

# AVANCÉES dans la maladie de Steinert

> *myotonie de Steinert*  
> *dystrophie myotonique de type 1*  
> *DM1*

SAVOIR &  
COMPRENDRE

AVANCÉES  
DE LA  
RECHERCHE



La maladie de Steinert ou dystrophie myotonique de type 1 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 touche aussi d'autres organes (cœur et appareil respiratoire, appareil digestif, sécrétions hormonales et système nerveux) : c'est une maladie dite multisystémique.

Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale l'AFM-Téléthon 2020, présente les actualités de l'année écoulée concernant la recherche dans la dystrophie myotonique de type 1 : 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 les dystrophies myotoniques :

**WEB** [www.afm-telethon.fr](http://www.afm-telethon.fr) > Concerné par la maladie > Maladie de Steinert (dystrophie myotonique de type 1)



## 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.

<b>Faits marquants.....</b>	<b>6</b>
Une équipe renforcée pour lutter contre les dystrophies myotoniques - <i>Repeat Expansions &amp; Myotonic Dystrophy</i> (REDs).....	6
Fédérer les associations européennes contre les dystrophies myotoniques.....	6
Congrès médico-scientifiques et ateliers de travail.....	6
Consortium international sur les dystrophies myotoniques IDMC-12.....	6
Conférence annuelle <i>Myotonic</i> et atelier de travail sur les atteintes du système nerveux central dans la DM1.....	7
Workshop ENMC « La biologie dite fondamentale au service de la recherche clinique dans les dystrophies myotoniques - Construire un réseau européen de recherche appliquée».....	7
Les congrès nationaux et internationaux sur les maladies neuromusculaires.....	8
2020, une année particulière .....	8
Publications des recommandations internationales .....	9
De nombreuses publications scientifiques.....	9
<b>Des bases de données.....</b>	<b>11</b>
L'Observatoire DM-Scope .....	11
Le projet I-DM-Scope.....	11
D'autres registres dans le monde.....	12
<b>Des avancées cliniques .....</b>	<b>13</b>
Retentissement de la DM1 sur les activités de la vie quotidienne .....	13
Troubles cognitifs.....	14
Fatigue et somnolence.....	15
Troubles de la marche, chutes .....	15
Implication de l'atteinte du système nerveux central .....	16
Une maladie multisystémique.....	17
Trouver de bons critères d'évaluation pour les essais cliniques.....	18
Cannabis thérapeutique et myotonie .....	19
<b>Des essais cliniques .....</b>	<b>20</b>
L'AMO-02.....	20
La metformine.....	21
Bénéfice de la metformine sur le risque de cancers.....	21
La metformine agit sur le métabolisme.....	22
Un essai italien en cours .....	22
MYD-0124.....	23
ERX-963.....	23
La ventilation non invasive .....	24



<b>Des avancées génétiques.....</b>	<b>25</b>
Instabilité des répétitions CTG .....	25
Méthylation du gène DMPK.....	26
Le diagnostic pré-implantatoire.....	26
<b>Explorer des pistes thérapeutiques .....</b>	<b>28</b>
Agir sur le gène DMPK.....	29
Agir sur l'ARN DMPK .....	29
Des oligonucléotides optimisés .....	29
La cugamycine associée à la déglycobléomycine.....	30
Des inhibiteurs de CDK12 et des microtubules .....	30
L'exercice physique .....	30
Agir sur les protéines régulatrices perturbées .....	31
Agir sur l'autophagie.....	31



La maladie de Steinert ou dystrophie myotonique de type 1 (DM1) est une maladie neuromusculaire rare. C'est une maladie d'origine génétique.

- Elle est due à une répétition anormale d'une petite séquence d'ADN (**triplet de nucléotides CTG**), au niveau du **gène DMPK** (pour *dystrophia myotonica protein kinase*) sur le chromosome 19.

Habituellement, une répétition comprenant entre 5 et 37 triplets CTG est retrouvé dans le gène DMPK.

- Dans la maladie de Steinert, le nombre de ces répétitions CTG est anormalement augmenté, allant de 50 jusqu'à plusieurs milliers de triplets. D'une façon générale, plus l'expansion est importante, plus les manifestations de la maladie sont précoces et marquées, sans pour autant que la corrélation soit parfaite.

- Les médecins distinguent 5 formes en fonction de l'âge de début d'apparition de la maladie :

- à la naissance (forme congénitale),
- entre 1 mois et 10 ans (forme à début infantile),
- entre 10 et 20 ans (forme à début juvénile),
- entre 20 et 40 ans (forme débutant à l'âge adulte)
- après 40 ans (forme d'apparition tardive).

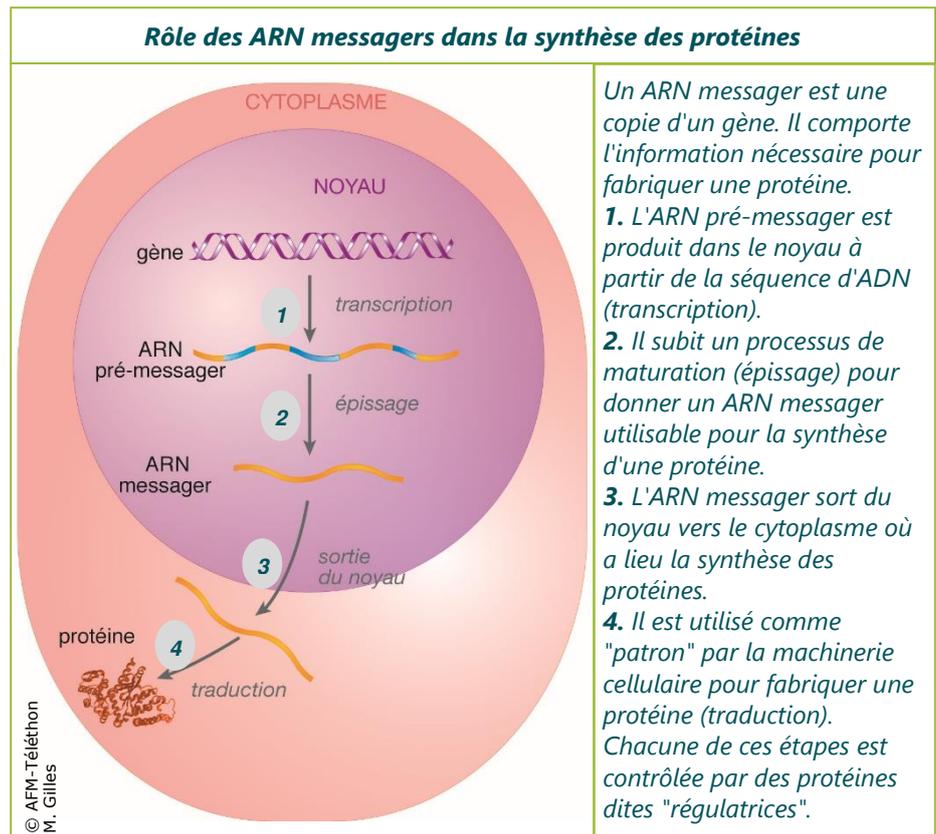
**Des ARN messagers anormaux perturbent le fonctionnement de la cellule musculaire.**

Pour produire la protéine DMPK, il faut disposer d'un plan de montage de ces protéines. C'est le rôle des ARN messagers.

Ils sont produits dans le noyau par copie du gène DMPK (transcription).

Après maturation (épissage), les ARN messagers sortent du noyau pour servir de guide à la fabrication des protéines DMPK.

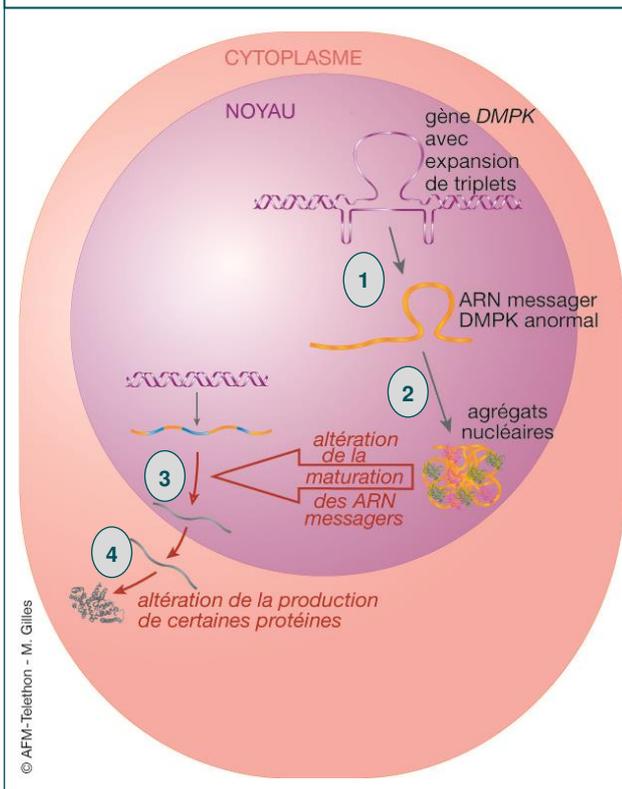
Les **maladies** (d'origine) **génétiques** sont des maladies dues à des anomalies de l'ADN, c'est-à-dire de l'information qui détermine le fonctionnement biologique de notre organisme. Cette information est présente dans nos cellules sous forme de chromosomes. Nous l'héritons de nos parents et nos enfants 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. **L'expression d'un gène** correspond à la quantité de protéine fabriquée à partir de ce gène. Un gène fortement exprimé conduit à la production de grosse quantité de protéine, un gène faiblement exprimé à la production de petite quantité de protéine. Un **nucléotide** est l'unité de base de la molécule d'ADN et est de 4 sortes différentes (A, T, G, C). À chaque combinaison de 3 nucléotides (triplet ou trinuéclotide) sur le gène correspond un acide aminé dans la protéine.



- Dans la DM1, les répétitions anormales de triplets CTG sont aussi recopiées dans les ARN messagers où ils forment des structures anormales en tige-boucle. Ces ARN mutés ne sortent plus du noyau mais s'accumulent dans le noyau constituant des agrégats nucléaires qui perturbent notamment les fonctions de 2 protéines :
    - les protéines de liaison aux ARNs de la famille MBNL (*Muscleblind-like*), comme MBNL1, MBNL2 et MBNL3 selon les tissus, sont séquestrées par ces ARN anormaux ;
    - les protéines de liaison aux ARNs de la famille CELF (CELF1 ou CUGBP1) ont leur activité altérée.
- Du fait de leur rôle dans la maturation d'autres ARN messagers, les modifications d'activité de MBNL et CELF1 provoquent des perturbations de l'expression d'autres gènes (effet boule de neige).



**Une accumulation toxique d'ARN messenger**



1. L'expansion de triplet CTG est transcrite en triplet CUG dans l'ARN messenger DMPK formant un ARN messenger anormal.
2. Les ARN messagers DMPK anormaux ont tendance à se lier à des protéines contenues dans le noyau et à former des agrégats (les foci). Cette liaison empêche ces protéines nucléaires de jouer leur rôle.
3. Certaines protéines régulatrices sont augmentées, d'autres sont diminuées, ce qui modifie la maturation de nombreux ARN messagers de la cellule (différents de l'ARN messenger DMPK).
4. Cela perturbe la synthèse de plusieurs protéines de la cellule.

Pour en savoir plus sur les mécanismes en jeu dans la maladie de Steinert :

**WEB** [Zoom sur... la recherche dans la maladie de Steinert](#)



## Faits marquants

### Une équipe renforcée pour lutter contre les dystrophies myotoniques - Repeat Expansions & Myotonic Dystrophy (REDs)

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 expérimenté de la maladie de Steinert et qui coordonne le registre DM-Scope, se sont rassemblées pour former une seule et même équipe complémentaire 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.

Cette association a son siège à l'Institut de Myologie à Paris, à très courte distance de la nouvelle équipe REDs. L'AFM-Téléthon est représentée dans cette nouvelle association, 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. La 12<sup>ème</sup> édition du consortium international dédié aux dystrophies myotoniques (**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 cette maladie 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* et atelier de travail sur les atteintes du système nerveux central dans la DM1.

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 de la maladie de Steinert. Parmi eux, 45 représentants de l'industrie du médicament, démontrant l'implication des laboratoires pharmaceutiques dans la recherche sur la maladie de Steinert.

**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

**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 a été organisé par l'association *Myotonic*, dans le cadre de la 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 la maladie de Steinert 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 dans la DM1 et leurs retentissements sur la qualité de vie. 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 « La biologie dite fondamentale au service de la recherche clinique dans les dystrophies myotoniques - Construire un réseau européen de recherche appliquée »

Un atelier de travail 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 d'y proposer des solutions.

La maladie de Steinert est caractérisée par une très grande diversité de 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 grand partage des connaissances et de savoir-faire, mais aussi d'outils pour la recherche aidera à mieux connaître les mécanismes pathologiques et identifier de nouvelles cibles

**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](http://www.myotonic.org)

**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/](http://www.enmc.org/)



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 de la maladie de Steinert 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 la maladie de Steinert : de nombreuses équipes de recherche ont mis en pause provisoirement 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 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](http://www.filnemus.fr)

» Organisation des soins et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon

- 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 pallier la fermeture des cabinets de kinésithérapie, ou encore alerté sur les risques de l'hydroxychloroquine dans les maladies neuromusculaires. 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 en situation de pandémie.

- Le déploiement d'une enquête de Filnemus, avec l'AFM-Téléthon, auprès des personnes concernées par les maladies neuromusculaires a permis de recenser plus de 90 malades neuromusculaires touchés par la Covid-19 en France. Cette enquête permettra d'évaluer l'impact de la pandémie (psychologique, sur la prise en charge à domicile...).

**WEB** [http://www.filnemus.fr/](http://www.filnemus.fr)

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

- Le groupe d'intérêt Steinert DM1 et DM2 de l'AFM-Téléthon a publié un numéro de sa newsletter sur le 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 des 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 des 12 derniers mois, *Myotonic* a publié des recommandations sur la prise en charge des enfants atteints de DM1, sur la prise en charge respiratoire dans la DM1 et 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 de 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 congenital and childhood-onset myotonic dystrophy type 1.**

Johnson NE, Zapata-Aldana E, Angeard N, *et al.*  
*Neurol Clin Pract.* 2019 (Oct)

#### **Clinical Care Recommendations for Cardiologists Treating Adults With Myotonic Dystrophy.**

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

#### **Consensus-Based Care Recommendations for Pulmonologists Treating Adults with Myotonic Dystrophy Type 1.**

Boentert M, Cao M, Mass D *et al.*  
*Respiration.* 2020 (Avr)

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

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

### De nombreuses publications scientifiques

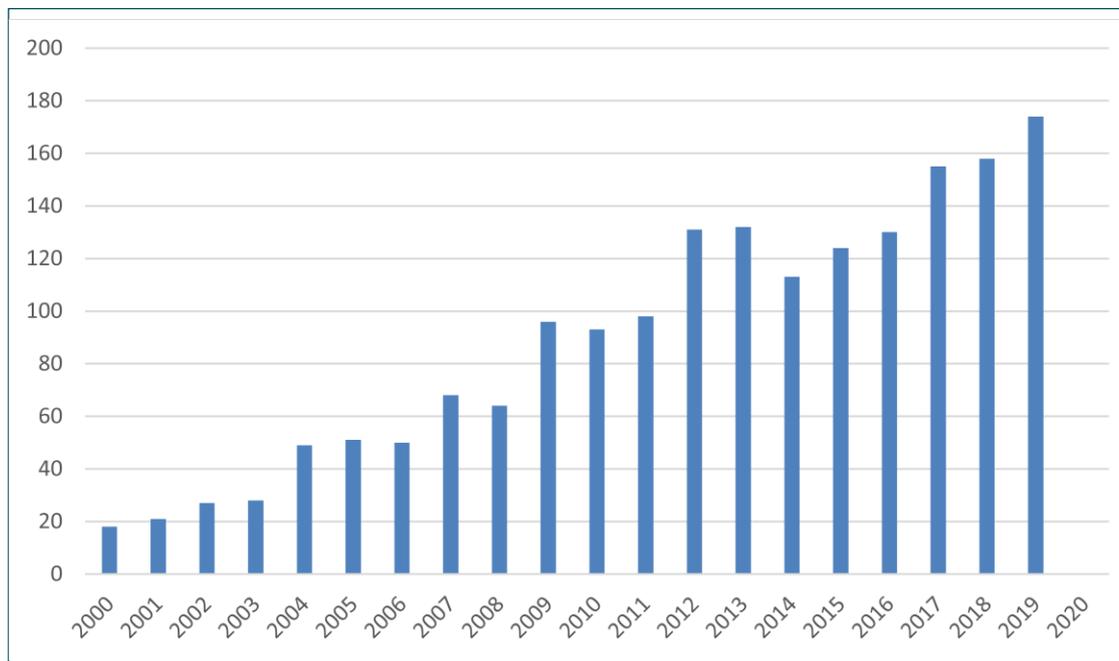
C'est à travers des articles dans des revues spécialisées que les chercheurs travaillant sur la maladie de Steinert (DM1) diffusent à la communauté scientifique et médicale leurs travaux et les conclusions ou hypothèses qu'ils peuvent en tirer. Le nombre de publications enregistrées chaque année sur la DM1 démontre à quel point la recherche dans le domaine est active et diversifiée.

Plusieurs grands axes de recherche ressortent :

- mieux connaître la maladie de Steinert au niveau clinique (quelles sont les conséquences de la maladie sur l'organisme ? quels sont les examens médicaux les plus utiles pour le suivi d'un patient, au quotidien ou lors d'un essai clinique ?...);



- proposer et évaluer différentes prises en charge et candidat-médicaments lors d'essais cliniques ;
- mieux connaître la maladie de Steinert au niveau génétique ;
- étudier les mécanismes pathologiques impliqués dans l'apparition de la maladie et proposer de nouvelles pistes thérapeutiques.



**Nombre de publications médico-scientifiques sur la DM1 chaque année depuis 2000.**

Au cours des 12 derniers mois, 180 articles sur la maladie de Steinert ont été enregistrés dans Pubmed, la base bibliographique de référence dans le domaine de la médecine et de la biologie. Année après année, la recherche dans la DM1 est de plus en plus active.



## 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 : 3 174 personnes atteintes de DM1 (363 enfants et 2 811 adultes au moment de l'inclusion) et 185 personnes atteintes de DM2 (1 enfant et 184 adultes).

- 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 avec 55 centres de référence ou de compétence neuromusculaires DM-Scope est la base de données consacrée à la DM1 la plus importante dans le monde. Elle est à l'origine de dix études cliniques (étude observationnelle, recherche fondamentale, recrutement de patients pour des essais cliniques...).

<p><b>Observatoire français des dystrophies myotoniques DM-Scope</b>                  Étudier l'histoire naturelle, améliorer la prise en charge, promouvoir la recherche clinique et le développement de nouvelles thérapies.                  (soutenue par l'AFM-Téléthon)</p>		
<b>Statut</b>	<b>Pays</b>	<b>Date de création</b>
Recrutement en cours	France	Janvier 2008
<p><i>En juin 2020 : 3 174 patients atteints de dystrophie myotonique de type 1 sont inclus dans l'observatoire DM-Scope.</i></p>		

### Le projet I-DM-Scope

Un consortium franco-québécois appelé I-DM-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 incluant la région de Québec et du Saguenay.

*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.*

*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.*



<b>Registre québécois sur la dystrophie myotonique de type 1 Q-DMR</b> Mieux comprendre la DM1, faciliter la participation des patients aux projets de recherche et aux essais cliniques		
<b>Statut</b>	<b>Pays</b>	<b>Date de création</b>
Recrutement en cours	Canada	2002
<i>En avril 2018 : 1410 personnes sont incluses dans cette base de données.</i>		

### D'autres registres dans le monde

La base de données MDFR (pour *Myotonic Dystrophy Family Registry*) en ligne a été lancée en 2013 par l'association américaine *Myotonic* pour collecter 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 3000 personnes âgées de 11 à 70 ans, suivies sur 5 ans (fin prévue en février 2021).

<b>Base de données de familles Dystrophies myotoniques (MDFR)</b> Recueil des données en ligne sur les dystrophies myotoniques (DM) [NCT02398786] (Promoteur : <i>Myotonic Dystrophy Foundation</i> )		
<b>Statut</b>	<b>Pays</b>	<b>Date de création</b>
Recrutement en cours	États-Unis	Février 2013
<b>WEB</b>   <a href="https://myotonicregistry.patientcrossroads.org">https://myotonicregistry.patientcrossroads.org</a>		

<b>Base de données américaine des dystrophies myotoniques</b> 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> )		
<b>Statut</b>	<b>Pays</b>	<b>Date de création</b>
Recrutement en cours	États-Unis	2000
<i>En janvier 2019, 850 personnes atteintes de DM1 ont été incluses dans la base de données.</i>		



## Des avancées cliniques

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

Mieux la maladie est décrite, plus il sera facile de conclure de manière sûre à l'issue d'un essai d'un candidat-médicament si celui-ci est efficace ou non. Cela demande aussi de disposer d'outils performants pour suivre cette évolution.

### Retentissement de la DM1 sur les activités de la vie quotidienne

- L'étude PhenoDM1 a recruté 192 personnes atteintes de DM1, pour la majorité atteintes de la forme « classique » de l'adulte de la maladie, même si toutes les formes étaient incluses, de la forme congénitale à la forme d'apparition tardive.

L'étude a montré que les personnes atteintes de DM1 rencontrent des difficultés à réaliser les gestes de la vie quotidienne à leur domicile ou pour leurs loisirs, en particulier lors d'activités demandant de la force musculaire, de la stabilité et de la coordination (marcher dans une montée, courir, porter et déposer un objet lourd...). Malgré ces difficultés, la plupart des gestes et activités du quotidien (manger, se laver, faire les courses, rencontrer des amis...) sont possibles et le restent longtemps, même lorsque la maladie évolue.

#### Activities of daily living in myotonic dystrophy type 1.

Landfeldt E, Nikolenko N, Jimenez-Moreno C et al.

*Acta Neurol Scand.* 2019 (Déc)

- Une autre étude sur le retentissement de la maladie sur les activités de la vie quotidienne a analysé les fonctions motrices et les fonctions exécutives (capacités permettant de s'adapter à des situations nouvelles : s'organiser, élaborer des stratégies en situation de résolution de problèmes...) chez 66 jeunes atteints de DM1 (formes congénitale et infantile). Si elle confirme que les jeunes atteints de DM1 ont plus souvent besoin d'aide pour réaliser les activités de la vie quotidienne, l'étude suggère que cela provient plus du déficit des fonctions exécutives que des fonctions motrices.

#### Daily activity performance in congenital and childhood forms of myotonic dystrophy type 1: a population-based study.

Eriksson BM, Ekström AB, Peny-Dahlstrand M.

*Dev Med Child Neurol.* 2019 (Nov)

- Des chercheurs danois ont mesuré, pendant 1 semaine, combien de temps 67 personnes atteintes de DM1 étaient physiquement actives. Ils ont montré que les personnes les plus actives sont aussi celles qui ont un niveau éducatif plus élevé, ce qui pourrait s'expliquer au moins partiellement par l'atteinte cognitive.

Le manque d'activité physique observé chez les personnes atteintes de DM1 pouvant retentir sur leur bien-être et leur état de santé (fonte musculaire, fatigue...), les auteurs recommandent de mettre en place des mesures pour encourager la pratique d'une activité physique chez les personnes atteintes de DM1 et rappellent les résultats de l'essai européen OPTIMISTIC sur les effets bénéfiques de la thérapie cognitive et comportementale sur le niveau d'activités physiques, la participation sociale (dans le cadre familial, amical, professionnel...) et la fatigue.

*La thérapie cognitive et comportementale est une forme de psychothérapie qui aide à résoudre des problèmes de la vie quotidienne en agissant sur des attitudes défavorables ou des peurs, voire des phobies, qui aggravent ces difficultés. C'est une approche personnalisée et adaptée aux objectifs de chacun.*



### **Physical activity in myotonic dystrophy type 1.**

Knak KL, Sheikh AM, Witting N, Vissing J.  
*J Neurol.* 2020 (Fév)

### **Troubles cognitifs**

Les **troubles cognitifs** regroupent les difficultés dans le traitement d'informations (raisonnement, mémoire, attention, langage, écriture, orientation, capacités visuo-spatiales, planification..) et l'acquisition de connaissances. Ils peuvent être présents dès la naissance entraînant des retards de développement psychomoteur. Lorsqu'ils apparaissent pendant l'enfance ou à l'âge adulte, ils entraînent des difficultés scolaires et/ou professionnelles.

- Une étude a regardé l'évolution de l'atteinte cognitive pendant 11 ans chez 75 personnes atteintes de DM1 (toutes les formes de la maladie, sauf la forme congénitale). Elle a montré une diminution progressive de la mémoire visuelle et des capacités dites "visuo-constructives" (percevoir ou reproduire les relations spatiales entre des objets afin de structurer un dessin, assembler les pièces d'un puzzle ou lire une carte et choisir le meilleur itinéraire...).

### **Age-related cognitive decline in myotonic dystrophy type 1: An 11-year longitudinal follow-up study.**

Labayru G, Aliri J, Zulaica M *et al.*  
*J Neuropsychol.* 2019 (Aout)

- Une étude réalisée auprès de 31 personnes atteintes de DM1 a montré qu'elles avaient plus de difficultés à prendre des décisions que des personnes non malades. Les auteurs suggèrent que ce déficit dans le processus de prise de décision serait en lien avec les voies dopaminergiques, qui seraient une cible thérapeutique possible.

### **Ventral tegmental area dysfunction affects decision-making in patients with myotonic dystrophy type-1.**

Serra L, Scocchia M, Meola G *et al.*  
*Cortex.* 2020 (Avr)

- Onze personnes atteintes de la forme adulte de la DM1 ont pris part à un programme de remédiation cognitive, associé à un entraînement cognitif utilisant la réalité virtuelle.

Plusieurs études, réalisées dans d'autres maladies, ont montré l'intérêt de la réalité virtuelle dans la prise en charge des atteintes cognitives, en particulier sur les capacités visio-constructives et les fonctions exécutives. Cette étude confirme les bénéfices de la remédiation cognitive dans la DM1 et présente la réalité virtuelle comme un outil prometteur dans la prise en charge des patients atteints de DM1.

### **Look at the cognitive deficits in patients with myotonic dystrophy type 1: an exploratory research on the effects of virtual reality.**

Maresca G, Portaro S, Naro A *et al.*  
*Int J Rehabil Res.* 2019 (Nov)

- Une étude neuropsychologique d'enfants atteints de forme infantile de maladie de Steinert s'est déroulée en France. Les données sont en cours d'analyse.

<b>Étude Psy DM1</b>			
Mieux caractériser les troubles cognitifs dans la forme infantile de la DM1 (Promoteur : Institut de Myologie)			
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi
Données en cours d'analyse	30 (de 6 à 20 ans)	France	1 jour (étude transversale)
<b>WEB</b> <a href="http://www.afm-telethon.fr/essai-psydm1-dans-maladie-steinert-6537">www.afm-telethon.fr/essai-psydm1-dans-maladie-steinert-6537</a>			



## Fatigue et somnolence

Fatigue et somnolence pendant la journée sont fréquemment rapportées dans la maladie de Steinert, avec un retentissement important dans la vie quotidienne des personnes.

- Dans un article publié en octobre 2019, des spécialistes canadiens font état d'une enquête conduite chez 115 adultes atteints de DM1 vivant dans la région du Saguenay (Canada). Cette étude visait à établir la prévalence des troubles liés à la fatigue et à la somnolence et leur évolution sur une durée de neuf ans. D'autres variables ont été incluses dans l'étude comme un état dépressif, des modifications du poids, des douleurs, une hypothyroïdie ou des troubles du sommeil.

Les auteurs ont observé une augmentation au fil du temps de la fatigue et de l'endormissement diurne sur la période étudiée et ont pu la corrélérer avec d'autres variables prédictives, comme le surpoids ou une hypothyroïdie. La prise en charge médicale de ces facteurs pourrait donc diminuer la fatigue. Les formes plus sévères, avec une expansion importante de triplets CTG, seraient particulièrement à risque.

### [Predicting daytime sleepiness and fatigue: a 9-year prospective study in myotonic dystrophy type 1.](#)

Laberge L, Gallais B, Auclair J *et al.*  
*J Neurol.* 2019 (Oct)

- Une étude serbe confirme que la fatigue est très fréquente dans la DM1. Sur 64 patients atteints de DM1, la moitié ressentait une fatigue et une somnolence excessive pendant la journée. Sept ans après, 38 de ces patients ont été à nouveau interrogés : ils étaient désormais 82% à se plaindre de fatigue et 60% de somnolence. La fatigue semble évoluer indépendamment de l'atteinte musculaire.

### [Fatigue in myotonic dystrophy type 1: a seven-year prospective study.](#)

Peric S, Bjelica B, Bozovic I *et al.*  
*Acta Myol.* 2019 (Déc)

## Troubles de la marche, chutes

- Une étude du suivi des chutes sur 100 jours chez 102 personnes atteintes de DM1 a montré qu'elles-ci tombaient 7 à 8 fois plus que la normale : 16% des personnes atteintes de DM1 ont fait au moins 2 chutes pendant les 100 jours de l'étude. En majorité, ces chutes ont eu lieu à l'intérieur, d'où l'importance d'adapter le domicile pour réduire le risque de chutes (installation de tapis anti-dérapants et de mains-courantes ; enlever tout ce qui peut faire obstacle...). Les personnes les plus à risque de chuter sont les plus âgées, moins actives et avec une 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)

- Le test Mini-BESTest de plus en plus souvent utilisé pour évaluer les troubles de l'équilibre. Une équipe canadienne a montré, à partir d'une étude chez 59 personnes atteintes d'une forme adulte ou tardive de DM1, qu'il pouvait être appliqué à la DM1 pour estimer le risque de chutes.

### [Validity of the Mini-BESTest in adults with myotonic dystrophy type 1.](#)

Duchesne E, Hébert LJ, Mathieu J *et al.*  
*Muscle Nerve.* 2020 (Avr)



### Implication de l'atteinte du système nerveux central

Si on sait que l'atteinte du système nerveux central est impliquée dans les troubles cognitifs et entre en compte dans les troubles du sommeil dans la maladie de Steinert, de plus en plus d'études montrent qu'elle participe aussi aux troubles de la marche et de l'équilibre.

- Une équipe suisse a analysé la marche, la mobilité et les capacités cognitives chez 19 patients atteints de DM1 (formes infantile, juvénile et de l'adulte).

Afin de voir comment cognition et marche peuvent interagir entre elles, ils ont demandé aux participants de réaliser deux tâches en même temps (marcher et décrire la couleur du texte devant eux par exemple). Cela permet de tester ce qu'il se passe lorsqu'il faut être concentré sur 2 tâches différentes en même temps. Les auteurs ont observés des déviations de la marche chez les personnes atteintes de DM1 qui sont différentes de celles observées chez des personnes non malades. De plus, les personnes atteintes de DM1 réalisent plus d'erreurs sur la tâche cognitive, l'attention étant plutôt portée sur la marche afin de ne pas trébucher.

Cette étude montre que l'atteinte cognitive interfère avec les capacités motrices.

#### **Characterizing cognitive-motor impairments in patients with myotonic dystrophy type 1.**

Filli L, Schwegler S, Meyer C et al.  
*Neuromuscul Disord.* 2020 (Mai)

- Deux autres études l'une regardant les réflexes moteurs au niveau des jambes et l'autre les paramètres électrophysiologiques pendant la marche, renforcent l'idée que les troubles de la marche dans la DM1 ne sont pas uniquement dus à l'atteinte musculaire (en particulier au niveau des pieds) et qu'une atteinte du système nerveux central y participe.

#### **Myotonic dystrophy type 1 alters muscle twitch properties, spinal reflexes, and perturbation-induced trans-cortical reflexes.**

Shields RK, Lee J, Buelow A et al.  
*Muscle Nerve.* 2019 (Nov)

#### **Paving the way for a better understanding of the pathophysiology of gait impairment in myotonic dystrophy: a pilot study focusing on muscle networks.**

Naro A, Portaro S, Milardi D et al.  
*J Neuroeng Rehabil.* 2019 (Sep)

- Une équipe italienne rapporte avoir testé chez une patiente atteinte de DM1 l'utilisation d'un exosquelette de rééducation lors des séances de kinésithérapie, pendant 2 mois. Cette rééducation a entraîné une amélioration des capacités de marche, de l'équilibre et de la force musculaire des membres inférieurs. Des études d'électroencéphalographie et d'électromyographie suggèrent une amélioration de l'atteinte du système nerveux central. Ces résultats, s'ils semblent prometteurs, demandent à être confirmés sur un plus grand nombre de cas.

#### **Overground exoskeletons may boost neuroplasticity in myotonic dystrophy type 1 rehabilitation. A case report**

Simona Portaro, Antonino Naro, Antonino Leo et al.  
*Medicine (Baltimore).* 2019 (Nov)

**L'étude électrophysiologique du muscle est un examen médical qui permet d'enregistrer l'activité électrique d'un muscle (électromyogramme) ou d'un nerf (étude des vitesses de conduction).**  
Il consiste à recueillir à l'aide de fines aiguilles - servant d'électrodes - implantées dans le muscle, les signaux électriques transmis par les nerfs ou émis par les fibres musculaires au repos, pendant et après un mouvement.

**L'électroencéphalogramme est l'enregistrement de l'activité électrique du cerveau au moyen d'électrodes placées à la surface du cuir chevelu. Cet examen est habituel chaque fois qu'une épilepsie ou un dysfonctionnement de l'activité cérébrale est suspectée. Il permet d'étudier l'activité électrique du cerveau lorsque celui-ci est au repos ou stimulé par des excitations sensorielles (vue, ouïe, toucher...) ou de l'activité mentale.**



## Une maladie multisystémique

La maladie de Steinert est une maladie multisystémique. Elle affecte les muscles et peut atteindre d'autres organes : cœur, appareil respiratoire, appareil digestif, système hormonal (endocrinien) et système nerveux.

Les descriptions présentées ci-dessous concernent des signes qui peuvent être rencontrés dans la maladie de Steinert. Tel signe ou symptôme apparaîtra chez une personne à un moment de l'évolution de la maladie alors qu'il apparaîtra plus tard, plus tôt ou pas du tout chez une autre personne.

### N'hésitez pas à parler de tout

Lors du suivi annuel, il est important d'aborder toutes les difficultés ou gênes ressenties, même si celles-ci ne vous semblent pas liées à la maladie. Cela permet aux médecins d'orienter au mieux la prise en charge.

- Des cliniciens italiens ont décrit l'atteinte hormonale à partir des observations de 63 patients atteints de DM1. Ils concluent qu'une atteinte hormonale et métabolique est fréquente dans la DM1 et qu'il est donc nécessaire de la rechercher systématiquement lors du suivi médical afin de mettre en place la prise en charge adaptée dès que nécessaire.

#### **Hormonal and metabolic gender differences in a cohort of myotonic dystrophy type 1 subjects: a retrospective, case-control study.**

Spaziani M, Semeraro A, Bucci E *et al.*  
*J Endocrinol Invest.* 2019 (Nov)

- Une étude réalisée auprès de 36 personnes atteintes de DM1 a montré une plus grande fragilité osseuse, en lien avec l'atteinte hormonale et musculaire : 15 d'entre elles avaient eu des fractures liées à la fragilité osseuse.

#### **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)

- Soixante-quinze personnes atteintes de DM1 ont répondu à un questionnaire sur les troubles de la déglutition (difficultés pour avaler et fausse-routes) et 28 ont passé une vidéofluoroscopie de la déglutition. Les résultats montrent que les personnes atteintes de DM1 ont plus de troubles de la déglutition et que cela affecte leur qualité de vie.

#### **Swallow-related quality of life and oropharyngeal dysphagia in myotonic dystrophy.**

Pilz W, Passos VL, Verdonschot RJ *et al.*  
*Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020 (Avr)

- Une enquête réalisée auprès de 152 personnes atteintes de DM1 a montré que 68% avaient eu des difficultés liées à un manque de continence anale au cours du mois précédent (incapacité à retenir certains gaz intestinaux et/ou incontinence fécale) et 37% avaient dû adapter leurs habitudes de vie.

#### **The prevalence of faecal incontinence in myotonic dystrophy type 1.**

Petty RKH, Eugenicos MP, Hamilton MJ *et al.*  
*Neuromuscul Disord.* 2019 (Juin)

- Une étude réalisée chez 35 enfants âgés de 3 à 13 ans, atteints de la forme congénitale de la DM1, montre que la fonte musculaire a tendance à diminuer chez les enfants les plus âgés. Plus les enfants grandissent, plus



leur masse musculaire est proche de celles des enfants non malades du même âge.

**Body Composition in Patients with Congenital Myotonic Dystrophy.**

Ceballos-Sáenz D, Zapata-Aldana E, Singeris S *et al.*  
*Muscle Nerve.* 2019 (Mai)

▪ Dans un article publié en août 2019, des équipes néerlandaises et françaises, dont celle de l'Institut de Myologie de Paris, se sont associées pour étudier les dossiers de 33 patients avec un diagnostic de DM1 et présentant un décollement très asymétrique de l'omoplate et/ou des troubles complexes de la mobilité de l'épaule (dyskinésie scapulaire), le tout pouvant faire évoquer une autre maladie neuromusculaire, la myopathie facio-scapulo-humérale (FSH).

Parmi les 33 dossiers analysés, 3 concernaient des formes congénitales de DM1, 6 des formes infantiles et 24 des formes de l'adulte. De manière inattendue, le diagnostic de myopathie FSH a été établi chez 3 patients en plus du diagnostic de DM1.

L'association, chez un même malade, entre une authentique DM1 et une FSH a déjà été rapportée dans la littérature et peut être suspectée cliniquement en présence d'une prédominance de la symptomatologie scapulaire.

**Scapular dyskinesis in myotonic dystrophy type 1: clinical characteristics and genetic investigations.**

Voermans NC, van der Bilt RC, IJspeert J *et al.*  
*J Neurol.* 2019 (Aout)

**Trouver de bons critères d'évaluation pour les essais cliniques**

▪ Dans un article publié en août 2019, le consortium OMMYD (pour *Outcome Measures for Myotonic Dystrophy*), rapporte l'état d'avancement de ses travaux destinés à optimiser les critères de jugement dans la DM1. Une batterie de tests a été proposée : le test de marche de six minutes, le test de marche chronométré sur 10 mètres, le test de course sur 10 mètres, le test assis-debout pendant 90 secondes et le PEG test sur 9 trous. Cette étude concerne 213 patients atteints de DM1 dont 98 ont pu être suivis pendant 1 an.

Il existe une assez bonne corrélation entre ces tests, l'indice de masse corporelle et la sévérité de la maladie rendant compte ainsi de leur intérêt dans les thérapies à venir. À noter toutefois que les chiffres observés pouvaient varier significativement entre la première et la deuxième passation.

**Analysis of the functional capacity outcome measures for myotonic dystrophy.**

Jimenez-Moreno AC, Nikolenko N, Kierkegaard M *et al.*  
*Ann Clin Transl Neurol.* 2019 (Aout)

▪ Des travaux ont été menés pour déterminer les tests les plus fiables pour évaluer la force musculaire, l'équilibre et la mobilité dans la DM1.

Soixante-treize adultes atteints de DM1 (hors forme congénitale) ont passé une série d'examen à 1 semaine d'intervalle pour voir lesquels sont les moins susceptibles de varier d'une passation à l'autre (ce qui refléterait des variations des conditions extérieures plutôt que du paramètre évalué).

Les auteurs recommandent l'utilisation d'un dynamomètre portatif pour évaluer la force musculaire, des tests chronométrés pour l'équilibre (par exemple chronométrer le temps qu'une personne met pour se lever d'une

*La myopathie facio-scapulo-humérale (FSH) est une maladie musculaire rare, d'origine génétique. Elle se manifeste par une diminution de volume et une faiblesse des muscles du visage et des membres supérieurs à l'âge adulte ou dès l'adolescence. La prise en charge vise essentiellement à prévenir les complications et à améliorer le confort de vie.*



chaise, marcher trois mètres, se retourner, se diriger vers la chaise et s'asseoir) et pour la mobilité, le test de marche chronométré sur 10 mètres.

**Intrater reliability and validity of outcome measures in myotonic dystrophy type 1.**

Knak KL, Sheikh AM, Andersen H *et al.*  
*Neurology.* 2020 (Mai)

- Les ARN circulaires sont des ARN qui ne sont pas traduits en protéines. Difficilement détectables par les méthodes classiques de séquençage, ils ont longtemps été considérés comme des produits intermédiaires de l'épissage alternatif des gènes sans intérêt.

Des chercheurs italiens avec une équipe de l'Institut de Myologie (Paris) ont étudié ces ARN circulaires dans la DM1 grâce à de nouveaux programmes de séquençage (RNA-Seq). Ils rapportent dans un article publié en avril 2019, que ces ARN circulaires sont augmentés dans le muscle et le sang des personnes atteintes de maladie de Steinert. Même si leur rôle dans la survenue de la DM1 reste discuté, ils pourraient à terme servir de biomarqueurs de la maladie.

**Dysregulation of Circular RNAs in Myotonic Dystrophy Type 1.**

Voellenkle C, Perfetti A, Carrara M, *et al.*  
*Int J Mol Sci.* 2019 (Avr)

- Plusieurs ARN messenger sont modifiés dans la DM1 et ont été proposés comme biomarqueurs. Des chercheurs ont mis au point un outil d'analyse qui combine les modifications observées sur plusieurs ARN messagers et qui pourrait être utilisé dans le cadre d'un essai clinique.

**Towards development of a statistical framework to evaluate myotonic dystrophy type 1 mRNA biomarkers in the context of a clinical trial.**

Kurkiewicz A, Cooper A, McIlwaine E *et al.*  
*PLoS One.* 2020 (Avr)

## Cannabis thérapeutique et myotonie

La prise en charge symptomatique de la myotonie repose sur quelques molécules employées 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 d'une DM1 ou d'une DM2 et deux d'une myotonie congénitale avec anomalie du gène codant le canal chlore. Pendant quatre semaines, les participants de l'étude ont absorbé à doses croissantes de l'huile à base de CBD (cannabidiol) et de THC (tetrahydrocannabinol), les deux composés actifs du cannabis utilisés à visée thérapeutique. L'analyse des paramètres cliniques tant sur la myotonie (dont l'échelle MBS pour *myotonia behaviour scale*) que sur les douleurs musculaires ont été en faveur d'un effet positif du produit. Les auteurs recommandent de nouveaux essais mais cette fois-ci randomisés et impliquant un échantillon plus large 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)

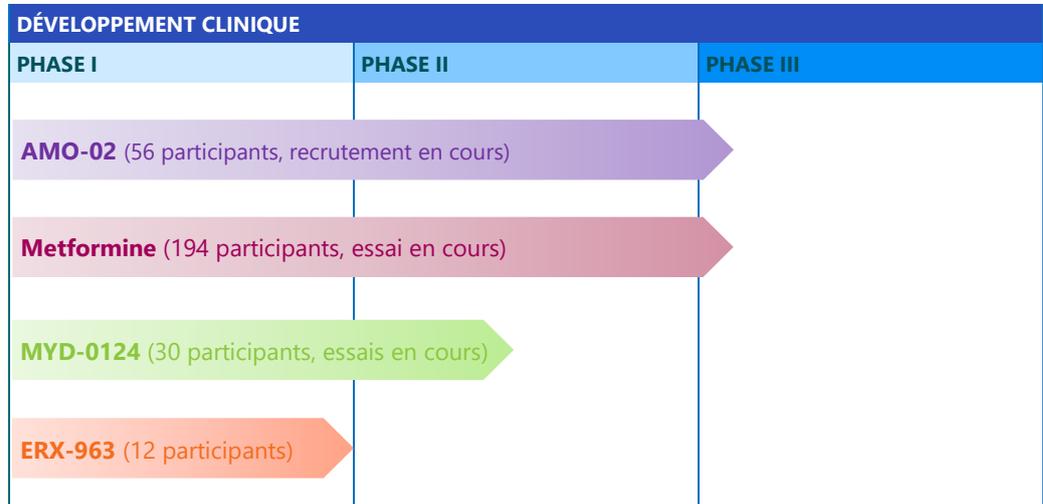
*Un marqueur biologique, aussi appelé biomarqueur, est une caractéristique mesurable qui indique un processus biologique normal ou pathologique. L'identification de nouveaux marqueurs biologiques d'une maladie est très importante pour surveiller l'évolution d'une maladie et l'efficacité de nouveaux traitements,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



## Des essais cliniques

Les essais cliniques consistent à évaluer les effets d'un traitement potentiel dans une maladie (un candidat-médicament, un dispositif médical...) afin de s'assurer qu'il est bien toléré et efficace dans cette maladie.

Quatre candidats-médicaments sont à l'essai dans la maladie de Steinert (ou dystrophie myotonique de type 1, DM1).



### L'AMO-02

L'AMO-02 (ou tideglusib) est un candidat-médicament développé par AMO Pharma. L'AMO-02, en inactivant GSK3beta, normalise l'activité de CUGBP1, une protéine régulatrice anormalement activée dans la DM1 et améliore ainsi le fonctionnement général des cellules.

- Les études en laboratoire montrent que l'AMO-02 (ou tideglusib) réduit les anomalies cellulaires liées à la DM1 (diminution de la quantité d'ARN *DMPK* muté, rétablissement de la maturation des ARN messagers régulée par CUGBP1 et MBNL1) dans des cellules musculaires prélevées chez des personnes atteintes de DM1 (formes congénitale et adulte) et dans des souris modèles.

Injectée aux souris modèles de DM1, la molécule a prolongé leur durée de vie et amélioré leur croissance et leur activité neuromotrice.

#### [Correction of GSK3β in DM1 reduces the mutant RNA and improves postnatal survival of DMSXL mice.](#)

Mei W, Wen-Chin W, Lauren S et al.  
*Mol Cell Biol.* 2019 (Aout)

#### [Correction of RNA-Binding Protein CUGBP1 and GSK3β Signaling as Therapeutic Approach for Congenital and Adult Myotonic Dystrophy Type 1.](#)

Timchenko L.  
*Int J Mol Sci.* 2019 (Déc)

- L'AMO-02 a été évalué pendant 3 mois dans un essai de phase II chez 16 personnes atteintes de DM1 présentant une forme congénitale ou à début juvénile. Les résultats préliminaires annoncés par communiqué de presse en 2018 avaient montré une bonne tolérance du produit et une amélioration des capacités cognitives et des capacités à réaliser les tâches du quotidien, ainsi qu'une diminution de la fatigue ressentie.
- AMO Pharma a annoncé le 9 janvier 2020 par communiqué de presse commencer le recrutement pour un essai de phase II/III de l'AMO-02 dans



la forme congénitale de la maladie de Steinert. Ce nouvel essai évaluera pendant 5 mois et 2 semaines l'efficacité et la bonne tolérance d'AMO-02 chez 56 participants. Il se déroulera au Canada, aux États-Unis et au Royaume-Uni.

**AMO Pharma Announces Initiation of Planned Pivotal Clinical Trial for Myotonic Dystrophy Following \$35m Fund Raise**

AMO Pharma, Communiqué de presse du 9 janvier 2020.

Essai de phase II/III				
Évaluer la sécurité d'utilisation et l'efficacité de l'AMO-02 [NCT03692312] (Promoteur : AMO Pharma)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	56 (âgés de 6 à 16 ans)	Canada, États-Unis, Royaume-Uni	22 semaines	Avril 2020 – Août 2021

### La metformine

En 2015, une équipe d'I-Stem, le laboratoire français de recherche et de développement dédié aux cellules souches pluripotentes humaines créé et soutenu par l'AFM-Téléthon, a montré que la metformine, une molécule déjà commercialisée dans le diabète insulino-résistant, corrige des défauts d'épissage dans des cellules provenant de personnes atteintes de DM1.

▪ Un essai de phase II soutenu par l'AFM-Téléthon, l'essai Myomet, s'est déroulé en France entre 2013 et 2017 auprès de 40 patients adultes ambulants, âgés de 18 à 60 ans, atteints de dystrophie myotonique de type 1. Les résultats ont été publiés en octobre 2018.

La metformine a été bien tolérée pendant les 48 semaines de l'essai par les 23 personnes qui ont été jusqu'au bout de l'étude.

À la fin de l'étude, les participants sous metformine (n=9) avaient gagné 32,9 mètres ( $\pm$  32,7m) sur la distance parcourue pendant 6 minutes de marche (test de 6 minutes de marche ou 6MWT) contre 3,7 mètres ( $\pm$  32,4) chez ceux sous placebo (n=14). Les autres paramètres, y compris la myotonie et la force musculaire, n'ont pas été modifiés.

**Improved mobility with metformin in patients with myotonic dystrophy type 1: a randomized controlled trial.**

Bassez G, Audureau E, Hogrel JY, Arrouasse R, Baghdoyan S, Bhugaloo H, Gourlay-Chu ML, Le Corvoisier P, Peschanski M.

Brain. 2018 Oct 1;141(10):2855-2865.

### Bénéfice de la metformine sur le risque de cancers

▪ Une étude américaine montre que la metformine diminuerait le risque de cancers chez les personnes atteintes de DM1 et diabétiques. Les chercheurs américains se sont intéressés chez 913 patients atteints de DM1 aux corrélations entre le risque d'apparition d'un diabète de type 2, le risque de cancer, en fonction de la consommation de metformine ou non. Ils ont montré qu'il existe :

- un risque de diabète de type 2 plus élevé dans la DM1 que dans la population générale,
- un risque accru de tumeurs malignes chez les patients atteints de DM1 et diabétiques,

*I-Stem, l'Institut des cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques, est un centre de recherche sur les cellules souches à visée thérapeutique, soutenu par l'AFM-Téléthon.*

*I-Stem travaille à la fois sur la thérapie cellulaire pour restaurer la fonction d'un tissu ou d'un organe grâce à une greffe de cellules souches et sur des outils développés à partir de cellules souches pour mieux comprendre les mécanismes des maladies rares et découvrir de nouveaux médicaments.*

**WEB** [www.istem.eu](http://www.istem.eu)

**WEB** [www.institut-biotherapies.fr/](http://www.institut-biotherapies.fr/)



- un risque statistiquement diminué de tumeurs malignes chez les patients atteints de DM1 et diabétiques qui prennent de la metformine.

Ces constatations pourraient être un argument supplémentaire pour traiter avec la metformine de façon ciblée les patients atteints de DM1.

**Diabetes, Metformin, and Cancer Risk in Myotonic Dystrophy Type 1.**

Alsaggaf R, Pfeiffer RM, Wang Y *et al.*  
*Int J Cancer.* 2019 (Nov)

▪ Ces résultats sont d'autant plus importants que des études font état d'un risque plus élevé de développer des tumeurs cancéreuses ou bénignes chez les personnes atteintes de DM1.

Une étude américaine réalisée sur 927 patients atteints de DM1 a mis en évidence un risque plus élevé que dans la population générale de développer des tumeurs bénignes (nodule de la thyroïde, tumeur bénigne du cerveau, polype colorectal, adénome des glandes salivaires ou tumeur bénigne de la peau).

**Benign tumors in myotonic dystrophy type 1 target disease-related cancer sites.**

Alsaggaf R, St George DMM, Zhan M *et al.*  
*Ann Clin Transl Neurol.* 2019 (Aout)

**La metformine agit sur le métabolisme**

▪ Partant d'une revue des publications sur les modifications de la voie de l'insuline dans la DM1, des auteurs hollandais font l'hypothèse que le mécanisme d'action de la metformine dans les cellules passe par la voie de signalisation de l'insuline.

L'insuline est une hormone fabriquée par le pancréas et qui, passant par la circulation sanguine, agit sur le foie, les muscles et le tissu adipeux (les cellules graisseuses) pour réguler la mise en réserve des sucres et des graisses par l'organisme. Cette voie de signalisation de l'insuline est impliquée dans la croissance et le vieillissement, dans la réponse au stress... Elle fait intervenir de nombreuses protéines à l'intérieur des cellules.

**Insulin Signaling as a Key Moderator in Myotonic Dystrophy Type 1.**

Nieuwenhuis S, Okkersen K, Widomska J *et al.*  
*Front Neurol.* 2019 (Nov)

▪ Dans un article publié en avril 2020, des chercheurs espagnols rapportent la mise en évidence d'anomalies du fonctionnement des mitochondries et du métabolisme énergétique dans des fibroblastes et des cellules du sang de personnes atteintes de DM1. L'ajout de metformine à ces cellules en culture permet de faire disparaître ces anomalies.

Le rôle des mitochondries dans la DM1 n'est pas connu. Les auteurs font l'hypothèse que des altérations du métabolisme et du fonctionnement des mitochondries ressemblant à un vieillissement accéléré existeraient dans la DM1 et que la metformine pourrait en partie les corriger.

**Myotonic Dystrophy type 1 cells display impaired metabolism and mitochondrial dysfunction that are reversed by metformin.**

García-Puga M, Saenz-Antoñanzas A, Fernández-Torrón R *et al.*  
*Aging (Albany NY).* 2020 (Avr). 12(7):6260-6275.

**Un essai italien en cours**

Un nouvel essai de la metformine est en cours en Italie, auprès 194 personnes atteintes de DM1 suivies pendant 2 ans.

**Les voies de signalisation**

cellulaire permettent de transmettre un message à l'intérieur d'une cellule pour moduler son activité (croissance, division, différenciation, mort...).

Le message peut provenir d'autres cellules de l'organisme ou de l'environnement extérieur.

Son arrivée au niveau d'un récepteur de la cellule déclenche une cascade de réactions qui va modifier le comportement de la cellule.

Les **mitochondries** sont les centrales énergétiques de la cellule. Grâce à leur chaîne respiratoire, elles fournissent l'énergie utilisée par la cellule. Le nombre de mitochondrie au sein d'une cellule est variable - il est fonction des besoins de la cellule en énergie - allant de quelques centaines à près d'un million. Une fibre musculaire, très demandeuse en énergie, contient plusieurs milliers de mitochondries.



Essai de phase III				
Évaluer la sécurité d'utilisation et l'efficacité de la metformine (MetMyd) [EudraCT number 2018-000692-32] (Promoteur : DIP, Medicina dei sistemi università degli studi di Roma tor Vergata)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
En cours	194 (âgés de 18 à 64 ans)	Italie	2 ans	Mai 2019

### MYD-0124

Le MYD-0124 est un antibiotique (l'érythromycine), qui a un effet bénéfique sur la myotonie dans des souris atteintes de DM1. Cette petite molécule serait capable de se lier aux répétitions CUG de l'ARN DMPK muté, entraînant la libération des protéines régulatrices MBNL et la correction des anomalies de la maturation des ARN messagers cibles des protéines MBNL.

- Un essai clinique est en cours au Japon.

Essai de phase II				
Évaluer la sécurité d'utilisation et l'efficacité de MYD-0124 [JPRN-jRCT2051190069] (Promoteur : Mochizuki Hideki)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
En cours	30 (âgés de 20 à 55 ans)	Japon	6 mois	Septembre 2019

- À noter que des chercheurs étudient en laboratoire les bénéfices supplémentaires d'associer la furamidine à l'érythromycine. La furamidine est elle aussi une petite molécule qui agit sur l'ARN du gène DMPK muté. Leurs travaux ont montré des résultats positifs, aussi bien dans un modèle de souris de la DM1 que sur des cellules musculaires (*in vitro*) issus de personnes malades.

**Combination Treatment of Erythromycin and Furamidine Provides Additive and Synergistic Rescue of Mis-Splicing in Myotonic Dystrophy Type 1 Models.**

Jenquin JR, Yang H, Huigens RW 3rd et al.  
ACS Pharmacol Transl Sci. 2019 (Aout)

### ERX-963

L'ERX-963 est une petite molécule développée par *Expansion Therapeutics* dans le but de se lier aux répétitions CUG de l'ARN DMPK muté et libérer les protéines de la famille MBNL.

Un essai s'est déroulé aux États-Unis pour évaluer la sécurité d'utilisation de ce candidat-médicament chez 12 adultes atteints de DM1.

*Au cours d'un essai clinique de phase II, un médicament, dont il a été montré au préalable qu'il était bien toléré (au cours d'un essai de phase I) est administré à un groupe de malades dans le but de déterminer l'efficacité thérapeutique, les doses optimales et la sécurité du traitement (Quel est le mode d'administration et la dose maximale tolérée ?).*

➤➤ [Essais cliniques et maladies neuromusculaires](#). Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.



<b>Essai de phase I</b> Évaluer la sécurité d'utilisation d'ERX-963 [NCT03959189] (Promoteur : <i>Expansion Therapeutics</i> )				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Données en cours d'analyses	12 (âgés de 18 à 65 ans)	États-Unis	2 ans	Juin 2019 – Avril 2020

### La ventilation non invasive

Dans le domaine de la prise en charge respiratoire, une étude française, soutenue par l'AFM-Téléthon, a évalué la mise en place précoce d'une ventilation non invasive chez les personnes atteintes par la maladie de Steinert. Les données sont en cours d'analyse.

<b>Étude DYVINE –</b> Évaluer la tolérance et l'efficacité de l'introduction précoce de ventilation mécanique nocturne non invasive [NCT0122561] (Promoteur : <i>Assistance Publique - Hôpitaux de Paris</i> )				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Données en cours d'analyse	77 (18 ans et plus)	France	5 ans	Octobre 2010 – Décembre 2018

**WEB** [www.afm-telethon.fr/essai-dyvine-dans-maladie-steinert-1411](http://www.afm-telethon.fr/essai-dyvine-dans-maladie-steinert-1411)



## Des avancées génétiques

### Instabilité des répétitions CTG

L'anomalie génétique en cause dans la maladie de Steinert (ou dystrophie myotonique de type 1, DM1) est la répétition anormale d'une petite séquence d'ADN, constituée de triplets de nucléotides CTG, au niveau du gène *DMPK*.

Le nombre de répétition CTG n'est pas stable : il peut varier d'une génération à l'autre dans une même famille et même pour chaque individu atteint, il varie au cours du temps et selon les organes (voire même à l'intérieur d'un même organe, selon les cellules). En général, le nombre de répétition augmente au cours du temps.

- De nombreuses recherches sont en cours pour mieux comprendre les mécanismes de cette instabilité et pourquoi chez certaines personnes et/ou dans certains organes, ces répétitions sont plus instables. Un article de synthèse est paru en janvier 2020 sur le sujet.

#### [DM1 Phenotype Variability and Triplet Repeat Instability: Challenges in the Development of New Therapies.](#)

Tomé S, Gourdon G.

*Int J Mol Sci.* 2020 (Jan)

- Une équipe hollandaise a étudié l'instabilité de la taille des répétitions CTG d'une génération à l'autre chez 146 familles. Dans chaque famille, aucun des parents ne ressentait de symptômes de la DM1, mais l'un d'eux présentait un nombre de répétition CTG plus élevé que la normale, sans être pathologique (plus de 37 répétitions mais moins de 80 répétitions).

Leurs observations montrent que chez ces patients non symptomatiques mais avec un nombre de répétitions CTG supérieur à la normale, la taille des répétitions CTG a tendance à augmenter plus chez les hommes que chez les femmes. De surcroît, ces hommes ont un risque plus élevé de transmettre à leur enfant un nombre de répétition supérieur à 80 triplets CTG pathologique. Un risque supplémentaire à prendre en compte lors du conseil génétique.

#### [Parental repeat length instability in myotonic dystrophy type 1 pre- and protomutations.](#)

Joosten IBT, Hellebrekers DMEI, de Greef BTA *et al.*

*Eur J Hum Genet.* 2020 (Mars)

- Il est possible d'estimer le nombre de répétitions CTG présentes sur le gène *DMPK* qui se sont transmises d'un parent à un enfant, via un gamète (spermatozoïde ou ovule), à partir d'un prélèvement sanguin réalisé au cours de la vie, au moment du diagnostic. D'une façon générale, plus l'expansion est importante, plus les manifestations de la maladie sont précoces et marquées, sans pour autant que la corrélation soit parfaite. D'autres facteurs interviennent.

- Deux études, l'une européenne, réalisée auprès de 250 personnes participant à l'essai OPTIMISTIC, l'autre canadienne, réalisée auprès de 192 personnes ont recherché les facteurs influençant la sévérité des symptômes. Lorsque la répétition de triplets CTG est interrompue par d'autres triplets (CCG ou CGG le plus souvent), sa taille est plus stable au cours du temps et selon les organes. Les personnes qui présentent de telles variations à l'intérieur de la répétition CTG développent des symptômes moins sévères de la maladie.

*Le conseil génétique s'adresse aux personnes confrontées à une maladie d'origine génétique qu'elles soient elles-mêmes atteintes ou qu'un de leur proche soit atteint. Le but est de renseigner la personne sur le risque qu'elle a de développer et/ou de transmettre la maladie dans l'avenir et d'évaluer les possibilités de diagnostic prénatal ou préimplantatoire et de dépistage des individus à risque (diagnostic pré-symptomatique). La consultation du conseil génétique est souvent entreprise avant un projet de procréation. Elle peut l'être aussi sans lien direct avec celui-ci pour lever une inquiétude sur son propre statut génétique. La consultation de conseil génétique peut s'accompagner d'une consultation psychologique pour aider la personne à anticiper l'impact du résultat du test dans sa vie future et lui permettre d'exprimer ses interrogations et ses inquiétudes vis-à-vis d'elle-même, de sa famille, de son avenir.*



En plus de ces facteurs génétiques, d'autres facteurs peuvent intervenir (l'âge, la taille, le poids, le sexe...).

**Genetic determinants of disease severity in the myotonic dystrophy type 1 OPTIMISTIC cohort.**

Cumming SA, Jimenez-Moreno C, Okkersen K *et al.*  
*Neurology.* 2019 (Aout)

**Allele length of the DMPK CTG repeat is a predictor of progressive myotonic dystrophy type 1 phenotypes.**

Overend G, Légaré C, Mathieu J *et al.*  
*Hum Mol Genet.* 2019 (Juil)

### Méthylation du gène DMPK

Des **facteurs épigénétiques** sont des facteurs relatifs à l'organisation de la molécule d'ADN (plus ou moins condensée), mais non à son contenu (la séquence nucléotidique est conservée). Des modifications épigénétiques de l'expression des gènes peuvent se produire spontanément, en réponse à l'environnement et être réversibles. Elles peuvent aussi être transmises au cours des divisions cellulaires.

La méthylation est une modification épigénétique de l'ADN. La méthylation d'une base nucléotidique de l'ADN (ajout d'un groupement méthyle CH<sub>3</sub> sur la cytosine) influence l'expression des gènes.

- Un haut niveau de méthylation du gène *DMPK* semble impliqué dans la forme congénitale de la DM1. À partir d'une revue de la littérature, des auteurs ont proposé un modèle pour expliquer les spécificités de la forme congénitale de la DM1 (l'ARN messenger *DMPK* muté est produit à un niveau particulièrement élevé) associant un nombre de répétitions *CTG* important et une hyperméthylation autour de la région de l'ADN contenant les expansions *CTG*. Leur modèle permet aussi d'expliquer pourquoi la forme congénitale de la maladie se transmet plus fréquemment par les femmes.

**Molecular genetics of congenital myotonic dystrophy.**

Lanni S, Pearson CE.  
*Neurobiol Dis.* 2019 (Juil)

- Une équipe canadienne s'est intéressée, dans un article publié en mai 2019, aux effets de la méthylation du gène *DMPK* dans la forme de l'adulte de la maladie. Quatre-vingt-dix adultes atteints d'une forme classique de DM1 ont participé à cette étude dans laquelle ont été croisées les données cliniques (atteintes musculaire et respiratoire) et moléculaires (taille de l'expansion *CTG*, mesure de la méthylation du gène *DMPK*).

Les auteurs rapportent que le degré de méthylation du gène *DMPK* semble corrélé à la force musculaire et dans une moindre mesure, à des paramètres respiratoires (capacité vitale et pression inspiratoire maximale). Ces résultats pourraient avoir des retombées pour le conseil génétique et pour la prise en charge au long cours.

**DMPK gene DNA methylation levels are associated with muscular and respiratory profiles in DM1.**

Légaré C, Overend G, Guay SP *et al.*  
*Neurol Genet.* 2019 (Mai)

### Le diagnostic pré-implantatoire

Le diagnostic préimplantatoire permet, dans le cadre d'une fécondation *in vitro*, d'établir un diagnostic sur l'embryon avant son implantation dans l'utérus (en général 2 ou 3 embryons sont implantés pour augmenter les chances de démarrer une grossesse). Il s'agit d'une procédure lourde, qui nécessite à la fois certaines techniques de procréation médicalement assistée et un diagnostic génétique de cellules prélevées sur l'embryon. Le taux de réussite est encore assez faible (en moyenne 20 à 30% de grossesses menées à terme).



- Des médecins français ont publié le suivi de 115 procédures de diagnostic pré-implantatoire chez 48 couples dont l'un des membres était atteint de DM1 (30 femmes et 18 hommes atteints de DM1). Vingt-sept grossesses ont été menées à terme (soit un taux de réussite de 26,8% pour les femmes atteintes de DM1 et 32,2% pour les hommes).

Les médecins ont aussi noté un sperme de moins bonne qualité chez les hommes atteints de DM1 et recommandent une surveillance régulière et le recours à la congélation du sperme si besoin.

**CTG expansion in the DMPK gene: semen quality assessment and outcome of Preimplantation Genetic Diagnosis.**

Puy V, Mayeur A, Levy A *et al.*

*J Clin Endocrinol Metab.* 2020 (Jan)



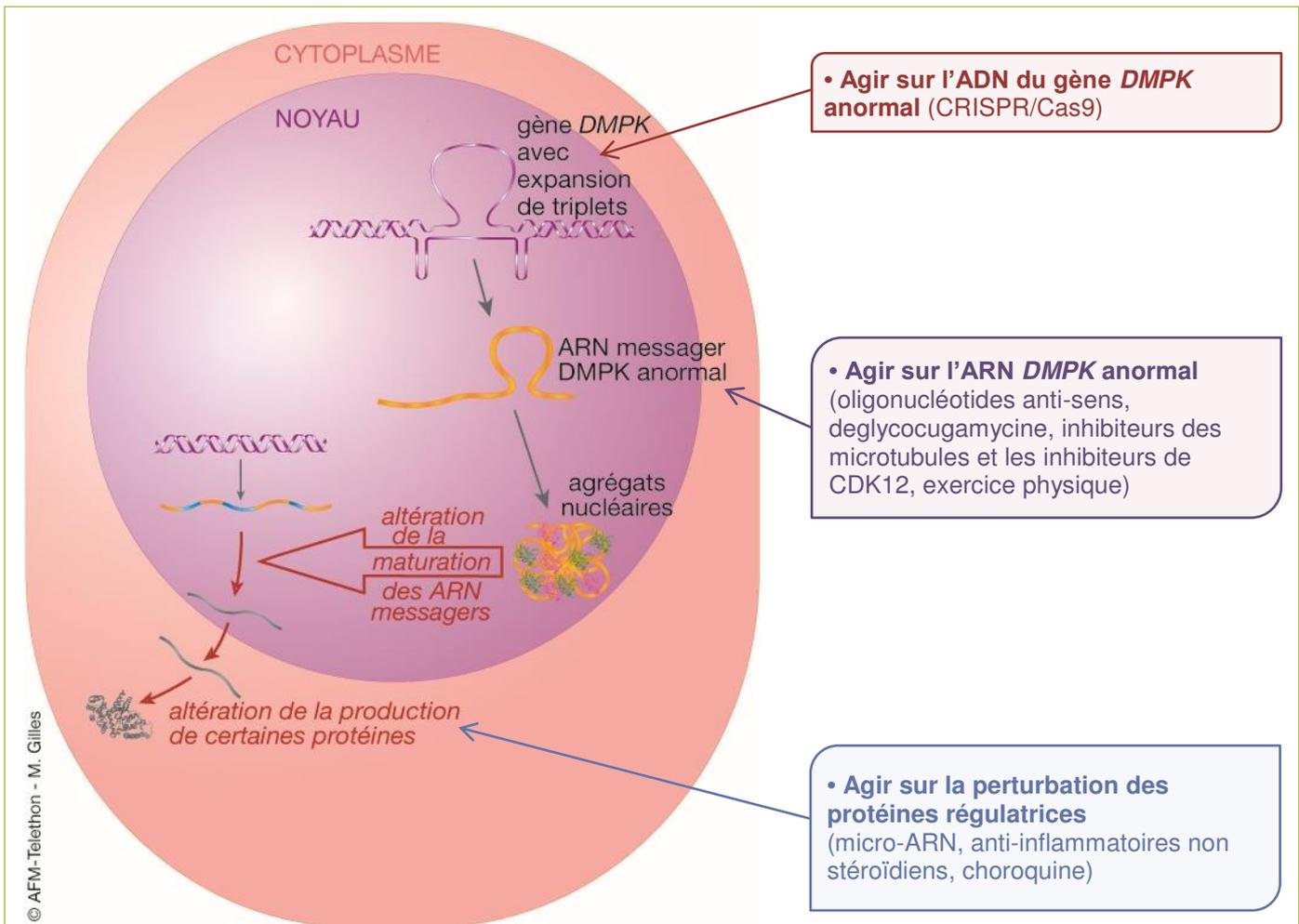
## Explorer des pistes thérapeutiques

L'avancée des connaissances sur les mécanismes moléculaires ainsi que de l'histoire naturelle de la maladie de Steinert (DM1) permettent d'envisager différentes pistes thérapeutiques.

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 maladie de Steinert visent à agir à différents niveaux :

- sur l'ADN (et les répétitions CTG) du gène *DMPK* anormal,
- sur l'ARN (et les répétitions CUG) anormal,
- sur les agrégats,
- sur les protéines séquestrées
- ou encore sur les conséquences de ces anomalies sur le fonctionnement de la cellule.



### Les pistes thérapeutiques dans la maladie de Steinert

Plusieurs pistes thérapeutiques sont à l'étude dans la maladie de Steinert. Elles agissent à différents niveaux : sur l'ADN du gène *DMPK* anormal, sur l'ARN anormal, sur les agrégats ou sur les protéines séquestrées.



## Agir sur le gène *DMPK*

Le système CRISPR-Cas9 est un nouvel outil très performant d'édition du génome qui peut être utilisé pour exciser les répétitions CTG au niveau du gène *DMPK*.

- L'équipe d'Ana Buj Bello, au Généthon, en collaboration avec l'équipe de Denis Furling et Geneviève Gourdon, à l'Institut de Myologie, a développé et évalué une approche de thérapie génique utilisant CRISPR-Cas9.

Leurs travaux, soutenus par l'AFM-Téléthon, ont montré que leur approche permet de supprimer les répétitions CTG du gène *DMPK* et d'éliminer les agrégats d'ARN toxiques dans un modèle cellulaire de la maladie.

Le produit de thérapie génique a été injecté dans des muscles de souris atteintes de DM1. Une diminution des agrégats toxiques d'ARN *DMPK* muté a été observée dans le noyau des cellules musculaires des souris malades.

Forts de ces résultats encourageants, les chercheurs vont poursuivre leurs travaux afin d'améliorer l'efficacité de cette approche et envisager une administration systémique pour traiter le corps dans son ensemble.

### **Genome Editing of Expanded CTG Repeats within the Human *DMPK* Gene Reduces Nuclear RNA Foci in the Muscle of DM1 Mice.**

Lo Scudato M, Poulard K, Sourd C et al.  
*Mol Ther.* 2019 (Juin)

- Une équipe hollandaise a montré que, grâce à CRISPR/Cas 9, il était possible de restaurer certaines caractéristiques des cellules musculaires précurseurs atteintes de la forme congénitale de DM1 (2600 répétitions). Ces myoblastes étaient à nouveau capables de bien se différencier et de fusionner pour réparer le muscle.

### **Recovery in the Myogenic Program of Congenital Myotonic Dystrophy Myoblasts after Excision of the Expanded (CTG)<sub>n</sub> Repeat.**

André LM, van Cruchten RTP, Willemse M et al.  
*Int J Mol Sci.* 2019 (Nov)

- Témoin du nombre croissant d'études sur le sujet, une revue de la littérature a été publiée en juillet 2019 faisant le point sur les premiers résultats et les difficultés encore à résoudre.

### **CRISPR/Cas Applications in Myotonic Dystrophy: Expanding Opportunities.**

Raaijmakers RHL, Ripken L, Ausems CRM, Wansink DG.  
*Int J Mol Sci.* 2019 (Juil)

## Agir sur l'ARN *DMPK*

De nombreuses approches ciblant l'ARN messenger *DMPK* muté sont en cours de développement. L'objectif de ces approches est de libérer les protéines anormalement piégées dans les agrégats nucléaires en agissant sur l'ARN *DMPK* anormal.

### **Des oligonucléotides optimisés**

- Une équipe de l'Institut de Myologie (Paris), en collaboration avec des chercheurs anglais et canadiens, a démontré dans un modèle de souris DM1, que des oligonucléotides antisens couplés à un peptide particulier étaient capables de mieux pénétrer dans le tissu musculaire.

Ainsi ces oligonucléotides pénètrent plus efficacement dans les fibres musculaires et leur action permet de corriger les anomalies moléculaires ainsi que la myotonie présentement dans ces souris DM1. De faibles doses de

*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 messenger 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.*



produits sont suffisantes pour avoir un effet efficace et durable sur les symptômes des souris modèles de DM1.

**Peptide-conjugated oligonucleotides evoke long-lasting myotonic dystrophy correction in patient-derived cells and mice.**

Klein AF, Varela MA, Arandel L *et al.*

*J Clin Invest.* 2019 (Sep)

- Des chercheurs américains, en collaboration avec *Ionis Pharmaceuticals*, ont développé un oligonucléotide antisens (ISIS 486178) qui cible l'ARN *DMPK*, en-dehors de la séquence répétée. Injecté à des souris atteintes de DM1 par voie systémique, le produit a amélioré la capacité à courir, la myotonie et les troubles de la conduction cardiaque.

**Systemic Therapy in a RNA Toxicity Mouse Model with an Antisense Oligonucleotide Therapy Targeting a non-CUG sequence within the DMPK 3'UTR RNA.**

Yadava RS, Yu Q, Mandal M *et al.*

*Hum Mol Genet.* 2020 (Avr)

**La cugamycine associée à la déglycobléomycine**

- La séquence répétée de l'ARN *DMPK* anormal prend une structure très particulière qui peut être reconnue et ciblée par de petites molécules. Des chercheurs ont associé la cugamycine, qui reconnaît ces structures, à la déglycobléomycine, qui coupe l'ARN messenger. Testée sur un modèle cellulaire de DM1, l'utilisation de la déglycocugamycine a eu des résultats encourageants.

**Precise Targeted Cleavage of a r(CUG) Repeat Expansion in Cells by Using a Small-Molecule-Deglycobleomycin Conjugate.**

Angelbello AJ, DeFeo ME, Glinkerman CM *et al.*

*ACS Chem Biol.* 2020 (Mars)

**Des inhibiteurs de CDK12 et des microtubules**

- Deux autres mécanismes permettant de diminuer la quantité d'ARN *DMPK* anormal ont été mis en évidence : l'inhibition de CDK12 impliqué dans la transcription de certains gènes ayant des structures particulières et l'interférence avec les microtubules, mais le mécanisme en jeu n'est pas complètement compris. Des effets bénéfiques des inhibiteurs de ces voies ont été observées à la fois dans des modèles cellulaires et sur des souris atteintes de DM1.

**A CTG repeat-selective chemical screen identifies microtubule inhibitors as selective modulators of toxic CUG RNA levels.**

Reddy K, Jenquin JR, McConnell OL *et al.*

*Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019 (Sep)

**CDK12 inhibition reduces abnormalities in cells from patients with myotonic dystrophy and in a mouse model.**

Ketley A, Wojciechowska M, Ghidelli-Disse S *et al.*

*Sci Transl Med.* 2020 (Avr)

**L'exercice physique**

- Une étude sur l'exercice physique chez la souris atteinte de DM1 a montré que les effets bénéfiques d'un entraînement d'endurance sur la masse musculaire s'accompagnent d'une diminution de la quantité d'ARN *DMPK* anormal et des anomalies de la maturation des protéines.

**Endurance exercise leads to beneficial molecular and physiological effects in a mouse model of myotonic dystrophy type 1.**

Sharp L, Cox DC, Cooper TA.

*Muscle Nerve.* 2019 (Sep)

La **voie systémique** est un mode d'administration d'un médicament. Injecté par voie veineuse ou artérielle, le médicament diffuse rapidement à tout l'organisme via la circulation sanguine (on parle de circulation systémique, ou grande circulation).



## Agir sur les protéines régulatrices perturbées

Dans la maladie de Steinert, des protéines régulatrices de la famille MBNL sont séquestrées dans les agrégats formés par les ARN *DMPK* anormaux. Ces protéines MBNL régulent la maturation d'autres ARNs et influence ainsi l'activité de nombreuses autres protéines de la cellule,

Dans la DM1, la séquestration de ces protéines MBNL par les agrégats nucléaires anormaux les rend moins disponibles, entraînant par ricochet de nombreuses perturbations dans les cellules musculaires.

- Plusieurs approches sont à l'étude pour augmenter la quantité et/ou l'activité des protéines MBNL. Des résultats positifs sur des modèles cellulaires et animaux ont été rapportés avec l'utilisation de micro-ARN et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

### MicroRNA-Based Therapeutic Perspectives in Myotonic Dystrophy.

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

### Inhibition of cyclooxygenase-1 by nonsteroidal anti-inflammatory drugs demethylates MeR2 enhancer and promotes Mbnl1 transcription in myogenic cells.

Huang K, Masuda A, Chen G *et al.*  
*Sci Rep.* 2020 (Fév)

## Agir sur l'autophagie

L'autophagie est un mécanisme par lequel les cellules se débarrassent des éléments usés ou toxiques qu'elles contiennent (réalisant une sorte de nettoyage des cellules). Des études ont mis en évidence une activation excessive de l'autophagie dans des modèles de la DM1. C'est pourquoi, une des pistes thérapeutiques à l'étude dans cette maladie est l'inhibition de ce phénomène.

- Une étude a montré qu'une molécule connue pour bloquer l'autophagie, la chloroquine, augmente la quantité de MBNL1 et MBNL2 disponibles et réduit les perturbations cellulaires caractéristiques de la DM1 sur des souris et des mouches atteintes de DM1.

### Increased Muscleblind levels by chloroquine treatment improve myotonic dystrophy type 1 phenotypes in in vitro and in vivo models.

Bargiela A, Sabater-Arcis M, Espinosa-Espinosa J *et al.*  
*Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019 (Nov)

- Le micro-ARN miR-7 est diminué dans la DM1. Des recherches sur des cellules musculaires modèles de DM1 montrent que rétablir un niveau normal de miR-7 restaure la capacité de ces cellules souches à se différencier et à fusionner pour mieux réparer le muscle (sans ce mécanisme de réparation, le muscle diminue de volume petit à petit). miR-7 agirait sur l'autophagie, par un mécanisme indépendant de MBLN1.

### miR-7 Restores Phenotypes in Myotonic Dystrophy Muscle Cells by Repressing Hyperactivated Autophagy.

Sabater-Arcis M, Bargiela A, Furling D, Artero R.  
*Mol Ther Nucleic Acids.* 2019 (Nov)





- Le *Zoom sur...la recherche dans la dystrophie myotonique de Steinert* présente une synthèse des connaissances scientifiques et des pistes thérapeutiques dans la dystrophie myotonique de type 1

➤➤ [Zoom sur... la recherche dans la dystrophie myotonique de Steinert](#)

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

**WEB** [www.afm-telathon.fr](http://www.afm-telathon.fr) > Voir toutes les actus > Maladies

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

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