



## IDMC-11, le congrès « Steinert »

## Edito

La fin d'année s'annonce très chaude, et le réchauffement climatique n'y est cette fois-ci pour rien.

Ce dernier trimestre 2017 devrait en effet être marqué par 2 événements importants pour la communauté Steinert, avec la publication des conclusions de l'essai européen OPTIMISTIC et celle de l'essai clinique de phase 2 MYOMET mené par ISTEM en France.

A plus long terme, l'essai clinique AMO-2 se poursuit au Royaume-Uni avec un récent point d'étape très encourageant, et la biotech IONIS, aux U.S.A. travaille à son candidat-médicament de 2<sup>ème</sup> génération.

En face de ces nouvelles plutôt positives, l'édition 2017 du congrès IDMC consacré à la maladie a laissé un peu sur leur faim les quelques 300 participants. Peu de réelles nouveautés, mais des confirmations pas toujours très agréables à entendre (atteinte cardiaque, cancers...). Les modèles s'affinent, les mécanismes de la maladie se révèlent petit à petit, tout le monde rêve aux CRISPR-CAS9, mais du rêve à la réalité il y a un fossé qui est encore loin d'être comblé.

Cette 2<sup>ème</sup> édition de la newsletter revient largement sur les moments forts de ce congrès.



**Alain GEILLE**  
Responsable du GIS

La 11<sup>ème</sup> édition de ce congrès, entièrement consacré aux dystrophies myotoniques de type 1 (maladie de Steinert) et 2 (maladie de PROMM) s'est déroulée début Septembre à San Francisco. Elle a rassemblé près de 300 spécialistes cliniciens et chercheurs, ainsi que les principales associations de malades concernées par ces 2 maladies.

**Les avancées dans la recherche**

Au cours du congrès IDMC-11, nous avons constaté que l'étude des mécanismes physiopathologiques impliqués dans les dystrophies myotoniques DM1 et DM2, maladies complexes qui affectent plusieurs systèmes (musculaire, cardiaque et nerveux) demeure un axe central de recherche. Pour ce faire de nouveaux modèles cellulaires et murins avec notamment des modèles de souris pour la DM2 ont été développés. De plus, l'impact de la mutation DM1 sur les différents types cellulaires qui composent le système nerveux central commence également à être disséqué. Enfin une cartographie des changements de statut de méthylation de l'ADN autour des expansions CTG dans les différentes formes de DM1 se dessine cependant les conséquences restent encore énigmatiques à ce jour.

Par ailleurs, le développement d'approches thérapeutiques pour la DM1 est également au centre beaucoup de débats. Ainsi plusieurs équipes et compagnies cherchent à améliorer la pénétration dans les fibres musculaires des oligonucléotides antisens (OA) qui ciblent les ARN mutants dans la DM1. Pour cela, deux pistes non exclusives sont poursuivies : modifier la chimie des OA et/ou greffer des composés qui facilitent la pénétration tissulaire des OA.

En parallèle, de nouvelles approches de thérapies géniques ciblant également les ARN mutants ont été présentées. Ces approches visent à produire des protéines modifiées qui vont interférer et/ou dégrader spécifiquement les ARN mutants afin d'inhiber leur toxicité.

En parallèle également, des criblages de banques de molécules ont permis d'identifier de nouvelles cibles dont la modulation par des composés pharmacologiques comme des inhibiteurs de kinases, pourrait conduire à de nouvelles pistes thérapeutiques.

Enfin, les nouvelles technologies d'édition du génome à l'aide d'enzymes CRISPR/CAS ou autres sont également testées dans des modèles cellulaires afin de modifier le locus DM1 et inhiber la transcription du gène défectueux ou encore, exciser le défaut moléculaire à savoir l'expansion pathologique de triplet CTG pour la DM1.



**Denis Furling**, Directeur de Recherche CNRS

Equipe Dystrophie Myotonique, physiopathologie & biothérapie  
Centre de Recherche en Myologie, UMRS 974  
UPMC Sorbonne Universités / INSERM / AIM  
INSTITUT de MYOLOGIE – Paris

Une nette amélioration des performances musculaires a été rapportée par l'équipe de Newcastle dans les essais précliniques chez les souris modèles traitées avec un inhibiteur de la kinase GSK3. L'essai clinique de phase 2 en cours chez 16 patients vise à quantifier l'effet de cette molécule sur les formes néonatales et infantiles de la maladie.

L'essai clinique IONIS du premier candidat-médicament systémique (IONIS/DMPK-Rx) interrompu en 2016 a fait l'objet de plusieurs exposés confirmant une diffusion du principe actif dans les muscles testés mesurable mais trop faible pour espérer une amélioration clinique. IONIS teste actuellement d'autres chimies permettant d'acheminer plus de médicament dans les cellules musculaires sans changer le principe actif (oligonucléotide).

La surexpression chez les malades de certains cancers (colon, thyroïde, endomètre, mélanome) ou tumeurs bénignes (pilomatricome, glandes salivaires, fibromes utérins, et polypes) est de plus en plus évoquée par l'Institut américain du cancer. Un travail systématique reste à faire pour valider les différentes études (plus de 5 à ce jour) parfois contradictoires. Cette information ne doit pas affoler mais sensibiliser les malades à des dépistages réguliers.

Une étude australienne montre que certains des troubles gastrointestinaux sont imputables à une vidange gastrique ralentie, conditionnant de manière anormale les aliments en vue du transit bas, que les malades présentent des symptômes ou non.

Aucun des troubles du sommeil présents dans la maladie ne peut être associé à la narcolepsie, parfois évoquée, même si certains symptômes sont communs aux 2 maladies.

Les apnées du sommeil ne sont pas nécessairement liées à des problèmes respiratoire, mais pourraient être un marqueur de l'atteinte du système nerveux central.

La mise en place de pacemakers et défibrillateurs est courante dans la maladie, mais le rapport bénéfice/risque choisis doit être évalué très soigneusement car les complications induites par le défibrillateur sont plus fréquentes que celles du pacemaker.

Une étude canadienne a permis de quantifier le déclin cognitif au fil du temps sur une large cohorte de patients. Il peut être assimilé à du vieillissement accéléré, l'accélération étant plus rapide dans la forme tardive.

### Les journées d'informations aux familles

Les journées d'informations réalisées en région par le GI Steinert avec l'appui des services régionaux de l'AFM constituent pour les familles des moments très denses, au cours desquels un point complet de tous les aspects liés à la maladie est réalisé.

Plusieurs médecins locaux, des chercheurs, des psychologues, apportent des éléments de réponse aux interrogations des familles.

Après une partie commune en plénière, elles se répartissent en petits groupes dans différents ateliers afin

d'approfondir les informations transmises en plénière.

A midi, un repas chaud est organisé, temps d'échange privilégié où les intervenants déjeunent avec les familles. Pour certaines d'entre elles, très isolées, c'est parfois la seule sortie de l'année...

Les familles repartent en fin d'après-midi avec une abondante documentation et après que l'inclusion dans le DM-Scope, registre national de la maladie, leur ait été proposée.



- **Caen (Avril).** Focus sur les problèmes gastrointestinaux dans la maladie de Steinert. La multitude des causes possibles rend nécessaire des solutions très personnalisées après un examen de la cinétique du transit facile et peu invasif. Les familles négligent souvent de se rapprocher des gastroentérologues et croient, à tort, qu'il n'y a rien à faire.
- **Pontarlier (Juin).** La salle du théâtre Bernard Blier était archi-comble (et il faisait chaud en cette fin juin), pour une demi-journée très intense. Plusieurs familles suisses et frontalières s'étaient jointes pour l'occasion à la réunion à l'invitation conjointe de l'AFM et de l'ASRIMM, rappelant s'il en était besoin que la maladie n'a pas de frontière.
- **Nantes (Septembre).** Une expérience de prise en charge médicale originale dans le cadre de la consultation pluridisciplinaire de Nantes. Une infirmière de coordination spécialement formée identifie et réalise l'orientation du parcours des malades en fonction des besoins. Au final, on minimise le temps de présence à l'hôpital par les malades et on libère du temps des médecins pour une meilleure efficacité. Le modèle appliqué s'inspire largement de celui du Québec ou ce genre de protocole de soins est généralisé. A l'occasion de cette réunion, un atelier avec un gastroentérologue nantais a permis de confirmer l'implication d'une vidange gastrique imparfaite à l'origine de certains troubles gastrointestinaux.

## Témoignage – Un aidant familial témoigne

En tant qu'aidant familial et maman de 2 garçons (7 et 3 ans), atteints de myotonie de Steinert, je souhaitais témoigner sur mon vécu et ma vie de tous les jours.

Depuis la découverte de cette maladie, ma vie a été bouleversée. Habitant le Tarn, Je suis mère au foyer, avec des enfants en situation de handicap, et dans une maison inadaptée, ce qui n'est pas facile à vivre tous les jours.

Ce sentiment d'avoir transmis quelque chose alors que je n'y suis pour rien (c'est leur papa qui a transmis la maladie), se mélange avec de la colère, de la haine, de l'injustice, des non-dits. Je me bats seule pour mes enfants c'est un combat de tous les jours.

Nous avons découvert la maladie alors que nous nous y attendions pas du tout.

Nous avons d'abord été orientés par l'école de mon aîné sur le CAMPS et dans un même temps chez un neurologue pour leur papa. Et là nous découvrons la suspicion de myotonie de Steinert. Je vous dirai que pour nous, ça a été un coup de massue. Après s'être renseignés sur internet et avoir regardé différents sites, nous avions des doutes.

C'est un mois après cette consultation que les trois tests génétiques sont partis.

A ce moment-là, l'anxiété, l'incertitude, la haine, l'incompréhension, des doutes, tout se mélange, puis le retour du résultat positif qui fait apparaître le déni, la peur de l'inconnu, la honte...

La maladie et la vie ont séparé notre couple quelques mois plus tard, sachant que nous étions propriétaires depuis peu d'une maison à retaper et à étages !

Depuis, j'ai pris un nouveau départ, mes semaines sont bien remplies entre l'école, les suivis (orthophoniste, kinésithérapie, psychomotricité), et la gestion de la maison.

Je suis membre actif de l'association des parents d'élèves, j'ai une passion pour chiner dans les vide-greniers, je participe à la vie du centre social et aux réunions Steinert de l'AFM-Téléthon à Toulouse. Et bientôt, j'espère pouvoir me mettre au sport et au puzzle.



J'espère que mon témoignage vous apportera des conseils ; je souhaite faire connaissance de familles avec de jeunes enfants dans la même situation que moi et aborder l'avenir au mieux.

Laure Galinier (Tarn)

**...heureusement, dans tout cela, je peux puiser ma force auprès des gens que j'aime et de mes liens sociaux...**

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 PROM.

Pour aller plus loin

Le [blog du GIS](#)

- 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 direct Steinert**  
06 79 59 67 49 (en journée)



[steinert@afm-telethon.fr](mailto:steinert@afm-telethon.fr)



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



**Groupe d'intérêt Steinert – AFM -Téléthon**