

EDITO

La conférence annuelle de la Myotonic Dystrophy Foundation s'est déroulée il y a quelques jours en Californie. C'est le rendez-vous incontournable des principales avancées sur notre maladie en Amérique du Nord.

Le Groupe Steinert était évidemment représenté à cette manifestation qui a regroupé en présentiel plus de 600 participants de 14 pays différents (tous testés au COVID à l'entrée de la conférence).

Plusieurs nouveaux essais cliniques ont été annoncés en complément des études actuelles et de nouvelles pistes de traitements symptomatiques apparaissent ou sont en cours de confirmation.

En attendant leur arrivée, le rôle bénéfique de l'activité physique a été confirmé et quantifié par plusieurs études. Une grande partie de cette newsletter est consacrée à ces avancées.

La crise du COVID a profondément et durablement changé les relations sociales dans notre pays. Le Groupe Steinert s'adapte et vous propose de nouveaux temps d'échanges et d'informations dématérialisés. On fait le point...

A ce propos, à l'approche de la 8^{ème} vague, et même si le virus semble avoir perdu un peu de son agressivité, nous vous recommandons vivement de mettre à jour votre schéma vaccinal COVID (4^{ème} dose), car la combinaison des effets d'un COVID même modéré avec la DM1 peut s'avérer dévastatrice en quelques jours seulement.



Alain GEILLE. Responsable du GIS

Conférence MDF : Le point sur les essais cliniques

Les nouvelles encourageantes se succèdent toujours à un rythme soutenu dans le domaine des futurs traitements pour la maladie de Steinert.

Les essais cliniques annoncés dans les précédentes éditions de la newsletter ou dans la fiche AFM-Téléthon « Avancées » (à télécharger sur le blog du Groupe) se concrétisent au fil des mois. L'année dernière, ils étaient 5, cette année plus de 10...

L'essai Avidity commencé à l'été dernier se déroule conformément au planning annoncé et fera l'objet d'une communication d'étape en 2023.

Celui d'AMO Pharma touche à sa fin et devrait être prolongé de 2 ans en « open label extension », c'est-à-dire en mode observationnel et sans placebo.

Dyne Therapeutics est sur le point de traiter ses premiers malades et plusieurs nouveaux acteurs ont affiché leur volonté de démarrer un essai clinique sous 2 ans (PepGen, Arthex, Entrada, Neubase, Juvena...).

La course va être féroce entre les laboratoires pour être le premier à sortir un premier médicament...pour notre plus grand bénéfice.

Les principaux essais à venir ou en cours sont bâtis autour des oligonucléotides antisens couplés à différents vecteurs en charge de diffuser profondément le médicament dans les cellules musculaires.

Chaque pharma possède sa propre plate-forme propriétaire et annonce des résultats encourageants, sur les souris ou les cellules humaines in vitro. Les essais cliniques diront ce qu'il en est réellement sur l'homme ...

En complément, quelques essais sont en cours ou annoncés sur le repositionnement de médicaments existants, ou encore des petites molécules identifiées par les nouvelles techniques de séquençage rapide.

L'édition des gènes commence même à s'approcher de la clinique dans un avenir encore lointain mais totalement inimaginable il y a seulement 2 ans.

Le tableau ci-après édité par la Myotonic Dystrophy Foundation répertorie les principales études et essais en cours, en date de Septembre 2022. Nous le présenterons dans la newsletter lors de chaque évolution majeure.

Pour rappel, les phases 1 et 2 des essais concernent la tolérabilité, la toxicité des molécules et leur pharmacocinétique (quantification de l'aptitude à la diffusion dans l'organisme), la phase 3 s'intéressant en plus à leur efficacité.

COMPANY	PROGRAM	MODALITY	DM PATIENT	PRE-CLINICAL	PHASE 1	PHASE 2	PHASE 3
AMO Pharma Ltd	Tideglisib	Small Molecule	CDM				
Harmony Biosciences	Pitolisant	Small Molecule	DM1				
Lupin Neurosciences	Mexiletine	Small Molecule	DM1/DM2				
Avidity Biosciences	AOC 1001	Antibody Oligonucleotide Conjugate	DM1				
Dyne Therapeutics	Dyne 101	Antibody Oligonucleotide Conjugate	DM1				
Expansion Therapeutics	DM1 (CUG)	Small Molecule	DM1				
PepGen	PGN-EDODM1	Peptide Conjugated Antisense Oligonucleotide	DM1				
ARTHEX	ATX01	Antisense microRNAs	DM1				
Triplet Therapeutics	TTX-3360	Antisense Oligonucleotide	DM1 (CNS) DM1 (Muscle)				
Neubase	NT-0200	Peptide-Nucleic Acid Antisense Oligonucleotides	DM1				
Astellas Gene Therapy	AT446	Adeno-Associated Viral Antisense	DM1				
Juvena Therapeutics	JUV-161	Stem Cell-Secreted Proteins	--				
Entrada	ENTR-701	Endosomal Escape Vehicle	DM1				

Petit lexique : CDM=forme congénitale de la maladie, CNS= système nerveux central, Stem Cells=cellules souches

Activité physique et DM1, des confirmations, s'il en était besoin...

L'efficacité des programmes d'activité physique pour maintenir et même améliorer les performances musculaires a été maintes fois démontrée dans la maladie de Steinert. Plusieurs nouvelles études (*) ont permis de compléter les données existantes jusqu'au plus profond des cellules musculaires.

Les résultats obtenus sont variables d'un individu à l'autre, mais non seulement, ils ne montrent aucun dommage à l'intérieur des cellules prélevées lors des biopsies mais une amélioration des paramètres de l'épissage, une meilleure expression des gènes concernés par la maladie et des performances fonctionnelles systématiquement améliorées en termes de force musculaire.

Ces études, si elles sont confirmées, ouvrent la voie à une réelle avancée thérapeutique, l'activité physique n'étant plus seulement considérée comme possible dans notre maladie mais comme un traitement de fond sans risque au moins d'ordre musculaire.

Une durée minimum de 3 mois suffit à observer un début d'amélioration de la force musculaire, et les bénéfices sont réels au-delà de 6 mois avec une amélioration très variable d'un individu à l'autre.

Il existe plusieurs manières de mettre en pratique ces nouvelles possibilités thérapeutiques. Le « sport sur ordonnance » en est une qui commence à se mettre en place dans notre pays, en s'appuyant sur un partenariat entre un médecin et un coach sportif.

Les séances peuvent avoir lieu dans un Centre de Réadaptation s'il en existe un dans votre région. Si vous utilisez les services d'un club de sport, certaines mutuelles remboursent parfois quelques séances ou une cotisation/licence.

En l'absence de recours à une structure dédiée, un simple travail en kinésithérapie sur la base de protocoles médicalement validés constitue déjà un bon début.

Comme toute activité humaine, la pratique d'une activité physique soutenue comporte des risques, qui doivent être soigneusement évalués avant toute mise en œuvre. Il y a les risques de chutes et de fracture inhérents aux troubles de l'équilibre, l'atteinte cardiorespiratoire si fréquente dans la DM1, et les claquages, entorses et autres tendinites non spécifiques de la DM1.

Et même si tout va bien, la douleur reste le signal d'alarme qui doit être systématiquement écouté et respecté.

Dans tous les cas, nous vous déconseillons fortement d'entamer par vous-même un programme sportif intensif sans avis médical.

(*) A. Berglund, RNA Institute, Université d'Albany, U.S.A., M. Tarnopolsky, Mc Master University, U.S.A., E. Duchesne, Université du Québec, Chicoutimi, Canada

Pourquoi ne pas en parler à votre neurologue référent lors de votre passage en consultation pluridisciplinaire.

Il connaît bien les multiples aspects de votre situation personnelle et doit rester le coordinateur d'ensemble des soins dans notre maladie.

Un exemple de programme d'entraînement intensif

Deux de nos études récentes menées à l'Université du Québec à Chicoutimi ont permis d'éclaircir quelques zones d'ombre concernant les effets d'un entraînement visant à augmenter la force musculaire chez la population DM1. En effet, bien que ce type d'entraînement ait été reconnu comme sans risque en DM1, plusieurs questionnements demeuraient en suspens afin d'orienter clairement la conduite clinique à adopter.

Nos travaux ont entre autres permis de confirmer qu'un entraînement supervisé, visant à augmenter la force musculaire, entraînait des gains significatifs de force maximale et de capacité fonctionnelle chez la cohorte d'hommes entraînés (n=11).

Ce programme consistait en la réalisation, 2 fois par semaine, de quatre exercices de musculation sur appareils (presse à jambe, extension des jambes, squat et abduction de la hanche), à raison de 3 séries de 6 à 8 répétitions maximales. Il était progressif puisque que le poids mis sur chaque exercice était ajusté pour que les participants soient capables de le lever au minimum 6 fois, mais au maximum 8 fois. Dans l'éventualité où un patient était capable de dépasser 8 répétitions, le poids était augmenté.

Ainsi, tout au long des 12 semaines, les poids étaient augmentés progressivement sur chacun des exercices pour chaque participant afin d'améliorer leur force.

Des analyses de biopsies musculaires récoltées avant et après l'entraînement ont permis d'identifier une sous-catégorie de patients chez qui l'entraînement aurait même induit de l'hypertrophie musculaire (croissance des fibres musculaires). Ceci est particulièrement intéressant considérant les problèmes d'atrophie musculaire vécus par cette population.

Chez cette même cohorte, il a été démontré que ce programme d'entraînement diminuait les niveaux initiaux d'apathie et de fatigue/somnolence excessive.

Il a été également démontré que les gains cliniques (musculaires et cognitifs) pouvaient être maintenus dans le temps (pour certains jusqu'à 6 mois après la fin de l'entraînement).

Ceci suggère que d'un point de vue clinique, des périodes discontinues d'entraînement intensif (ex : 12 semaines, 2 fois par année) pourraient être envisagées afin de freiner la progression de la maladie au lieu d'un entraînement soutenu (lequel est très exigeant).

Ce même protocole d'entraînement en force a été complété chez une cohorte de femmes atteintes de DM1 (n=12) à l'été 2022 et les résultats préliminaires suggèrent un effet positif de l'entraînement sur la force musculaire, l'apathie et l'anxiété/dépression.

Ces projets sont extrêmement porteurs puisqu'ils démontrent que des gains multi-systémiques découlent de cette intervention, laquelle est accessible, non-pharmacologique et peu coûteuse.

L'analyse en cours des mécanismes impliqués dans cette réponse positive du muscle à l'exercice permettra d'identifier les patients à cibler par diverses thérapies pharmacologiques.



Pr. Elise Duchesne, Université du Québec à Chicoutimi, Canada

Communication avec les familles : du nouveau...

La crise du COVID n'en finit pas de modifier en profondeur nos comportements sociaux.

Alors que la pandémie est, au moins apparemment, en voie de diminution, les réunions régionales

d'information en présentiel consacrées aux DM1 et DM2 reprennent mais l'appétence de nos familles pour se réunir en groupe toute une journée dans une salle même en prenant le maximum de précautions sanitaires n'est pas franchement élevée.

Face à cette constatation, le Groupe Steinert va proposer aux familles un nouveau modèle de réunions entièrement dématérialisées.

Ces nouvelles réunions baptisées « 1 heure avec » seront consacrées à un thème donné, par exemple « 1 heure avec un cardiologue ». Elles seront proposées le samedi en début d'après-midi et animées par un médecin, un scientifique ou un psychologue partenaire du Groupe d'intérêt.

Les Services régionaux de l'AFM-Téléthon relayeront l'invitation pour permettre à un maximum de familles de participer mais chaque réunion sera ouverte à la France entière et l'inscription se fera uniquement en ligne, à partir du blog du Groupe Steinert.

Cette nouvelle offre va permettre de toucher des familles géographiquement isolées ou qui éprouvent des difficultés à se déplacer toute une journée.

L'idée est aussi de répondre de manière totalement anonyme aux interrogations d'un public nouveau souvent composé de jeunes adultes peu motivés par le modèle présentiel mais agiles dans les nouvelles technologies.

Il s'agit bien d'un modèle complémentaire aux réunions présentielles qui existeront toujours mais seront limitées en nombre et plutôt organisées dans quelques grandes villes.

Les premières réunions seront organisées avant la fin de cette année. Suivez bien le blog pour connaître les thèmes proposés et vous inscrire.

S'inscrire sur le DM-Scope



Pour améliorer le suivi médical, faire progresser la recherche et participer aux essais cliniques, inscrivez-vous sur le [DM-Scope](http://www.dmscope.fr/), l'observatoire des dystrophies myotoniques, la plus grande base de données au monde entièrement consacrée à la maladie de Steinert et à la DM2.

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

Pour aller plus loin : le blog



Toute [l'actualité](#) sur la maladie

Une [documentation](#) complète constamment remise à jour.

Le [calendrier](#) des prochaines réunions organisées par le GIS.

Une [Foire aux questions](#).

Pour nous contacter

Ligne directe Steinert
06 79 59 67 49 (en journée)



steinert@afm-telethon.fr



<https://steinert.afm-telethon.fr/>



Groupe d'intérêt Steinert-AFM-Téléthon