

EDITO

Bonjour à tous et à toutes,

Quel trimestre ! Entre le congrès IDMC consacré à notre maladie, le pharma's day organisé par Euro-DyMA et les dernières informations communiquées par une pharma américaine, tout s'accélère et les planètes continuent de s'aligner petit à petit...Pourvu que ça dure...

Commençons par le congrès IDMC. Nous vous présentons successivement 2 visions différentes de cet événement. La première, rédigée par Denis Furling, chercheur à l'Institut de Myologie, est la plus pointue sur le plan scientifique. La deuxième restitue la perception de notre Groupe sur les thèmes abordés au fil des communications. Chacun, en fonction de ses sensibilités, trouvera donc chaussure à son pied.

Nous revenons ensuite sur le pharma's day d'Euro-DyMA qui a regroupé autour des meilleurs scientifiques mondiaux les représentants de l'industrie pharmaceutique ayant des essais cliniques en cours ou prévus à moyen terme.

Enfin, la dernière partie de la newsletter est consacrée aux récents travaux du GRIMN Québécois sur les bienfaits de l'activité physique dans notre maladie. Et la bonne nouvelle, c'est que les améliorations observées chez les hommes décrites dans les travaux précédents se retrouvent chez les femmes. A consommer donc sans modération si votre état de santé est compatible...



Alain GEILLE. Responsable du GIS

Essais cliniques : Avidity marque un point...

[Avidity Biotech](#) vient de recevoir de la Food and Drug Administration américaine le label de médicament de rupture : breakthrough en anglais. Cela signifie que la FDA reconnaît l'importance et le potentiel de ce candidat-médicament sur la base des données cliniques fournies par Avidity. Le principal intérêt de cette désignation réside dans l'accès à un examen prioritaire et accéléré lors de l'évaluation future du médicament en vue de sa mise sur le marché. C'est donc une excellente nouvelle, une de plus...

Le congrès IDMC vu par un scientifique...

Tous les 2 ans, le consortium international des dystrophies myotoniques (IDMC) organise un congrès scientifique qui rassemble la communauté des chercheurs et des cliniciens travaillant sur ces pathologies ainsi les associations de patients afin de communiquer et d'échanger sur les travaux en cours.

Sans être exhaustif compte tenu du nombre de communications, on notera quelques avancées comme les nouvelles techniques de séquençages qui permettent de déterminer de manière plus précise la taille des expansions mais également leur composition pour *in fine*, raffiner la corrélation entre génotype et phénotype.

Au niveau moléculaire, le décryptage des interactions délétères entre des protéines MBNL et les ARN mutés permet de mieux appréhender la dynamique des foci nucléaires toxiques.

Par ailleurs, de nouveaux modèles d'études indispensables à l'amélioration de notre compréhension des mécanismes physiopathologiques mais aussi la validation de d'approches thérapeutiques ont été présentés avec notamment un premier modèle murin pour la DM2 et deux modèles murins pour la DM1 mais aussi des modèles *in vitro* d'organoïdes cérébraux et musculaires dérivés de cellules souches pluripotentes induites (iPS) humaines portants ou non la mutation DM1.

Au niveau du muscle, l'impact de la myotonie sur d'autres fonctions/structures musculaires est examiné à l'aide de modèles murins dédiés.

De plus, l'analyse du transcriptome des biopsies musculaires de patients révèle de nouvelles modifications au sein de ce tissu. D'autres travaux sont centrés sur la compréhension des dysfonctions du système gastro-intestinal et du système nerveux central.

Enfin, l'analyse assistée de vidéos est un outil qui va pouvoir renforcer les études

de locomotion et de posture des patients.

L'utilisation de la réalité virtuelle est également évaluée comme un nouvel outil d'accompagnement des patients atteints de forme infantile de la maladie.

L'intégralité des travaux présentés au cours de ce congrès devrait faire l'objet de publications dans les mois à venir.



Denis Furling, Directeur de Recherche au CNRS, Institut de Myologie, Paris

Le congrès IDMC vu par le Groupe Steinert

La 14^{ème} édition du congrès IDMC dédié aux dystrophies myotoniques (DM1 Steinert et DM2 PROMM) s'est déroulée du 9 au 13 avril dans la salle de concert de la ville de Nijmegen (Nimègue) aux Pays-Bas. Pendant les 4 jours de présentations

et débats, plus de 400 participants venus de 25 pays ont fait le point sur les avancées nombreuses en cours ou attendues à court terme dans notre maladie.



Le stand d'Euro-DyMA, la fédération européenne des associations de malades impliquées dans les dystrophies Myotoniques présentait une

abondante documentation fournie par ses membres (dont l'AFM-Téléthon).



Une session entière était consacrée à l'engagement des patients par rapport à leur maladie, au cours de laquelle Euro-DyMA a présenté des témoignages individuels de ses membres belges et anglais, et donné sa vision du rôle des associations de malades en Europe. Par ailleurs, 2 posters d'Euro-DyMA

étaient consacrés aux attentes des familles vis-à-vis des essais cliniques ainsi qu'à une comparaison entre les modes de communication des associations avec les familles en Europe.



Dans le détail...

- Metformine. Les résultats de l'essai italien seront connus cet été. De nombreuses défécions ont été observées dans l'essai mais aussi une faible observance (ou suivi) du traitement au long cours, en raison notamment des effets secondaires gastro-intestinaux.
- Les moyens vidéos à distance sont maintenant fiabilisés et largement utilisés pour l'analyse des mouvements et l'évaluation de la myotonie au fil des essais cliniques.
- Une étude américaine montre que le gène impliqué dans les processus myotoniques module également la faiblesse musculaire chez les souris modèle de la maladie. Sous réserve de transposition à l'humain, ce résultat pourrait conduire à utiliser des médicaments contre la myotonie pour traiter également la dystrophie.
- Plusieurs communications concernaient les PROMS, ces échelles d'évaluation normalisées basées sur l'expérience des malades et permettant de mesurer l'efficacité ou non d'un nouveau médicament en essai. Elles sont peu nombreuses à être bien adaptées à la DM1, quand elles existent.
- L'équipe du DM-Scope a présenté une étude actualisant les données sur l'espérance de vie dans la DM1 au cours de la dernière décennie. Les résultats pointent l'importance de l'âge et de la forme clinique. La mortalité d'origine cardiaque a fortement régressé ces dernières années en raison d'avancées thérapeutiques réelles impulsées par l'équipe de Cochin (pacemakers et défibrillateurs embarqués notamment). L'atteinte respiratoire est confirmée comme étant la première cause de mortalité, dans une proportion actuellement augmentée (63% des décès). La



Ventilation Non Invasive (le masque) dont l'efficacité est démontrée par toutes les études doit être plus activement proposée dans la population DM1 et observée par les malades pour en tirer le meilleur bénéfice. L'indice de masse corporel (IMC) apparaît parmi les facteurs associés à la mortalité pour la DM1. Enfin l'âge de décès est inversement corrélé au nombre de triplets.

- Observations par IRM. Lorsqu'ils s'atrophient sous l'effet de la progression de la maladie, certains muscles sont remplacés par des tissus adipeux, et d'autres non. Les images IRM présentées montrent que ce remplacement est plus sévère dans le bas du corps que dans le haut.
- Intelligence artificielle. Elle débarque en médecine au même rythme effréné que dans le reste des activités humaines, avec son lot de promesses (identification et quantification de symptômes ou de molécules à tester, suivi des malades personnalisé) et de risques (déshumanisation, abus en tous genres). A suivre...
- La prochaine édition du congrès aura lieu en 2026 à Chicoutimi, au Québec. Notre Groupe y sera évidemment très impliqué...A très bientôt donc chez nos amis québécois...



Le pharma's day d'Euro-DyMA

Ce lundi 9 Avril n'était pas un jour comme les autres pour les milliers de familles concernées par la DM1 en Europe. En marge du congrès IDMC, plus de 65 scientifiques et cliniciens de toute provenance ont

assisté aux présentations des principaux laboratoires pharmaceutiques dont les candidats médicaments sont en test chez l'homme, pour la 4^{ème} édition du pharma's day d'Euro-DyMA.



Les laboratoires Arthex Biotech, AMO-Pharma, Dyne Therapeutics, Avidity et PepGen ont eu chacune 30mn pour présenter l'avancement de leurs essais et répondre aux questions des experts présents dans la salle du Centre Culturel de Nijmegen.

L'essai clinique [d'AMO-Pharma](#) chez des jeunes malades atteints de la forme congénitale est officiellement déclaré négatif. Bien que le médicament soit efficace sur beaucoup d'organes atteints par la maladie (muscles, cœur, cerveau), il ne l'a pas été suffisamment vis-à-vis de l'objectif principal déclaré pour l'essai. Un nouvel essai de phase 3 chez l'adulte démarre avec un objectif principal mieux défini. Attention : la molécule peut être achetée aux Etats-Unis via Internet en cherchant un peu. Nous vous déconseillons formellement de chercher à l'acquérir. Outre un prix d'achat prohibitif sans remboursement possible, les conditionnements proposés sont inadaptés à un emploi médical.



Des résultats partiels encourageants ont été présentés par [Dyne](#) et [Avidity](#). Cette dernière a obtenu de la FDA américaine l'autorisation de commencer son essai de phase 3, dernière étape avant approbation finale et possible mise sur le marché. Retenez bien ce nom, si les essais de phase 3 confirment les résultats préliminaires, le futur médicament s'appellera Del-Desiran.

Dyne a indiqué que son candidat médicament n'entraîne pas, à ce jour, de réponse immunitaire chez les patients embarqués dans l'essai.

PepGen et Arthex démarrent leur essai cette année.

L'ensemble de la réunion a été enregistré et peut être visionné sur la chaîne YouTube d'Euro-DyMA en Anglais (<https://youtu.be/NYzz1ChVV3o>). La prochaine édition sera organisée conjointement par Euro-DyMA et l'association américaine MDF, les 2 et 3 mai 2025, en marge de leur conférence annuelle.

L'activité physique (suite), hommes et femmes même combat...

Une nouvelle étude menée chez une cohorte de femmes atteintes de DM1 s'ajoute aux plus récentes évidences en matière de prescription d'exercice chez cette population.

En guise de rappel, nos travaux menés auprès d'hommes atteints de DM1 avaient permis de consolider l'idée que le renforcement musculaire était non seulement sans risque et sécuritaire en DM1, mais qu'il pouvait entraîner des gains cliniques (voir newsletter numéro 17).

Cependant, puisque certaines différences existent dans les manifestations cliniques vécues par les hommes et les femmes atteints de DM1, il était important de vérifier si ces conclusions s'appliquaient également aux femmes.

Douze femmes atteintes de DM1 ont participé au même programme que celui réalisé par les hommes il y a quelques années. Sous la supervision d'un professionnel qualifié en activité physique ou en réadaptation, elles se sont rendues en salle de musculation 2 fois par semaine pendant 12 semaines afin d'effectuer 3 séries de 6 à 8 répétitions de *leg press* (*), de développé des jambes, de squat et d'abduction de la hanche. Le superviseur s'assurait que les charges soient augmentées progressivement et de façon individualisée pour chaque exercice afin d'améliorer la force des participantes.

Nos travaux ont encore une fois permis de confirmer qu'un entraînement supervisé, visant à augmenter la force musculaire, entraînait des gains significatifs de force maximale et de capacité fonctionnelle en DM1, cette fois-ci de façon spécifique aux femmes. Lorsque questionnées sur le sujet, les patientes ont également rapporté une amélioration de la fonction de leur membres inférieurs.

(*) *leg press*=*Presse à jambes*

Les analyses des biopsies musculaires récoltées avant et après l'entraînement ont quant à elles permis de démontrer que l'entraînement a augmenté la taille des fibres musculaires. Ces résultats sont particulièrement importants en démontrant que l'hypertrophie musculaire est possible en DM1.

Nous avons également à cœur de vérifier si les effets d'un tel entraînement apportaient des effets sur d'autres symptômes. Nous avons mesuré une amélioration du niveau d'apathie, de dépression et d'interférence de la douleur après le programme d'entraînement.

De façon intéressante, certains de ces gains cliniques étaient même maintenus jusqu'à 6 mois après la fin de l'entraînement. Ainsi, les protocoles de thérapie ayant été proposés pour les hommes atteints de DM1 sont également valables pour les femmes, ce qui simplifie la prescription d'exercice chez cette patientèle par les professionnels de la santé.

Croyant fermement à l'importance de faire connaître cette intervention accessible, non-pharmacologique et peu coûteuse à un maximum de professionnels de la santé, nous avons réalisé une vidéo explicative à leur intention. Cette dernière, ainsi que les documents pertinents aux médecins et professionnels qualifiés en activité physique ou en réadaptation peuvent y être consultés sur le site web de notre groupe de recherche <https://www.grimn.ca/programme-renforcement-musculaire-dm1>



Pr. Elise Duchesne, Université Laval, Québec

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](#), l'observatoire des dystrophies myotoniques, la plus grande base de données au monde entièrement consacrée à la maladie de Steinert et à la DM2.

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

[blog](#)

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



Groupe d'intérêt Steinert-AFM-Téléthon