motor Outcome Measures in Myotonic Dystrophy Type 2.

Montagnese F, Rastelli E, Khizanishvili N *et al.*

Front Neurol. 2020 (Avr)

L'étude ASCEND-DM

L'étude ASCEND-DM prévoit un recrutement jusqu'à 180 participants: 120 personnes atteintes de DM1 et 60 personnes atteintes de DM2, suivies pendant 2 ans.

Étude Observationnelle ASCEND-DM

Évaluer les paramètres cliniques et les biomarqueurs dans les dystrophies myotoniques de type 1 (n=120) et de type 2 (n=60) [NCT03867435]
(Promoteur : *National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)*)

Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	180 (de 11 ans à 70 ans)	États-Unis	2 ans	Février 2020– Juillet 2027

La **myotonie** est un défaut de relâchement de la fibre musculaire : après une contraction, le muscle ne revient pas rapidement à son état de repos initial. Ce phénomène donne une sensation de raideur due à une lenteur du relâchement du muscle après sa contraction. Il a tendance à s'améliorer avec la répétition du mouvement. La myotonie n'est en général pas douloureuse (à la différence d'une crampe par exemple), mais peut être gênante pour certains gestes de la vie courante (ouvrir un pot de confiture, visser ou dévisser une ampoule, manipuler certains objets...). Lors d'un examen clinique le médecin peut la provoquer par une percussion de la partie charnue du muscle avec un marteau à réflexe.

Le **testing musculaire** manuel est une méthode d'évaluation manuelle de la force de chaque groupe musculaire : la contraction du muscle dont on mesure la force se fait contre la résistance exercée par la main de l'examineur. La mesure est exprimée sur une échelle graduée de 0 (pas de force) à 5 (force musculaire normale).



D'autres études observationnelles en cours

L'association américaine *Myotonic* recense sur son site internet les essais en cours dans les dystrophies myotoniques. Trois études sont citées en cours aux États-Unis dans la DM2 :

- L'étude STOPP-DM2 (*Study of Pathogenesis and Progression in DM2*), conduite à l'Université de Rochester qui coordonne aussi la base de données américaine des dystrophies myotoniques. Cet essai devrait inclure 50 patients atteints de DM2 (recrutement en cours).
- Une étude d'histoire naturelle est en cours au Centre pour les maladies musculaires génétiques de l'Institut Kennedy Krieger, à Baltimore.
- Une étude pour rechercher des biomarqueurs dans les maladies neuromusculaires, dont la DM2, est en cours de recrutement, au centre hospitalier de Boston (USA).

WEB <https://www.myotonic.org/current-studies-and-trials>

Des biomarqueurs sanguins

À partir des travaux réalisés chez la souris et de prélèvements sanguins de 6 personnes atteintes de DM2, des chercheurs américains ont identifiés un ensemble de modifications de l'épissage, mesurables dans le sang et caractéristiques de la DM2. Cela pourrait en faire un bon biomarqueur de la maladie.

Loss of MBNL1 induces RNA misprocessing in the thymus and peripheral blood.

Sznajder Ł, Scotti MM, Shin J *et al.*
Nat Commun. 2020 (Avr)

Cannabis thérapeutique et myotonie

La prise en charge symptomatique de la myotonie, laquelle peut s'accompagner de myalgies, notamment dans la DM2, repose sur quelques médicaments employés au long cours : la mexillétine, la lamotrigine, la carbamazépine et la phénytoïne. Pour autant, le résultat n'est pas toujours satisfaisant.

- Dans un article publié en octobre 2019, des cliniciens allemands rapportent les résultats d'une étude pilote conduite en ouvert chez six personnes dont quatre étaient atteintes de DM1 ou de DM2 et deux d'une myotonie congénitale avec anomalie du gène codant le canal chlore. Pendant quatre semaines, les participants de l'étude ont pris à doses croissantes d'une huile à base de CBD (cannabidiol) et de THC (tétrahydrocannabinol), les deux composés actifs du cannabis utilisés à visée thérapeutique. L'analyse des paramètres cliniques, tant sur la myotonie que sur les douleurs musculaires, est en faveur d'un effet positif du produit. Les auteurs recommandent de nouveaux essais mais cette fois-ci randomisés et impliquant un plus grand nombre de patients.

A role for cannabinoids in the treatment of myotonia? Report of compassionate use in a small cohort of patients.

Montagnese F, Stahl K, Wenninger S, Schoser B.
J Neurol. 2019 (Oct)

Troubles de la marche, chutes

Une étude d'une durée de 100 jours chez 42 personnes atteintes de DM2 et 102 personnes atteintes de DM1 a montré qu'elles tombaient 7 à 8 fois que la normale : 17% des personnes atteintes de DM2 ont fait au moins 2 chutes pendant l'étude. Elles ont eu lieu le plus souvent à l'intérieur, d'où l'importance d'adapter le domicile pour réduire le risque de chutes

Ce que les médecins appellent l'histoire naturelle d'une maladie est la description des différentes manifestations d'une maladie et de leur évolution au cours du temps en l'absence de traitement.

Un marqueur biologique, aussi appelé biomarqueur, est une caractéristique mesurable qui indique un processus biologique normal ou pathologique. L'identification de nouveaux marqueurs biologiques d'une maladie est très importante pour surveiller l'évolution d'une maladie et l'efficacité de nouveaux traitements, que ces marqueurs soient physiologiques (modification de la pression sanguine, du rythme cardiaque...) ou moléculaires (modification de l'expression d'une protéine...).



(installation de tapis antidérapants et de mains-courantes, enlever tout ce qui peut faire obstacle...). Les personnes les plus à risque de chuter sont les plus âgées, les moins actives et celles avec la plus grande faiblesse musculaire.

High incidence of falls in patients with myotonic dystrophy type 1 and 2: A prospective study.

Berends J, Tieleman AA, Horlings CGC *et al.*
Neuromuscul Disord. 2019 (Aout)

Fragilité osseuse

Une étude réalisée auprès de 13 patients atteints de DM2 a montré une plus grande fragilité osseuse, en lien avec l'atteinte hormonale et musculaire consécutive à la maladie : 7 personnes avaient eu des fractures liées à la fragilité osseuse.

Six personnes atteintes de DM2 présentaient une diminution de la densité minérale osseuse au niveau des hanches (ostéopénie).

Fragility fractures and bone mineral density in male patients affected by type 1 and type 2 myotonic dystrophy.

Passeri E, Sansone VA, Sconfienza LM *et al.*
Neuromuscul Disord. 2019 (Nov)

Explorer des pistes thérapeutiques

L'avancée des connaissances sur les mécanismes moléculaires dans la dystrophie myotonique de type 2 (DM2) permet d'envisager différentes pistes thérapeutiques. La DM2 peut aussi bénéficier à terme des progrès réalisés dans la maladie de Steinert (DM1), les deux maladies ayant certains mécanismes pathologiques en commun.

Ces pistes, avant d'être validées chez l'homme dans le cadre d'essais cliniques, doivent d'abord être testées sur des modèles cellulaires et animaux.

- Les pistes thérapeutiques à l'étude dans la DM2 ciblent l'ARN messager *ZNF9* anormal. Elles reposent sur l'utilisation :

- soit d'ARN (oligonucléotides anti-sens ou micro-ARN) capables de lier la séquence d'ARN *CCUG* anormalement répétée sur l'ARN messager *ZNF9* muté,

- soit de petites molécules capables de se fixer à la structure en forme de boucles que forment les répétitions *CCUG* de l'ARN messager *ZNF9*.

- Deux revues de la littérature ont fait le point sur l'utilisation de micro-ARN ou de petites molécules dans les dystrophies myotoniques de types 1 et 2.

- Si les recherches sur les micro-ARN sur des mouches modèles ou des souris modèles de maladie de Steinert semblent prometteuses, les connaissances sur les micro-ARN perturbés dans la DM2 sont encore très limitées. Des recherches sont nécessaires pour pouvoir identifier une (ou des) cible(s) thérapeutique(s) potentielle(s) dans la DM2.

MicroRNA-Based Therapeutic Perspectives in Myotonic Dystrophy.

López Castel A, Overby SJ, Artero R.
Int J Mol Sci. 2019 (Nov)

- La plupart des petites molécules en cours de développement sont étudiées dans la maladie de Steinert. Seules 2 molécules testées sur des modèles cellulaires de DM2 sont présentées.

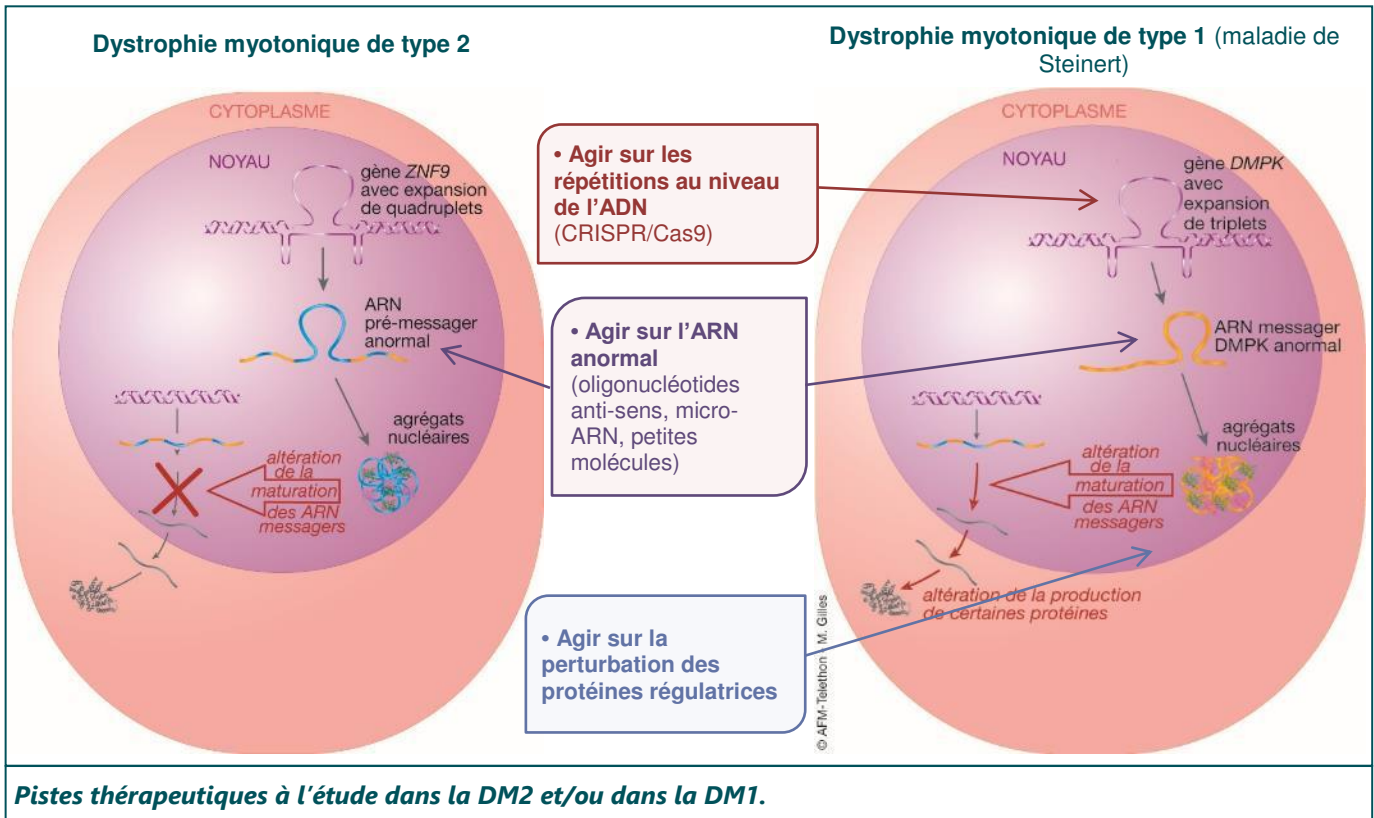
Les **micro-ARN** (miARN) sont des petits ARN produits par la cellule qui ne sont pas traduits en protéine. Leur rôle est de réguler l'expression de gènes en bloquant la traduction de l'ARN messager de ces derniers en protéine. L'expression de ces miARN varie en fonction des situations. Dans les maladies neuromusculaires, certains miARN sont exprimés et pas d'autres, et la combinaison des miARN exprimés est différente d'une maladie neuromusculaire à l'autre et spécifique de chacune.



Toutefois, les mécanismes sur lesquels reposent ces approches sont communs à la DM1 et la DM2 : il s'agit de cibler les répétitions anormales dans l'ARN messager pour libérer les protéines régulatrices MBNL piégées dans les agrégats nucléaires. La recherche dans la DM2 de petites molécules ciblant l'ARN *ZNF9* profitera, de fait, des progrès réalisés dans la DM1.

Mitigating RNA Toxicity in Myotonic Dystrophy using Small Molecules.

Reddy K, Jenquin JR, Cleary JD, Berglund JA.
Int J Mol Sci. 2019 (Aout)



Pistes thérapeutiques à l'étude dans la DM2 et/ou dans la DM1.

▪ Aux États-Unis, l'équipe de Matthew Disney recherche un composé capable de dégrader spécifiquement l'ARN messager *ZNF9* anormal. Elle a mis au point et testé plusieurs molécules candidates sur des cellules prélevées chez des personnes atteintes de DM2.

Cette équipe a montré que l'utilisation d'oligonucléotides anti-sens dans la DM2 pourrait être toxique. Ceux-ci peuvent se fixer sur une courte séquence répétée CCTG présente sur *MBNL1* ce qui entraîne la dégradation de la protéine régulatrice *MBNL1* et aggrave les perturbations observées dans les cellules DM2.

Ces travaux permettent aussi de mieux comprendre les effets de l'augmentation des répétitions CCTG sur l'ARN messager de *ZNF9*. La protéine *MBNL1*, en se liant à l'ARN messager *ZNF9* muté, entraîne une altération de l'épissage de l'ARN *ZNF9* lui-même.

Structure-Specific Cleavage of an RNA Repeat Expansion with a Dimeric Small Molecule Is Advantageous over Sequence-Specific Recognition by an Oligonucleotide.

Benhamou RI, Angelbello AJ, Andrews RJ *et al.*
ACS Chem Biol. 2020 (Jan)

A Toxic RNA Catalyzes the Cellular Synthesis of Its Own Inhibitor, Shunting It to Endogenous Decay Pathways.

Benhamou RI, Angelbello AJ, Wang ET, Disney MD.
Cell Chem Biol. 2020 (Jan)

Un oligonucléotide anti-sens est un fragment d'ARN, généralement synthétisé en laboratoire, qui peut se lier spécifiquement à un ARN messager naturel : la séquence nucléotidique (sa formule chimique) de l'oligonucléotide anti-sens est complémentaire de celle de l'ARN messager qu'il cible. Il peut ainsi modifier l'ARN messager (saut ou incorporation d'exon(s) en intervenant à l'étape de sa maturation (l'épissage))



- Tout au long de l'année, suivez l'actualité de la recherche dans les maladies neuromusculaires sur :

WEB www.afm-telethon.fr > Voir toutes les actus > Maladies

- Le blog du Groupe d'intérêt AFM-Téléthon Steinert, DM1, DM2 vous tient informé sur les actualités dans les dystrophies myotoniques et les activités du groupe.

WEB <http://steinert.blogs.afm-telethon.fr>