



Bonjour à tous et toutes,

« Tout ce qui ne nous tue pas nous rend plus fort ». En vertu de ce vieil adage, nous avons mis à profit la crise sanitaire du COVID pour définir et tester de nouveaux formats de communication, d'information et de partage d'expérience...

Nous allons vous les présenter dans la première partie de cette newsletter numéro 11, qui aura la lourde tâche de succéder à la précédente édition entièrement consacrée au COVID et mise sur pied dans l'urgence avec les plus grands spécialistes français de notre maladie...

Sur le plan scientifique, nous avons enfin pu réaliser la réunion annuelle consacrée aux avancées cliniques et sur la recherche dans la DM1. La seconde partie de cette newsletter est consacrée à la restitution de quelques informations échangées lors de cette demi-journée très dense.

Je ne terminerai pas cet édit sans une pensée envers tous les malades Steinert qui nous ont quittés cet été, parmi lesquels figurent 2 personnes très proches de notre Groupe. En cette période si dangereuse, prenez bien soin de vous...



Alain Geille  
Responsable du GIS

## Le monde change...

Notre Groupe est plus que jamais impliqué dans la révolution numérique, avec son lot de bonnes et mauvaises surprises...

Puisque les familles ne peuvent plus nous rencontrer en présentiel, c'est nous qui allons nous inviter dans leur salon...virtuellement.

Jusqu'à la fin de la crise sanitaire, la totalité de nos réunions avec les familles sera effectuée en visioconférence. Strasbourg puis Angers sont au programme...

Au chapitre des bonnes surprises, ce nouveau format apporte une indéniable souplesse d'organisation et de planification.

Finis les déplacements en voiture parfois sur de longues distances, le samedi, journée de repos après une semaine souvent fatigante pour nos malades, les réunions seront organisées en semaine en fin d'après-midi, permettant aux personnes qui travaillent de participer. Leur durée sera adaptée à la fatigue visuelle apportée par la visioconférence. Plusieurs personnes d'une même famille, même éloignées géographiquement auront simultanément accès à la même information.

La participation sera limitée à 20 personnes par réunion, mais la flexibilité apportée par la visioconférence permettra d'en organiser autant que nécessaire.

Mais la mariée est un peu trop belle...La perte de convivialité apportée par ce nouveau format est réelle et, de plus, tout le monde n'a pas le même accès au numérique et ce sont souvent les familles les plus défavorisées qui en sont dépourvues.

Pour cette raison, dès que possible, nous reviendrons en présentiel, mais sans abandonner ce nouveau format...

## Le partage d'expérience entre pairs Steinert

Voilà un sujet qui fait parler...Ce terme regroupe de multiples formes d'échanges destinées, comme leur nom l'indique, à partager entre les familles des informations et expériences en lien avec la maladie.

Si tout le monde est d'accord sur l'idée, la déclinaison pratique peut prendre de multiples formes. Le but est-il d'informer, mais, dans ce cas, comment vérifier la validité du message transmis, ou de partager des conseils mais sont-ils pertinents ? Doivent-ils être transverses (communs à plusieurs maladies) ou spécifiques d'une pathologie ? Qui doit réguler les échanges ? Ces questions renvoient à la formation des « patients experts » au contour encore en évolution, bien que des formations commencent à exister, notamment au niveau Européen.

En ce qui concerne le Groupe Steinert, nous avons mis en place depuis plusieurs années une réponse adaptée à notre maladie, construite uniquement à partir de la demande des familles et des malades de manière à répondre au mieux à leurs attentes.

Les réunions se font en petits groupes, en région, et sont animées et régulées par un membre du Groupe Steinert.

Volontairement sans ordre du jour formalisé, elles permettent aux familles de s'exprimer librement sur de multiples thèmes en rapport avec la maladie, sans intervention extérieure, car nos malades ne se sentent bien qu'entre eux.

Les Délégations et Services Régionaux de l'AFM apportent un appui très apprécié en relayant les annonces de réunions auprès des familles qu'ils connaissent et particulièrement les familles en demande.

Ces réunions rencontrent un grand succès et constituent un canal de communication très novateur, tout en restant complémentaire des approches plus classiques.

Si vous êtes intéressés, suivez le blog du Groupe, ou figurent les dates de réunions, et venez nous rencontrer (en visioconférence évidemment) ...

## Les avancées cliniques et scientifiques

Cette réunion, de périodicité annuelle, est destinée à faire le point sur les avancées cliniques et la recherche sur notre maladie en France sur l'année écoulée. Organisée et animée par le Groupe, elle a rassemblé en présence de la Direction Scientifique AFM-Téléthon : le Dr Guillaume Bassez, Denis Furling et Geneviève Gourdon de l'Institut de Myologie, Cécile Martinat d'ISTEM et Ana Buj-Bello de Généthon.

### ➤ Avancées dans la prise en charge clinique

Il a été mis en évidence sur un nombre significatif de malades une atteinte de la scapula (omoplates très saillants, décollés) similaire à celle d'une autre maladie neuromusculaire (FSH). La cause de cette atteinte musculaire proximale n'est pas encore connue.

Les conséquences de l'atteinte du Système Nerveux Central dans la DM1 se révèlent chaque jour davantage. Connue des cliniciens dans les atteintes cognitives et les troubles du sommeil, on la retrouve aussi, et c'est nouveau, dans les troubles de la marche et de l'équilibre.

Il a été démontré (équipe Suisse) que l'atteinte cognitive interfère avec les capacités motrices. Les

malades DM1 chutent plus que les autres myopathes, avec des conséquences aggravées par l'importance de la perte de densité osseuse.

Des perspectives thérapeutiques encourageantes en rééducation motrice (exosquelettes) ont été proposées par une équipe italienne qui demandent confirmation.

Un essai clinique de type III démarre en Italie sur la Metformine, faisant suite à l'essai de phase 2 réalisé en France en 2018 qui a montré une amélioration significative des performances motrices des malades. Par ailleurs, la metformine semble avoir un effet bénéfique sur la fréquence d'apparition de certains cancers, à confirmer.

## ➤ Avancées de la recherche

Les trois grandes voies de recherche en cours en France ont été présentées par les scientifiques présents:

- Pharmacologique : identification de candidats médicaments par criblage de librairie (repositionnement ou développement de petites molécules),
- Thérapie pharmaco-génique : oligo-nucléotides antisens (petites séquences ADN/ARN synthétiques, modifiées),
- Thérapie génique : vecteurs viraux ou non-viraux qui délivrent un produit de thérapie génique.

L'objet de la newsletter n'est pas de décrire ici ces techniques qui font l'objet de nombreuses publications mais de présenter l'état des avancées réalisées depuis l'année dernière à la même époque.

Le lecteur désirant des informations plus complètes pourra utilement consulter les fiches « Savoir et Comprendre » éditées par l'AFM-Téléthon disponibles via notre blog ou sur le site AFM.

### Institut de Myologie (La Pitié Salpêtrière, Paris)

A la suite de l'essai clinique BIOGEN/IONIS réalisé aux U.S.A. en 2017, il est apparu que la pénétration d'un oligonucléotide (ASO) dans le tissu musculaire est un facteur limitant. Afin de déterminer si la conjugaison d'un peptide CPP (*cell-penetrating-peptide*) permet d'améliorer cette pénétration, l'équipe RED de l'Institut de Myologie a évalué le peptide CPP-Pip6a développé par le laboratoire de M. Wood à Oxford, dans le cadre d'un projet soutenu par l'AFM-Téléthon.

Le peptide CPP-Pip6a a été conjugué à un ASO qui cible les expansions pathologiques sur les ARN mutés, et le produit final a été testé dans des cellules musculaires DM1 et des souris DM1 qui expriment des expansions CTG dans le muscle squelettique.

Ces travaux publiés dans *The Journal of Clinical Investigation* (Klein et al., 2019) démontrent que la

conjugaison de CPP-Pip6a améliore de manière significative la pénétration de l'ASO dans le muscle squelettique suite à une administration systémique.

Une quantité moindre d'ASO (environ 10 fois moins que les autres ASOs publiés sur le même modèle murin) est nécessaire pour obtenir une efficacité maximale et une correction des anomalies moléculaires et physiologiques comme la myotonie dans ces souris DM1.

Cette preuve de concept soutient le développement de CPPs pour améliorer la pénétration des ASOs dans le muscle.

Par ailleurs, l'équipe développe également une approche innovante de thérapie génique délivrée par des vecteurs viraux.

### ISTEM (Institut des Cellules Souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques, Evry)

ISTEM s'intéresse au développement de nouvelles approches pharmacologiques visant la myotonie de Steinert.

A l'aide de différents modèles cellulaires issus de cellules souches pluripotentes, l'équipe d'ISTEM développe en partenariat avec différents partenaires

industriels et académiques des criblages pharmacologiques à visée thérapeutique.

L'équipe s'intéresse également à des approches de combinatoire qui permettrait d'associer plusieurs molécules, telles que la metformine, et permettre d'augmenter leur efficacité.

### Généthon (Médicaments de thérapie génique, Evry)

Généthon a développé une approche de thérapie génique par édition du génome pour la DM1 en collaboration avec l'équipe de Denis Furling et

Geneviève Gourdon consistant à utiliser les ciseaux moléculaires du système CRISPR-Cas9 pour exciser la région du gène DMPK qui contient la répétition CTG.

Il a été montré que la délétion (suppression) de ce bout d'ADN génomique dans les cellules musculaires de patients en culture corrige les défauts moléculaires liés à la maladie, comme l'épissage alternatif de certains gènes.

Par la suite, on a produit des vecteurs dérivés de virus adéno-associés (AAV) contenant le système CRISPR-Cas9 et établi la preuve de concept *in vivo*

chez la souris modèle DMSXL qu'il était aussi possible de couper ce fragment d'ADN et diminuer le nombre d'agrégats d'ARN muté dans les noyaux des fibres musculaires.

Cette stratégie thérapeutique, très encourageante, va faire l'objet des futurs développements dans nos laboratoires.

## Récapitulatif des principaux programmes d'études et essais en cours

Le tableau ci-dessous regroupe les principaux essais en cours dans le monde. Les dates mentionnées sont évidemment à prendre avec de grandes précautions en raison du COVID qui ralentit considérablement les essais.

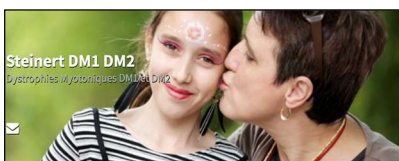
Développeur	Pays	Approche	Nom	Préclin.	I	II	III
Ionis (2017)	USA	Oligonucléotide	DMPK-Rx				2017
Dyne	USA	Oligo+Dyne 102	non dévoilé		2020		
U. de Glasgow	UK, France	Oligo+peptide	Pip6-PMO		> 2021		
ISTEM, Univ. Rome	France, Italie	pharmacologique	Metformine		France		Italie 2020
AMD	USA, UK	pharmacologie	Tideglusib				2020
Expansion	USA	Petites molécules	ERX-963		2020		
Askbio	USA	Edition de gènes			2021 ?		
Osaka Univ. Hospital	Japon	Pharmacologique	MYD-0124				
Avidity Bioscience	USA	Oligonucléotide					
Audentes	USA	Oligonucléotide					
Neubase	USA	Oligonucléotide	NT-0200				
Amicus Therapeutics	USA	Edition de gènes					
Crispr Therapeutics	USA	Edition de gènes					
Genethon	France	Edition de gènes					

### 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 PROMM. <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)

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

**@** [Groupe d'intérêt Steinert - AFM - Téléthon](#)

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