

JUIN 2023

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 de l'AFM-Téléthon 2023, 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



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

▪ Alain Geille pour le Groupe
d'Intérêt Steinert DM1 DM2
AFM-Téléthon

▪ Geneviève Gourdon
Centre de Recherche en
Myologie, Institut de Myologie,
Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

▪ Nathalie Loux
Direction scientifique de
l'AFM-Téléthon, Evry

▪ Sabrina Sayah
Service de Neuromyologie,
Institut de Myologie et Hôpital
Pitié-Salpêtrière, Paris

Qu'est-ce que la maladie de Steinert ?	3
Est-elle fréquente ?	5
Des essais cliniques	6
L'AOC 1001 – essai MARINA	7
Le DYNE-101 – essai ACHIEVE	8
L'AMO-02	9
La metformine	10
MYD-0124	12
Le pitolisant	12
La mexilétine	13
De nouvelles pistes de traitement	14
Agir sur l'ARN <i>DMPK</i>	15
Des oligonucléotides antisens optimisés	15
Avec de petites molécules	16
Agir sur les protéines régulatrices perturbées	16
Avec la thérapie génique	16
Avec une petite molécule	17
Avec des micro-ARN	17
Agir sur les cibles des protéines régulatrices perturbées	18
Des outils pour les prochains essais	19
Des entrepôts de données	19
Identifier de bons critères d'évaluation	21
Pour une meilleure prise en charge de la maladie	22
L'importance d'un suivi régulier	22
La prise en charge cardiaque : essentielle à tout âge	22
Un suivi nécessaire dès l'enfance	23
Même pour la forme tardive peu symptomatique	23
Un risque de complications de la circulation sanguine	23
L'atteinte cognitive : de l'évaluation à la prise en charge	24
La thérapie cognitivo-comportementale	25
L'activité physique	26
Comprendre les troubles de l'équilibre pour prévenir les chutes	26
La ventilation non invasive	27
Fatigue et somnolence	28
La prise en charge orthodontique	28
Des troubles digestifs	29
Les fuites urinaires	29
Des avancées génétiques	30
Le séquençage longue lecture	30
Le conseil génétique	30
Mieux comprendre les mécanismes	32
Des rendez-vous réguliers	34
Un grand nombre de publications scientifiques	35

*

* * *



Qu'est-ce que la maladie de Steinert ?

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

- Elle est due à une répétition en nombre anormalement élevé 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, le gène *DMPK* comporte une répétition entre 5 à 37 triplets CTG. 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.

Le saviez-vous ?

Les médecins distinguent 5 formes de la maladie, en fonction de l'âge d'apparition des symptômes :

- 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 ou « forme classique »),
- après 40 ans (forme d'apparition tardive).

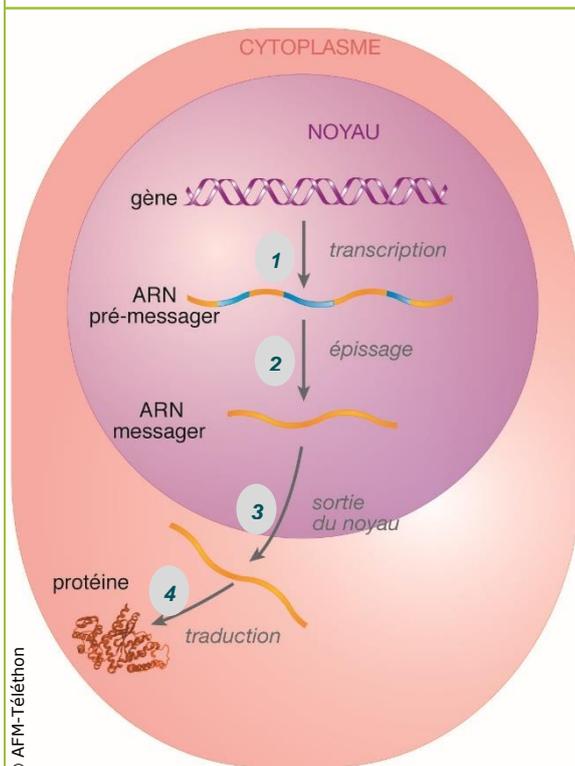
Des ARN messagers anormaux perturbent le fonctionnement de la cellule musculaire.

Pour produire la protéine DMPK, il faut disposer de son plan de montage. C'est le rôle de l'ARN messager *DMPK*. Il est produit dans le noyau par copie du gène *DMPK* (transcription). Après maturation (épissage), l'ARN messager sort du noyau pour servir de guide à la fabrication de la protéine 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.

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 trinuécléotide) sur le gène correspond un acide aminé dans la protéine.

Rôle des ARN messagers dans la synthèse des protéines



Un ARN messager est une copie d'un gène. Il comporte l'information nécessaire pour fabriquer une protéine.

1. L'ARN pré-messager est produit dans le noyau à partir de la séquence d'ADN (transcription).

2. Il subit un processus de maturation (épissage) pour donner un ARN messenger utilisable pour la synthèse d'une protéine.

3. L'ARN messenger sort du noyau vers le cytoplasme où a lieu la synthèse des protéines.

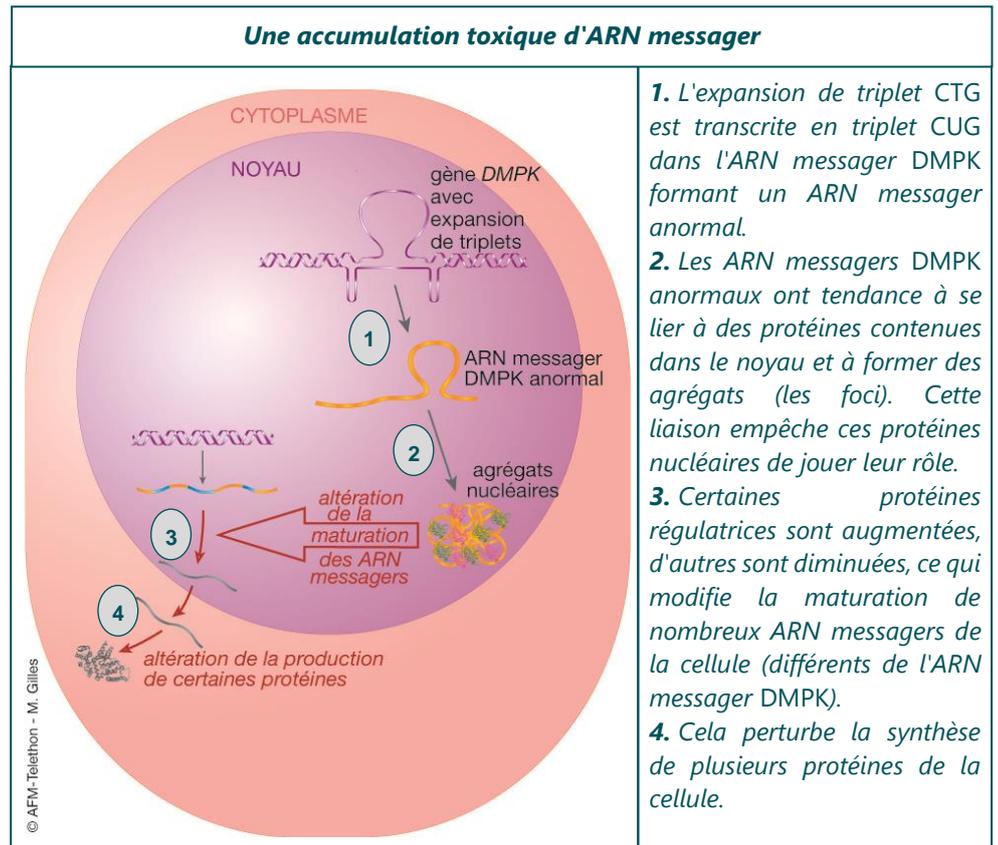
4. Il est utilisé comme « patron » par la machinerie cellulaire pour fabriquer une protéine (traduction).

Chacune de ces étapes est contrôlée par des protéines dites "régulatrices".



- 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 dans le cytoplasme mais s'accumulent dans le noyau, constituant des agrégats qui :
 - séquestrent les protéines de liaison aux ARNs de la famille MBNL (*Muscleblind-like*), comme MBNL1, MBNL2 et MBNL3 selon les tissus et
 - altèrent l'activité des protéines de liaison aux ARNs de la famille CELF (CELF1 ou CUGBP1).
- 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).

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.



Des ARN messagers altérés aux symptômes de la DM1

La protéine MBNL1 intervient lors de la maturation de nombreux ARN messagers, dont ceux qui permettent de produire :

- l'amphiphysine 2 et la dystrophine, protéines impliquées dans l'affaiblissement progressif du muscle squelettique ;
- le canal ionique chlore musculaire qui est impliqué dans la myotonie ;
- le canal ionique sodium cardiaque et la troponine cardiaque qui jouent un rôle dans l'apparition de troubles cardiaques ;
- la protéine tau, qui stabilise le cytosquelette des neurones et dont l'accumulation dans le cerveau est connue pour être toxique dans la maladie d'Alzheimer ;
- le récepteur de l'insuline qui est impliqué dans la résistance à l'insuline...



Est-elle fréquente ?

- On estime qu'il y aurait en moyenne 10 à 12 personnes atteintes sur 100 000 individus (soit environ 1 personne sur 8 000) ce qui, à l'échelle de la population française, correspondrait à 5 000 à 8 000 personnes atteintes.

[Liao Q et al. Neuroepidemiology. 2022 Apr](#)

- Toutefois, ce chiffre pourrait être très sous-estimé selon une étude menée chez les enfants de l'État de New-York (États-Unis) nés entre décembre 2013 et avril 2014.

Sur les 50 382 prélèvements analysés, 24 présentaient un nombre de répétitions CTG supérieur ou égal à 50. Cela correspondrait à une prévalence de près de 50 personnes pour 100 000, soit jusqu'à cinq fois la fréquence de la maladie de Steinert observée jusqu'à présent.

Dans les deux tiers des cas, le nombre de répétitions CTG ne dépassait pas 150, correspondant *a priori* à des formes peu symptomatiques, susceptibles de ne jamais être diagnostiquées, alors même qu'elles s'accompagnent aussi d'un risque d'atteinte cardiaque et de transmission de la maladie à la descendance.

[Johnson NE et al. Neurology. 2021 Jan.](#)

La **prévalence** est une estimation statistique du nombre de personnes atteintes par une maladie dans une population à un moment et sur un territoire donné.



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.

Des essais cliniques en 4 phases
 Le candidat-médicament est évalué au cours d'essais successifs, correspondant à différentes phases : I, II, III et IV.

- Phase I : Tolérance**
 Le candidat-médicament est testé pour la première fois sur un petit groupe de personnes pour évaluer sa tolérance et sa distribution dans l'organisme (pharmacocinétique).
- Phase II : Effet/Dose optimale**
 La phase II étudie l'innocuité et l'efficacité du produit et va déterminer la dose optimale à utiliser sur un groupe de malades relativement homogène.
- Phase III : Efficacité thérapeutique**
 La phase III se déroule sur un plus grand nombre de participants afin de préciser son efficacité thérapeutique par rapport à un traitement existant ou un placebo. Au terme de cet essai, le médicament peut obtenir une autorisation de mise sur le marché.
- Phase IV : Pharmacovigilance**
 Conduite après la mise sur le marché, la phase IV a pour but d'affiner les connaissances sur le produit et d'identifier tout effet secondaire grave et/ou inattendu dû à son administration.



En juin 2023, sept candidats-médicaments étaient à l'essai dans la maladie de Steinert (DM1). Il s'agit d'oligonucléotides antisens qui ciblent l'anomalie génétique à l'origine de la maladie (AOC 1001 et DYNE-101) ou de médicaments déjà connus et commercialisés pour traiter d'autres maladies et qui sont nouvellement évalués dans la DM1.

PHASE I	PHASE II	PHASE III
AOC 1001 (38 participants, essai en cours)		
DYNE-101 (72 participants, en recrutement)		
AMO-02 (56 participants, analyses en cours)		
Metformine (2 essais en cours, 146 et 194 participants,)		
MYD-0124 (30 participants, essai en cours)		
Pitolisant (78 participants)		
Nasmuscla (14 participants, recrutement en cours)		



Qu'est-ce qu'un oligonucléotide antisens ?

Un oligonucléotide antisens est un fragment d'ARN, généralement synthétisé en laboratoire qui se lie spécifiquement à un ARN messager naturel. La séquence de l'oligonucléotide antisens est complémentaire de celle de l'ARN messager.

Dans la DM1, ils sont développés pour se lier spécifiquement à l'ARN messager DMPK et entraîner sa dégradation.

- Des oligonucléotides antisens de seconde génération, optimisés pour une meilleure délivrance aux muscles, sont actuellement à l'essai comme l'AOC 1001 évalué dans l'essai MARINA ou le DYNE-101 évalué dans l'essai ACHIEVE.

Ils ont été élaborés à la suite d'un premier essai infructueux de l'IONIS-DMPKRx, ou baliforsen, premier oligonucléotide antisens développé dans la DM1 par la société *IONIS Pharmaceuticals*. Cet essai a permis de mieux comprendre les mécanismes pathologiques de la DM1 et d'apporter des retours d'expérience utiles pour élaborer les protocoles des essais cliniques suivants.

Thornton CA et al. Lancet Neurol. 2023 Mar

L'AOC 1001 – essai MARINA



Développé par *Avidity Biosciences*, l'AOC 1001 est un petit ARN interférent spécifique des répétitions présentes sur l'ARN *DMPK*. Un essai est en cours aux États-Unis. Les premières informations communiquées par le laboratoire à la fin de l'année 2022 puis en mai 2023 semblent très encourageantes.

- Les premières recherches sur des cellules modèles ou des animaux atteints de DM1 ont permis que lui soit accordé le statut de médicament orphelin par les autorités sanitaires européennes et américaines pour faciliter son développement clinique.



Un médicament à base d'ARN

L'AOC 1001 est un petit ARN dit interférent (siRNA) : il a été créé pour se fixer spécifiquement à un ARN cible, l'ARN *DMPK* muté, entraînant sa destruction.

Pour qu'il pénètre plus efficacement à l'intérieur des cellules musculaires, il est associé à un anticorps reconnu par un récepteur à la surface des cellules musculaires (le récepteur de la transferrine TfR1).

- Un essai de phase I/II est en cours aux États-Unis pour étudier contre placebo la tolérance et le devenir de l'AOC 1001 dans l'organisme, depuis son absorption jusqu'à son élimination chez des patients atteints de DM1, en injectant une dose unique dans un premier temps puis des doses croissantes d'AOC 1001 chaque mois pendant un trimestre.
- Le recrutement de nouveaux participants a été interrompu en septembre 2022 par les autorités sanitaires américaines en raison de graves problèmes de santé chez un des participants traités avec la dose la plus élevée d'AOC 1001. Des investigations ont été entreprises pour en déterminer l'origine. Cela n'a pas empêché l'essai de continuer avec les participants déjà inclus et en décembre 2022, des résultats préliminaires encourageants ont été annoncés par communiqué de presse.



▪ Une première analyse des effets 6 semaines après le traitement (une ou deux doses reçues selon les participants) sur les 38 participants inclus montre :

- chez tous les participants qui ont reçu l'AOC 1001, la diminution de l'ARN *DMPK* observée au niveau du muscle (de 45% en moyenne) s'est traduite par une légère amélioration des anomalies de l'épissage caractéristiques de la DM1,
- de plus, quelques participants ont constaté une amélioration de leur myotonie au niveau des mains,
- dans la majorité des cas, les effets secondaires sont restés modérés.

Une nouvelle analyse à 6 mois a été présentée au congrès de l'Académie américaine de neurologie en avril 2023 confirmant ces résultats encourageants.

[Avidity Biosciences, Communiqué de presse du 14 décembre 2022.](#)

[Johnson NE et al. AAN scientific abstracts – April 2023](#)

▪ L'ensemble des données de l'essai sont en cours d'analyse. Les résultats préliminaires sont à affiner et à confirmer à long terme. L'essai est suivi par une extension de deux ans dans cet objectif. La société pharmaceutique et les autorités sanitaires évaluent la sécurité d'utilisation du produit pour inclure des participants dans la phase d'extension qui a démarré en juillet 2022 et décider des doses qu'ils peuvent recevoir.

[Avidity Biosciences, Communiqué de presse du 17 mai 2023](#)

Phase I
Tolérance

Essai MARINA



Aux États-Unis



38 participants
(âgés de 18 à 65 ans)



Essai terminé, données en cours d'analyse



6 mois de suivi



Oct. 2021 – Sept. 2023

NCT05027269

Le DYNE-101 – essai ACHIEVE

Le DYNE-101 est développé par la société *Dyne Therapeutics*. Comme l'AOC 1001, l'oligonucléotide antisens est associé à un anticorps qui reconnaît le récepteur de la transferrine à la surface des cellules musculaires.

Après des résultats encourageants sur des modèles animaux de la maladie de Steinert, le DYNE-101 est évalué pour la première fois chez des malades.

▪ L'essai ACHIEVE a pour objectif de vérifier la sécurité d'utilisation du DYNE-101, de définir la dose et la fréquence d'administration qui seront recommandées pour les essais à venir et de rechercher contre placebo des preuves de son activité au niveau des cellules musculaires.

Le recrutement des participants adultes a démarré en février en France (à l'Institut de Myologie à Paris), aux Pays-Bas, au Royaume-Uni et en Nouvelle Zélande.



Essai ACHIEVE



**En France
et à l'étranger**



**72 participants
(âgés de 18 à 49 ans)**



Recrutement en cours



6 mois de suivi



Sept. 2022 – Juil. 2026

NCT05481879

Phase I
Tolérance

Phase II
Effet/Dose

Le commentaire du Dr Guillaume Bassez, investigateur de l'essai à l'Institut de Myologie

« Je suis heureux de lancer aujourd'hui l'essai clinique DYNE-101 à l'Institut de Myologie - premier site clinique ouvert en Europe continentale - résultat d'un long travail de nos équipes. Cette nouvelle étape génère un puissant enthousiasme. C'est aussi une responsabilité, une nouvelle phase d'attente avec l'espoir que ces petits composés synthétiques atteindront leur cible. »

[Lire la suite de l'interview sur la newsletter du groupe d'intérêt Steinert de l'AFM-Téléthon.](#)

L'AMO-02

 L'AMO-02 (ou tideglusib) est un candidat-médicament développé par AMO Pharma. Il a fait preuve d'efficacité dans des modèles animaux de DM1 en corrigeant les anomalies cellulaires observées dans la maladie de Steinert et en allongeant leur durée de vie. Il bénéficie depuis 2017 de la désignation de « médicament orphelin » aux États-Unis. Il est évalué chez une cinquantaine d'enfants atteints de la forme congénitale de DM1.

 **Inhiber l'enzyme GSK3β**

Dans la DM1, les anomalies du gène *DMPK* perturbent l'activité de nombreuses molécules, dont celle de l'enzyme GSK3β qui est augmentée dans certains tissus. Cette hausse d'activité altère la formation de tissus musculaires et nerveux.

L'AMO-02 est un inhibiteur de l'enzyme GSK3β. En l'inactivant, il normalise l'activité de CUGBP1, une protéine régulatrice anormalement activée dans la DM1. Cela améliore le fonctionnement général des cellules.

*Une **enzyme** est une protéine qui permet, facilite ou accélère spécifiquement telle ou telle réaction chimique dans notre organisme (digestion cellulaire, synthèse de protéines, réplication d'ADN...).*

- Un premier essai de phase II de l'AMO-02 a été mené chez 16 personnes atteintes de DM1, âgés de 13 à 34 ans parmi lesquelles 14 présentaient une forme congénitale et 2 une forme infantile. Les participants ont reçu pendant 12 semaines l'AMO-02 (400 ou 1000 mg) qui a été bien toléré tout au long de l'étude. Au terme des 12 semaines de suivi, les participants ont ressenti une amélioration des fonctions cognitives, de la fatigue, dans la réalisation des activités de la vie quotidienne et, pour certains, des troubles du comportement (caractéristiques autistiques).

[J Horrigan J et al. *Pediatr Neurol.* 2020 Aug.](#)

- D'autres essais comprenant un plus grand nombre de participants et surtout un groupe placebo sont toutefois nécessaires pour confirmer ces résultats.



Un nouvel essai de phase II/III est en cours en Angleterre, en Australie, au Canada, aux États-Unis et en Nouvelle-Zélande auprès d'enfants atteints de la forme congénitale de la DM1. Il évalue contre placebo l'efficacité et la bonne tolérance d'AMO-02 pendant 5 mois et 2 semaines.

Phase II
Effet/Dose

Phase III
Efficacité

Essai de phase II/III



À l'étranger



56 participants
(6 à 16 ans)



Essai terminé, données en cours d'analyse



22 semaines de suivi



Mars 2021 – Avril 2023

NCT03692312

Un communiqué de presse de la société *AMO Pharma* publié le 25 avril 2023 annonce que la phase clinique de l'essai était maintenant terminée. Les données de l'ensemble des participants sont en cours d'analyse et des premiers résultats pourraient être communiqués avant la fin de l'année.

[AMO-Pharma - Communiqué de presse 25/04/23](#)

La metformine



La metformine est un médicament utilisé dans le traitement du diabète de type 2. Elle est étudiée pour ses potentielles actions anti-cancer, cardioprotectrices, neuroprotectrices (dans la maladie d'Alzheimer, la dépression...) et de lutte contre les effets du vieillissement et l'obésité.

Suite à des recherches du laboratoire I-Stem, un premier essai clinique avait été mené en France, avec le soutien de l'AFM-Téléthon, montrant son intérêt thérapeutique dans la DM1. Un nouvel essai de phase III est en préparation en France.

Une molécule étudiée depuis 2015

Un article espagnol recense les principaux arguments en faveur de la metformine dans la DM1.

- En 2015, une équipe d'I-Stem a montré que la metformine corrige des défauts d'épissage dans des cellules provenant de personnes atteintes de DM1.

- Lors de l'essai français de phase II, soutenu par l'AFM-Téléthon, la metformine a été bien tolérée pendant 48 semaines par 23 adultes atteints de DM1.

À la fin de l'étude, les participants sous metformine avaient gagné 32,9 mètres en moyenne sur la distance parcourue pendant 6 minutes de marche contre 3,7 mètres chez ceux sous placebo. Les autres paramètres, y compris la myotonie et la force musculaire, n'ont pas été modifiés.

- Une étude américaine publiée en novembre 2019 à partir des dossiers de plus de 900 patients atteints de DM1 a montré que la metformine diminuerait le risque de cancers chez les personnes atteintes de DM1 et diabétiques.

[García-Puga M et al. Int J Mol Sci. 2022 Mar.](#)

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

WEB www.institut-biotherapies.fr/



Un mécanisme d'action à clarifier

▪ Dans un article publié en avril 2020, des chercheurs espagnols 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.

 **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 mitochondries au sein d'une cellule est variable : une fibre musculaire, très demandeuse en énergie, contient plusieurs milliers de mitochondries.

▪ Une équipe canadienne propose que les effets de la metformine passent notamment par la voie de signalisation de l'AMPK (protéine kinase dépendante de l'AMP).

Ravel-Chapuis A. et al. J Physiol. 2022 Jun

 **L'AMPK et l'équilibre énergétique**
Cette protéine joue un rôle essentiel pour maintenir un équilibre énergétique dans les cellules. Celui-ci est perturbé lorsque les besoins en énergie augmentent ou lorsque les ressources diminuent. Il convient alors d'avoir une réponse coordonnée pour modifier le fonctionnement de la cellule. C'est le rôle de l'AMPK qui peut activer ou inhiber plusieurs protéines dans la cellule directement ou en passant par d'autres protéines intermédiaires. Elle est présente dans de nombreuses cellules de l'organisme : les muscles, dont le cœur, le cerveau...

Deux essais en Europe

▪ L'essai METFORMYO, soutenu par l'AP-HP est coordonné par le Pr Pascal Laforêt, à l'hôpital Raymond-Poincaré (Garches). Le recrutement s'adressera en premier lieu aux patients suivis au sein des centres de références et des compétences de la filière Filnemus.

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

METFORMYO



En France



142 participants (18 à 70 ans)



Essai en préparation



1 an de suivi



Juin 2023 – Jan 2026

NCT05532813

Phase III
Efficacité

▪ Un essai de la metformine est en cours chez près de 200 personnes atteintes de DM1, conduit par le département de neurosciences de l'université de Rome (Italie).



Phase III
Efficacité



En Italie

Essai de phase III



194 participants (18 à 64 ans)



Recrutement terminé



2 ans de suivi



Débuté en janvier 2020

EudraCT number 2018-000692-32

MYD-0124



Le MYD-0124 est un antibiotique commercialisé de longue date (l'érythromycine), qui a un effet bénéfique sur la myotonie de 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.

Phase II
Effet/Dose



Au Japon

Essai de phase II



30 participants (20 à 55 ans)



Recrutement terminé



6 mois de suivi



Débuté en sept 2019.

JPRN-JRCT2051190069

Le pitolisant



Le pitolisant (Wakix®) est un médicament utilisé dans la prise en charge de la narcolepsie. Une étude a montré qu'il réduit la somnolence diurne dans cette maladie.

Le laboratoire *Harmony Biosciences* évalue son efficacité dans la maladie de Steinert.



Aux États-Unis

Essai de phase II



78 participants (âgés de 18 ans à 65 ans)



Recrutement en cours



11 semaines de suivi



Juin 2021 – Oct 2023

NCT04886518



La mexilétine



La mexilétine (Namuscla®) agit contre la myotonie (caractérisée par une raideur musculaire et des difficultés à décontracter les muscles). Son utilisation dans la maladie de Steinert est limitée car les médecins manquent de données à long terme sur sa sécurité d'utilisation (notamment au niveau cardiaque) et sur son efficacité.

- Une enquête européenne, à laquelle la France a participé, a été réalisée auprès de 390 personnes atteintes de syndromes myotoniques. La plupart était atteinte par une dystrophie myotonique de type 1 (213) ou une dystrophie myotonique de type 2 (128), les autres ayant un syndrome myotonique non dystrophique (myotonie congénitale de Thomsen, myotonie congénitale de Becker...).

Seulement 14% prenaient de la mexilétine au moment de l'étude, en majorité des patients atteints de myotonie non dystrophique, et 20% des personnes en avaient déjà pris au cours de leur vie. La prise de mexilétine était associée avec une diminution de la raideur musculaire et une meilleure mobilité.

L'enquête s'est aussi intéressée aux effets de la pénurie du médicament qui a duré entre 2008 et 2018. Le nombre de prescriptions était restreint et peu de malades étaient informés de son existence. Pour les personnes qui prenaient de la mexilétine, cela a entraîné une anxiété supplémentaire liée à la peur de devoir interrompre le traitement. Pour les situations où le traitement a effectivement été interrompue, cela a eu pour conséquence une augmentation de la fatigue, des douleurs et des difficultés respiratoires et digestives.

Díaz-Manera J et al Neuromuscul Disord. 2023 Feb



Le Namuscla® en France

La mexilétine commercialisée par le laboratoire Lupin sous le nom de Namuscla® est fabriquée en Allemagne. Elle est disponible en France depuis février 2019, d'abord dans le cadre d'une autorisation d'importation puis, depuis début juin 2021, dans le cadre de prescription compassionnelle pour traiter la myotonie dans les dystrophies myotoniques chez l'adulte. Le médicament, prescrit par un médecin hospitalier, est par ailleurs maintenant disponible en officine de ville.

- Le laboratoire Lupin mène un essai auprès d'adolescents et d'enfants atteints de troubles myotoniques (dystrophies myotoniques de type 1 et de type 2 ainsi que myotonies non dystrophiques). L'essai se déroule en deux temps, d'abord auprès d'adolescents âgés de 12 à 17 ans (en cours) puis, si les résultats le permettent, auprès d'enfants âgés de 6 à 12ans.

Essai du Namuscla® dans les troubles myotoniques



En France



12 participants (âgés de 6 à 17 ans).



Recrutement en cours



56 jours de suivi



Juin 2021 – Avril 2023

2019-003758-97/FR

Phase III
Efficacité



De nouvelles pistes de traitement

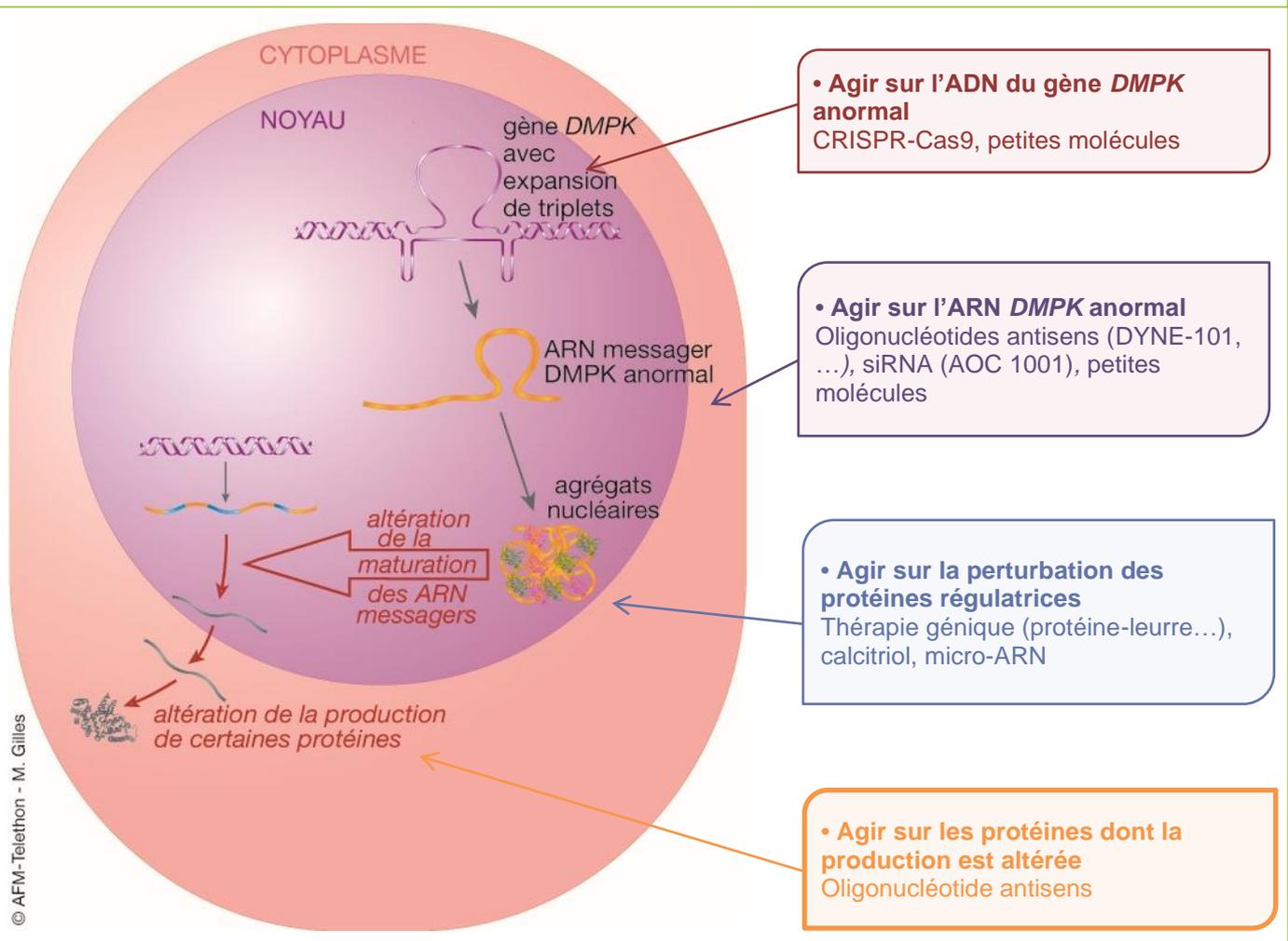
L'avancée des connaissances sur les mécanismes de la maladie de Steinert (DM1) permettent d'envisager différentes voies thérapeutiques. Ces pistes, avant d'être validées chez l'homme dans le cadre d'essais cliniques, doivent d'abord être testées sur des modèles cellulaires et animaux.



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 nucléaires,
- sur les protéines séquestrées,
- sur les conséquences de ces anomalies sur le fonctionnement de la cellule.

Les pistes thérapeutiques marquantes dans la DM1





Des outils pour agir sur le gène *DMPK*

Plusieurs approches sont à l'étude pour réduire la taille des répétitions CTG au niveau du gène *DMPK*.

Le système CRISPR-Cas9

C'est un nouvel outil très performant de modification ciblée de l'information génétique. Parmi les applications possibles dans la DM1, une équipe du Génethon, un laboratoire de l'AFM-Téléthon, a développé une approche de thérapie génique utilisant CRISPR-Cas9 afin d'exciser les expansions CTG. Injecté dans des muscles de souris atteintes de DM1, ce produit entraîne une diminution des agrégats toxiques.

Forts de ces résultats encourageants, les chercheurs poursuivent depuis leurs travaux afin d'améliorer l'efficacité de cette approche et d'envisager pouvoir traiter le corps dans son ensemble.

Des petites molécules

L'équipe de l'Institut de Myologie, avec le soutien de l'AFM-Téléthon, a identifié par criblage des petites molécules capables de diminuer la taille des répétitions CTG sur des cellules modèles de DM1. Les premières molécules candidates identifiées sont connues pour jouer un rôle dans la réparation de l'ADN ou les modifications épigénétiques, deux mécanismes impliqués dans l'instabilité des triplets répétés.

[Scudato LM et al. Mol Ther. 2019 June.](#)

[de Pontual L et al. Med Sci \(Paris\). 2021 Nov.](#)

Agir sur l'ARN *DMPK*

De nombreuses approches en développement ont pour objectif de libérer les protéines anormalement piégées dans les agrégats nucléaires en agissant sur l'ARN *DMPK* muté.

Des oligonucléotides antisens optimisés

En plus des oligonucléotides optimisés AOC 1001 (*Avidity Biosciences*) et DYNE-101 (*Dyne Therapeutics*) déjà à l'essai chez des personnes atteintes de DM1, d'autres produits sont en cours de développement en laboratoire. Capables de se lier spécifiquement aux répétitions CUG de l'ARN messager *DMPK*, ils peuvent entraîner sa dégradation.

- Des chercheurs américains, en collaboration avec *Ionis Pharmaceuticals*, ont testé 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 les capacités locomotrices, la myotonie et les troubles de la conduction cardiaque.

Injecté dès la naissance au niveau du cerveau (par voie intra-cérébro-ventriculaire) à des souris atteintes de DM1, le produit diminue la quantité d'ARN *DMPK* muté et réduit les troubles du comportement observés chez ces souris.

[Ait Benichou S. et al. Gene Ther. 2022 Jan.](#)

Une version améliorée (ajout d'un acide gras) de l'oligonucléotide antisens a été développée. Cette nouvelle molécule, IONIS 877864, a été administrée via une injection sous-cutanée à des souris atteintes de DM1. Elle s'est montrée encore plus efficace que la version précédente pour réduire la quantité d'ARN toxique (jusqu'à 92% dans les muscles squelettiques et 78% dans le cœur) et a permis une amélioration de la force musculaire.

[Ait Benichou S et al. Hum Gene Ther. 2022 Jul](#)



Un nouveau laboratoire pharmaceutique sur les rangs

La société *Peppen* a publié un communiqué de presse en décembre 2022 pour présenter des données précliniques du PGN-EDODM1, un oligonucléotide ciblant les répétitions *CUG*. Le candidat médicament est bien toléré chez le primate. Administré à des cellules prélevées chez des personnes atteintes de DM1, le produit aurait entraîné une diminution des agrégats toxiques et des anomalies d'épissage.

[Peppen - Communiqué de presse du 07/12/22](#)

Avec de petites molécules

Une autre piste consiste à utiliser des petites molécules capables de se fixer aux répétitions *CTG* sur le gène *DMPK* afin de réduire la production d'ARN messager muté ou aux répétitions *CUG* de l'ARN messager *DMPK* afin de libérer les protéines MBNL.

- Différentes molécules déjà connues ont montré une certaine efficacité sur des cellules modèles de DM1 :

- la quercétine, un composé naturel présent dans des plantes,
- la pentamidine, un médicament antiparasitaire,

[Mishra SK et al. bioRxiv . 2023 Feb](#)

[Repellin M et al. Nanomedicine . 2022 Oct](#)

- Le vorinostat est un inhibiteur d'histone désacétylase utilisé dans le traitement de certains cancers (lymphomes cutanés). Administré à des souris atteintes de DM1, il a entraîné une diminution des agrégats nucléaires et des anomalies de l'épissage, sans que le mécanisme exact n'ait été identifié (il pourrait agir sur la production de l'ARN *DMPK* ou sur sa durée de vie).

[Neault N et al. Int J Mol Sci. 2023 Feb](#)

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 ARN et influencent ainsi l'activité de nombreuses autres protéines de la cellule.

La séquestration des protéines MBNL par les agrégats nucléaires anormaux les rend moins disponibles, entraînant par ricochet de nombreuses perturbations dans les cellules musculaires.

Avec la thérapie génique

- Des chercheurs de l'Institut de Myologie, en partenariat avec une équipe de Lille, soutenus par l'AFM-Téléthon et l'Agence nationale de la recherche (ANR), ont mis au point une protéine capable de se lier avec une haute affinité aux expansions *CUG* de l'ARN *DMPK* pathologique. Dans des cellules de malades atteints de DM1, cette protéine fonctionne comme un leurre : elle prend la place de MBNL1, permettant la libération des protéines MBNL1 et, de manière inattendue, une réduction de l'ARN *DMPK* muté.

La séquence génétique codant cette protéine-leurre a été insérée dans un vecteur de thérapie génique AAV 9 puis injectée à des souris atteintes de maladie de Steinert.

Une injection locale (dans un muscle) améliore la myotonie et réduit les perturbations de la maturation des ARN messagers. Cet effet bénéfique est toujours observé un an après.



Une injection par voie générale entraîne ces mêmes effets bénéfiques tant sur la myotonie que sur la maturation des ARN messagers dans plusieurs muscles, 7 semaines après le traitement.

[Arandel L. et al. Nat Biomed Eng. 2022 Feb.](#)

- Des chercheurs polonais ont mis au point un produit de thérapie génique permettant d'augmenter la production de protéine MBNL1 fabriquée dans les cellules. Ils ont aussi développé un mécanisme de régulation pour éviter tout excès dans la fabrication de la protéine thérapeutique MBNL1 qui risquerait d'avoir des effets secondaires néfastes. Injecté à des cellules prélevées chez des malades, leur produit de thérapie génique a permis de réduire les défauts d'épissage.

[Rogalska Z., Sobczak K. Mol Ther Nucleic Acids. 2022 Dec.](#)

Avec une petite molécule

- Le calcitriol, un médicament dérivé de la vitamine D utilisé pour traiter certains troubles du métabolisme et maladies des os augmente la fabrication de la protéine MBNL1 et améliore la force musculaire des souris malades traitées par ce candidat médicament.

[Huang K et al. J Transl Med. 2022 Dec](#)

Avec des micro-ARN

 **Les micro-ARN (miARN)**
Les micro-ARN sont des petits ARNs capables de réguler la fabrication d'une protéine cible en se fixant spécifiquement sur son ARN messager. Ils interviennent dans le contrôle de nombreux processus biologiques. Ils sont aussi étudiés comme des cibles thérapeutiques potentielles.

Agir sur les micro-ARN spécifiquement dérégulés dans la DM1 pourrait permettre de compenser certaines perturbations liées à la maladie.

- Une équipe espagnole développe en laboratoire des micro-ARN synthétiques inactivant deux micro-ARN naturels qui régulent la synthèse de la protéine MBNL1 : *miR23b* et *miR-218*.

Appelés blockmiR, ils se lient spécifiquement aux séquences de liaison entre *miR23b* et l'ARN *MBNL1* et *miR218* et l'ARN *MBNL1* afin d'augmenter la fabrication de la protéine MBNL1. Administrés par voie sous-cutanée à des souris atteintes de DM1, ils ont permis d'augmenter la synthèse de MBNL1 ce qui a eu pour conséquence d'améliorer la force musculaire des souris et de réduire les anomalies d'épissage caractéristiques de la DM1.

[Overby SJ et al. Pharmaceutics. 2023 Mar](#)

 **Une compagnie pharmaceutique impliquée**
Les chercheurs espagnols collaborent avec la société ARTHEx Biotech. Celle-ci développe l'ATX-101 un micro-ARN antimir qui cible miR-23b.
Des recherches réalisées sur des cellules modèles de DM1 ont été présentées à un congrès en mai 2023 (*TIDES USA Oligonucleotide & Peptide Therapeutics*). Le produit agirait à la fois au niveau de la protéine MBNL et de l'ARN *DMPK* toxique. L'ATX-101 bénéficie du statut de médicament orphelin aux États-Unis.
[ARTHEx Biotech - Communiqué de presse du 09/05/23](#)



Agir sur les cibles des protéines régulatrices perturbées

Des chercheurs américains ont mis au point un oligonucléotide antisens qui cible l'ARN *CLCN1* pour modifier et corriger son épissage.

- Le gène *CLCN1* code un canal chlore du muscle squelettique. Son épissage serait perturbé dans la DM1, entraînant les difficultés de décontraction des muscles (la myotonie). Injecté dans le muscle de souris modèles de DM1, l'oligonucléotide restaure l'épissage de *CLCN1* et réduit certaines anomalies des cellules musculaires propres à la DM1.

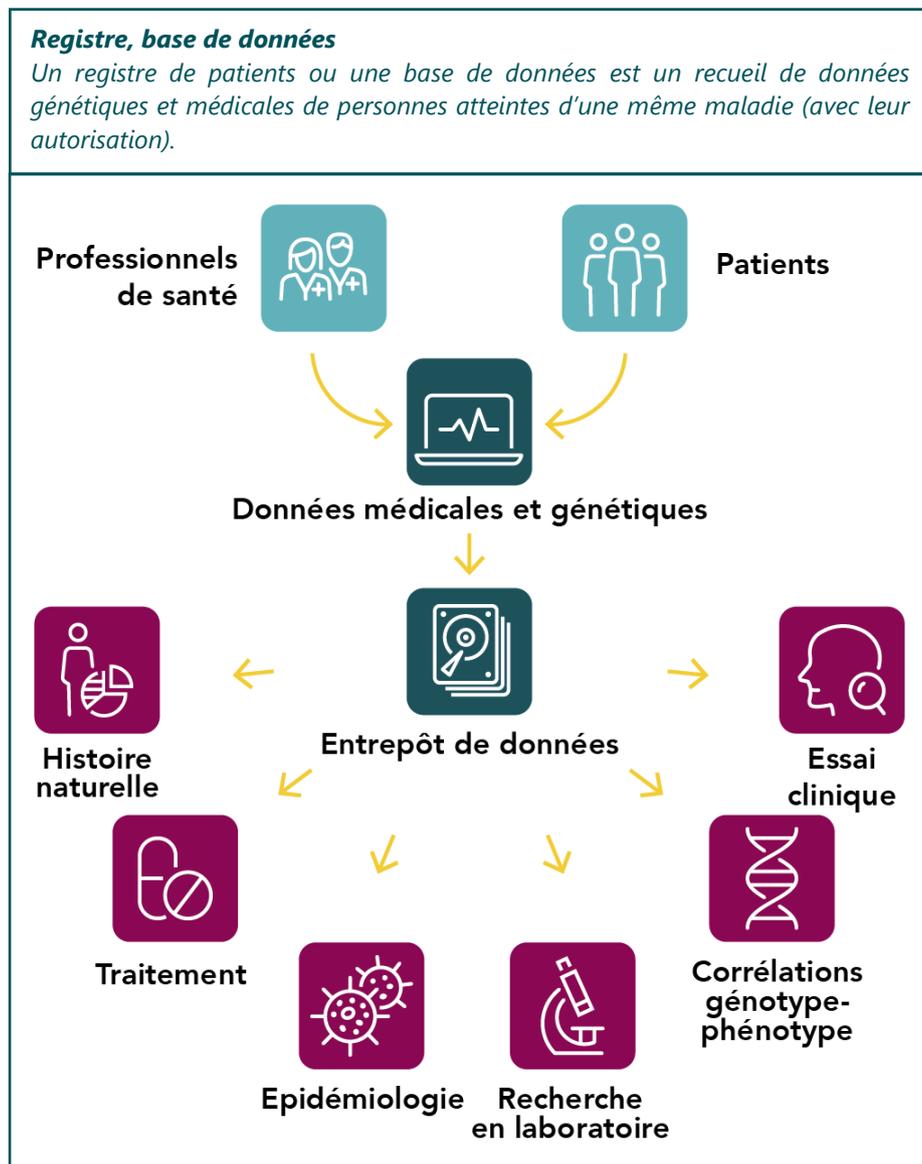
Hu N et al. Nat Commun . 2023 Apr



Des outils pour les prochains essais

Des entrepôts 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.



Les études de **corrélations génotype/phénotype** recherchent l'existence de liens entre les caractéristiques génétiques, le génotype, et les caractéristiques s'exprimant de façon apparente, le phénotype (taille, couleur et forme des yeux, couleur des cheveux, manifestation d'une maladie...). On peut ainsi identifier une relation plus ou moins étroite entre la présence d'une anomalie génétique et les manifestations d'une maladie génétique.

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 à ce jour les données démographiques, cliniques et biologiques de 3640 personnes atteintes de dystrophie myotonique : 3 322 personnes atteintes de DM1 (365 enfants et 2 957 adultes) et 240 personnes atteintes de DM2 (1 enfant et 239 adultes).



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.

En concertation avec 55 Centres de référence ou de compétences neuromusculaires, elle est déjà à l'origine de 12 études cliniques (étude observationnelle, recherche fondamentale...).

WEB <https://www.dmscope.fr/>

Observatoire français des dystrophies myotoniques DM-Scope



En France



Créée en janvier 2008



Recrutement en cours



3640 patients

Le projet I-DM-Scope

Un consortium franco-qubécois appelé I-DM-Scope a créé 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 en juillet 2016, il regroupe l'Observatoire DM-Scope et une base de données québécoise incluant la région de Québec et du Saguenay.

Registre québécois sur la dystrophie myotonique de type 1 Q-DMR



Au Canada



Créée en 2002



Recrutement en cours



1410 patients

D'autres registres dans le monde

- Au Japon, le recensement des malades s'effectue au travers du registre neuromusculaire national Remudy. Selon un article de février 2023, 809 patients sont inclus dans le registre, hormis ceux atteints de la forme congénitale de la maladie.

Yamauch K et al. Muscle Nerve. 2023 Feb

- La base de données en ligne MDFR (pour *Myotonic Dystrophy Family Registry*) a été lancée en 2013 par l'association américaine *Myotonic dystrophy foundation* 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 pour d'éventuelles études de recherche. Près de 2400 personnes ont été incluses.

WEB <https://myotonicregistry.patientcrossroads.org>



Identifier de bons critères d'évaluation

Il est important de disposer d'outils simples à utiliser, qui permettent de mettre en évidence un effet bénéfique d'un candidat-médicament sur un nombre restreint de malades (la maladie de Steinert est une maladie rare) et sur une période limitée, en général autour d'un an (la maladie évolue lentement).

- À partir de prises de sang réalisées sur 158 personnes atteintes de DM1, des médecins proposent la périostine comme biomarqueur candidat dans la DM1. Son taux serait corrélé au degré de sévérité de la maladie et à la présence d'une atteinte cardiaque. Toutefois, son dosage ne semble pas varier avec l'évolution de la maladie.

Nguyen CDL et al. J Neurol. 2023 Mar.

- Une étude internationale est en cours pour identifier les meilleurs biomarqueurs en suivant 700 personnes atteintes de DM1 pendant 2 ans. Quinze centres investigateurs participent, dont l'Institut de Myologie (Paris).

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...).

Étude END-DM1



**En France
et à l'étranger**



**700 participants
(âgés de 18 à 70 ans)**



Recrutement sur invitation



2 ans de suivi



Jan. 2019 – Fév. 2025

NCT03981575

- Une autre étude est en cours pour trouver et suivre l'évolution de biomarqueurs micro-ARN pendant 4 ans.

Biomarqueurs ARN dans le sang ou les urines



Aux États-Unis



**215 participants
(âgés de 5 ans et +)**



Recrutement en cours



4 ans de suivi



Déc. 2020 – Déc. 2025

NCT05020002



Les micro-ARN (miARN)

Les micro-ARN sont des petits ARNs (d'une vingtaine de nucléotides) capables de réguler la fabrication d'une protéine cible en se fixant spécifiquement sur son ARN messager.

Ils interviennent dans le contrôle de nombreux processus biologiques. Présents dans le sang et l'urine, ils peuvent facilement être détectés.



Pour une meilleure prise en charge de la maladie

L'importance d'un suivi régulier

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

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 même pas du tout chez une autre personne.



N'hésitez pas à parler de tout

Lors de vos consultations de suivi, 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.

Les symptômes non musculaires, comme l'atteinte digestive, peuvent avoir un retentissement important sur la qualité de vie. Seule une prise en charge multidisciplinaire permet d'améliorer le bien-être des personnes atteintes de DM1.

Les troubles du rythme cardiaque sont des modifications de la fréquence ou de la régularité du rythme cardiaque, qui devient plus rapide (tachycardie), plus lent (bradycardie) ou irrégulier (arythmie). Ils peuvent se manifester par une sensation de malaise, de palpitations...

Les troubles de conduction cardiaque sont des anomalies de la transmission nerveuse dans le cœur. Ils peuvent entraîner soit une accélération (tachycardie) du rythme du cœur, soit un ralentissement (bradycardie) des battements du cœur, voire de brèves pauses où le cœur cesse de battre quelques instants, avec pour conséquence des vertiges, une fatigue passagère, voire une perte de conscience transitoire.

C'est l'électrocardiogramme qui permet de diagnostiquer ces troubles, qui, bénins pour certains, ne nécessitent pas de traitement et qui, pour d'autres, relèvent de traitements médicamenteux efficaces, de la pose d'un pacemaker ou d'un défibrillateur.

▪ Certaines études font état d'un risque plus élevé de développer des tumeurs cancéreuses ou bénignes pour les personnes atteintes de DM1. Toutefois, il est difficile de prendre en compte l'influence d'autres facteurs de risque (tabagisme, surexposition au soleil...) dans ces études.

À partir d'une revue de la littérature, des auteurs proposent des recommandations de dépistage pour les personnes atteintes de DM1. Les consignes sont les mêmes que pour la population générale, en tenant compte en plus du risque de survenue de cancer de l'ovaire chez les femmes atteintes de DM1. Détecté plus tôt, un cancer sera mieux soigné et les traitements seront moins lourds.

D'Ambrosio ES et al. Muscle Nerve . 2023 Feb



Un dépistage essentiel

Un suivi médical régulier et des examens de dépistage spécifiques à certains cancers (mammographie, test immunologique des selles...) permettent de diagnostiquer précocement les cancers les plus fréquents. Signalez à votre médecin tout signe inquiétant (présence de sang dans les selles, amaigrissement inexplicable, apparition d'une masse/boule dans un sein, toux persistante, évolution de l'aspect d'un grain de beauté...).

La prise en charge cardiaque : essentielle à tout âge

Des recommandations internationales

Les complications cardiaques font toute la gravité de la maladie de Steinert. Il s'agit généralement de troubles de la conduction ou de troubles du rythme cardiaque avec un risque important de mort subite en l'absence de traitement (pacemaker, défibrillateur cardiaque implantable...).

▪ Des recommandations internationales ont été publiées en 2022 pour le suivi et la prise en charge des troubles du rythme cardiaque dans les maladies neuromusculaires dont un chapitre dédié aux dystrophies myotoniques.

Groh WJ et al Heart Rhythm, 2022 Apr.



Un suivi cardiologique régulier indispensable

Il est parfois difficile d'accepter de voir un cardiologue et de faire un électrocardiogramme tous les ans alors qu'on ne se plaint souvent de rien ou presque. Pourtant, dans la DM1, la gravité potentielle de l'atteinte cardiaque n'est pas proportionnelle à l'importance de l'atteinte des muscles des membres. Un suivi régulier permet de démarrer le traitement adapté dès les premières anomalies cardiaques mises en évidence par les examens médicaux.

Un suivi nécessaire dès l'enfance

▪ Une étude rétrospective anglaise analyse les données cardiologiques de 67 enfants atteints de DM1, essentiellement de la forme congénitale. La majorité des enfants (88%) présentaient des anomalies cardiaques détectables à l'électrocardiogramme. Il s'agissait généralement de troubles de la conduction (47%) n'entraînant aucune gêne ressentie et risquant donc de passer inaperçus.

Les auteurs insistent sur l'importance du suivi cardiaque chez l'enfant, dont les atteintes cardiaques sont moins bien documentées que chez les adultes.

[Brunet Garcia L et al. Front Pediatr. 2022 Jun](#)

Même pour la forme tardive peu symptomatique

▪ Une équipe néerlandaise a comparé les données médicales de 275 personnes présentant une forme classique de DM1 à celles de 66 personnes atteintes d'une forme tardive (qui a débuté après l'âge de 40 ans).

Bien que la DM1 à début tardif entraîne une faiblesse musculaire moins marquée que la forme classique et un recours à la ventilation non invasive (VNI) presque deux fois moins fréquent, les anomalies de conduction cardiaque y sont aussi fréquentes, même en l'absence de manifestations. La forme à début tardif nécessite donc un suivi minutieux pour que cette atteinte ne passe pas inaperçue.

[Joosten IBT et al. Muscle Nerve. 2022 Dec](#)

Un risque de complications de la circulation sanguine

Des médecins français ont rapporté que la maladie de Steinert augmente le risque de phlébite (un caillot de sang se forme dans une veine de la jambe) et d'embolie pulmonaire (le caillot migre dans une artère des poumons). On parle de complications « thromboemboliques ».

Une étude clinique soutenue par l'AFM-Téléthon est en cours pour mieux comprendre les mécanismes en jeu et améliorer la prévention de ces complications.

Complications thromboemboliques veineuses dans la DM1



En France



130 participants
(âgés de 18 ans et +)



Recrutement en cours.



2 ans de suivi



Juin 2018 – Déc. 2024

NCT03424460



L'atteinte cognitive : de l'évaluation à la prise en charge



Le système nerveux central

Plusieurs examens, et en premier lieu l'imagerie par résonance magnétique (IRM), mettent en évidence des anomalies au niveau du système nerveux central, sans que leurs conséquences soient identifiées avec précision.

Si les mécanismes sont mal connus, on sait toutefois que l'atteinte du système nerveux central dans la DM1 intervient dans les troubles cognitifs et dans les troubles du sommeil et participe aussi aux troubles moteurs (de la marche et de l'équilibre).

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.

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.

La **remédiation cognitive** est une thérapie individuelle ou en groupe pour apprendre à gérer l'impact des troubles cognitifs sur la vie quotidienne. Possible à tout âge, elle fait intervenir différents professionnels (neuropsychologue, orthophoniste, ergothérapeute).

Des psychologues et neurologues français ont fait passer un ensemble de tests pour évaluer les capacités cognitives de 28 adultes atteints de DM1.

Si certaines fonctions sont relativement préservées, comme la mémoire épisodique, les fonctions visuo-spatiales et l'attention, d'autres sont plus impactées comme la mémoire de travail verbale (se rappeler des informations entendues), l'inhibition (résister à une distraction extérieure, retenir un commentaire qui traverse l'esprit), la flexibilité mentale (changer de stratégie, passer d'une opération à une autre).

Des difficultés pour s'adapter à différents contextes sociaux, à interpréter les intentions d'autres personnes et prendre en compte leurs avis peuvent être à l'origine de « faux-pas » et créer des malentendus dans les interactions et relations sociales. Souvent méconnues, elles peuvent être source d'embarras dans la vie quotidienne.

Ces gênes pourraient être en lien avec des anomalies observées à l'IRM (au niveau hippocampique et parahippocampique).

[Morin A et al. Brain Commun. 2022 May](#)



Une prise en charge possible

Une publication de 2021 passait en revue différents outils pour évaluer ces troubles et les prendre en charge : remédiation cognitive, stimulation magnétique transcrânienne, thérapie cognitivo-comportementale....

[Leddy S et al. Cortex. 2021 May.](#)

Une étude de remédiation socio-émotionnelle en réalité virtuelle est en cours en Ile de France chez des enfants et adolescents atteints de la forme congénitale de la maladie.

▪ En fonction de l'âge d'apparition des premiers symptômes, les difficultés cognitives ne sont pas les mêmes.

Une équipe hollandaise a évalué l'atteinte cognitive chez 45 enfants (âgés de 2 à 17 ans) atteints de DM1. Elle a observé des déficits modérés mais fréquents de la mémoire de travail (capacité à retenir et manipuler des informations le temps nécessaire pour effectuer une opération), l'attention et les fonctions visuo-spatiales (pour s'orienter dans l'espace, évaluer la distance entre deux objets...). Des déficits de la cognition sociale et la motricité fine sont plus rares mais souvent plus sévères. La mémoire à long terme est peu affectée.

Forts de ces observations, les auteurs proposent une batterie de tests d'évaluation cognitive pour les enfants, en fonction de leur âge.

[Dirk JJ et al Muscle Nerve. 2023 May](#)

▪ Une étude est en cours en France, à Lille, pour évaluer le lien entre les anomalies de la substance blanche visibles à l'IRM et l'atteinte cognitive ainsi que pour rechercher de possibles causes à l'atteinte cognitive :



retentissement d'un diabète, d'une accumulation de protéine Tau (connue pour être toxique dans d'autres pathologies neurologiques) ...

Étude MD-VASCOG



En France



150 participants
(âgés de 18 à 75 ans)



Essai en cours de recrutement



4 ans de suivi



Oct. 2021 – Jan. 2029

NCT04656210

▪ Constatant que les tests utilisés pour évaluer le fonctionnement intellectuel prennent du temps (au minimum une heure et demie) ce qui peut fausser le résultat pour des personnes atteintes de DM1, très fatigables, des auteurs espagnols proposent une version abrégée du test psychométrique WAIS. Adaptée à la DM1, leur version peut donner un aperçu du fonctionnement cognitif global du sujet et celle-ci peut être réalisée en quinze minutes. Elle a été testée avec succès sur 30 personnes adultes atteintes de DM1 (hors forme congénitale).

[*Garmendia J et al. Neuromuscul Disord. 2022 Jul*](#)

La thérapie cognitivo-comportementale

La thérapie cognitivo-comportementale (TCC) est un accompagnement psychologique déjà évalué dans la maladie de Steinert au cours de l'essai international OPTIMISTIC. Les personnes qui en ont bénéficié étaient plus actives et moins fatiguées que celles qui avaient une prise en charge classique, sans prise en charge psychologique.

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

 **Le projet ReCognitION**

Dans le prolongement de l'essai OPTIMISTIC, le projet ReCognitION recherche des molécules déjà commercialisées capables de reproduire sur des modèles animaux les effets biologiques bénéfiques entraînés par l'augmentation de l'activité physique obtenue avec la thérapie cognitivo-comportementale. L'essai est terminé et les données sont en cours d'analyse. Une première publication, issue de cette étude, rapporte un lien possible entre la réponse immunitaire et la sévérité de la maladie.

[*Nieuwenhuis S et al. Int J Mol Sci. 2022 Mar.*](#)

▪ La TCC a amélioré le niveau d'activité et la participation sociale des personnes qui en ont bénéficié.

Afin de déterminer plus finement ses effets sur l'organisme, les auteurs ont réalisé une analyse génétique sur des échantillons sanguins prélevés chez 27 participants à l'essai.

Ils ont mis en évidence une centaine de gènes dont l'expression est modifiée dans la DM1 et qui étaient revenus à un niveau d'expression normale chez les personnes qui ont le plus grandement profiter de la TCC. Ces gènes interviennent dans des fonctions comme le métabolisme et l'insuline, la réponse immunitaire... Cette recherche permet d'envisager de nouvelles cibles thérapeutiques possibles dans la DM1.

[*van Cruchten RTP et al BMC Med. 2022 Nov*](#)



La **désadaptation à l'effort** est une diminution des capacités physiques cardio-vasculaires, respiratoires et musculaires suite à une inactivité prolongée. Elle se manifeste par une sensation de fatigue et de fatigabilité qui incite à l'inactivité, aggravant encore la désadaptation de l'organisme à l'effort.

L'activité physique

Plusieurs études ont démontré le bien-fondé et l'efficacité de programmes dits de réentraînement à l'effort pour lutter contre la désadaptation de l'organisme à l'effort et à la fatigue qu'elle engendre.

- Une étude québécoise a montré qu'un programme de 12 semaines de renforcement musculaire a diminué la fatigue et l'apathie chez 11 hommes atteints de DM1. Ces effets sont toujours observés six mois après l'arrêt du programme.

Gallais B et al. J Neuromuscul Dis. 2022 Jul



L'activité physique : quels effets au niveau des cellules ?

Une publication canadienne suggère que l'exercice physique améliorerait le fonctionnement des mitochondries dans la DM1. Et ce, dès la première séance.

Mikhail Al. et al. Acta Physiol (Oxf). 2023 Feb

- Un programme d'entraînement physique à domicile de 4 mois, associé ou non à la prise d'un complément alimentaire va être évalué au Canada auprès de 40 personnes atteintes de DM1 et 20 personnes indemnes de cette maladie.

Entraînement à domicile et supplémentation nutritionnelle



En France



60 participants (entre 19 et 65 ans)



Essai en préparation



4 mois de suivi



Mai 2023 – Sep 2024

NCT05848830

Comprendre les troubles de l'équilibre pour prévenir les chutes

Les chutes sont fréquentes dans la DM1 et peuvent entraîner une restriction de la marche par peur des blessures.

La faiblesse des muscles des pieds entraîne une gêne à la marche et à la montée des escaliers, car les pieds accrochent le sol. Toutefois, ce n'est pas uniquement pour cette raison que les malades tombent plus souvent.

Une étude italienne a testé l'équilibre debout et en mouvement de 16 patients atteints de DM1 et a montré qu'ils chancelaient davantage que les personnes non atteintes. Elle a mis en évidence que les mouvements réflexes pour stabiliser le corps sont plus tardifs, et que les malades ont plus tendance à utiliser leur vue pour ajuster leur posture.

Les auteurs attribuent en partie ces difficultés à une atteinte proprioceptive et vestibulaire.



Les sens de l'équilibre

La **proprioception** permet de savoir où sont situées les différentes parties de notre corps, grâce à des capteurs situés dans et autour des muscles squelettiques ainsi que dans la peau.



L'oreille interne est un organe clé de l'équilibre grâce au système vestibulaire qui informe sur la position de la tête dans l'espace et sur ses mouvements.

La vue fournit elle aussi des informations sur la position du corps dans son environnement.

Grâce à ces trois sens, le cerveau est informé des mouvements et de la position relative des différentes parties de notre corps. Ces données, la plupart du temps inconscientes, permettent d'ajuster l'effort musculaire lors d'un mouvement, du maintien d'une posture et pour garder l'équilibre.

Les auteurs recommandent de réduire l'activité visuelle (yeux fermés, dans une pièce peu éclairée, avec des lunettes spécifiques...) lors des exercices de rééducation pour renforcer les autres sens qui participent à l'équilibre.

[Scarano S et al. Front Hum Neurosci. 2022 Jul](#)

La ventilation non invasive

Des problèmes respiratoires peuvent apparaître progressivement dans la DM1 sans que la personne atteinte ne s'en rende compte : difficultés passagères pour respirer, toux peu efficace, infections pulmonaires à répétition, maux de tête ou sueurs, surtout au réveil, difficulté à prendre du poids ou à ne pas en perdre, fatigue...

Un suivi médical régulier permet de les détecter et de mettre en place une ventilation non invasive (VNI). Il n'existe pour le moment pas de consensus pour savoir à partir de quel moment démarrer cette ventilation.

- Des médecins français ont décrit au cours d'une étude auprès de 34 personnes atteintes de DM1 quels facteurs étaient associés avec un essoufflement (une dyspnée).

Un tiers des malades éprouvent un essoufflement tel qu'ils sont gênés dans leur vie quotidienne. C'est associé à une diminution de la capacité vitale (le volume respiratoire) et de la motricité.

[Delbarre B et al Neuromuscul Disord. 2022](#)

- Une étude est en cours en France, à Lille, pour mieux caractériser l'atteinte respiratoire. Elle recherche des facteurs associés à une hypoventilation alvéolaire (une diminution du volume d'air circulant dans les alvéoles des poumons) : paramètres respiratoires, atteinte cognitive, somnolence dans la journée ...

L'insuffisance respiratoire se définit comme l'incapacité de l'appareil respiratoire à enrichir en oxygène (O₂) le sang veineux (chargé en gaz carbonique CO₂) qui arrive aux poumons. Selon son importance, elle peut n'entraîner aucune gêne, ou se manifester par un essoufflement exagéré à l'effort, des bronchites à répétition, des maux de tête au réveil...

Elle est détectée par des examens de la fonction respiratoire (explorations fonctionnelles respiratoires, mesure des gaz du sang...) lesquels orientent la prise en charge (kinésithérapie respiratoire, médicaments, ventilation assistée...).

La **ventilation assistée** consiste à aider ou à se substituer, par un appareil de ventilation (appelé ventilateur), la fonction des muscles respiratoires défaillante.

Facteurs associés à une hypoventilation dans la DM1



En France



160 participants (18 ans et +)



Essai en cours de recrutement



5 ans de suivi



Juin 2010 – Sep 2023

NCT03764150

Dans l'enfance

- L'atteinte respiratoire chez les enfants atteints de DM1 est moins bien connue que chez les adultes. Une étude réalisée à l'hôpital Armand



Trousseau (Paris) a rassemblé les données du suivi respiratoire de 24 enfants atteints de DM1.

Dix enfants présentaient un syndrome d'apnées du sommeil qui peut accroître la fatigue et l'atteinte cognitive. Onze enfants avaient une diminution du volume d'air circulant dans les alvéoles des poumons (hypoventilation alvéolaire) pendant la nuit.

Une ventilation non invasive a été prescrite chez 9 enfants mais celle-ci a été très mal tolérée. Il est nécessaire de poursuivre les études pour mieux comprendre l'atteinte respiratoire chez les enfants atteints de DM1 et adapter efficacement leur prise en charge.

[*Cheminelle M et al Neuromuscul Disord. 2023 Marv*](#)

- Une enquête réalisée auprès des 24 centres pédiatriques du réseau français « Ventilation non invasive (VNI)/Pression positive continue (CPAP) » montre que sur les 1447 enfants traités par ce type de ventilation, 387 avaient une maladie neuromusculaire, dont 7% une DM1. La majorité était sous VNI avec une durée moyenne de ventilation de 8 heures par jour.

L'instauration de la ventilation assistée est faite le plus souvent à la suite d'anomalies respiratoires au cours du sommeil (apnée, baisse de saturation en oxygène), voire d'anomalie des gaz du sang dans la journée.

Cette étude confirme l'augmentation importante au cours de ces vingt dernières années du nombre (multiplié par 10) d'enfants atteints de maladie neuromusculaire traités par VNI/CPAP à long terme, témoignant d'une amélioration de leur diagnostic et de leur prise en charge.

[*Allaer L et al. Neuromuscul Disord. 2022 Dec.*](#)

Fatigue et somnolence

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

- Un questionnaire rempli à neuf ans d'intervalle par 115 personnes atteintes de DM1 met en évidence que ces difficultés augmentent avec le temps : sommeil de mauvaise qualité non réparateur (de 39% à 51%), réveil pour aller uriner (de 42% à 54%) somnolence pendant la journée (de 22% à 34%)...

[*Laberge L et al. Can J Neurol Sci. 2023 Mar*](#)



Des recommandations de prise en charge

L'Académie américaine de médecine du sommeil a publié des recommandations pour le traitement de l'hypersomnolence due à une atteinte centrale. Pour la dystrophie myotonique, elle suggère l'usage du modafinil, même si des études supplémentaires sont nécessaires pour connaître son degré d'efficacité.

[*Maski K et al. J Clin Sleep Med. 2021 Sep.*](#)

La prise en charge orthodontique

- La DM1 peut affecter les muscles du visage de manière assez caractéristique.

Un groupe de chercheurs britanniques s'est intéressé à l'un d'entre eux en particulier : le masséter, un muscle de la joue qui permet de bouger la mâchoire inférieure.



Le volume des masséters a été évalué en imagerie (IRM cérébrale) chez 39 patients atteints de DM1. Il a ensuite été comparé à celui d'un groupe témoin composé de 20 volontaires sains.



L'IRM dans la maladie de Steinert

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet d'évaluer le volume d'un muscle et sa composition. En cas de DM1, les fibres musculaires deviennent au fur et à mesure plus petites et moins nombreuses (dégénérescence) et certaines sont remplacées progressivement par des cellules graisseuses (infiltration graisseuse).

Le volume du muscle masséter est diminué dans la DM1 et cela semble corrélé avec la longueur des répétitions CTG, l'ancienneté de la maladie, et le retentissement de l'atteinte musculaire et de la myotonie.

L'évaluation de la fonte de ce muscle du visage pourrait constituer un bon outil, surtout dans le cadre des futures essais cliniques.

[Oliwa A et al. Neuromuscul Disord. 2022 Sep](#)

- Les muscles du visage jouent un rôle dans la croissance de la face et du crâne. Leur atteinte peut retentir sur la mâchoire et entraîner des problèmes d'occlusions dentaires (lorsque les mâchoires ne s'emboîtent pas correctement l'une au-dessus de l'autre).

Une étude rétrospective française portant sur 18 malades atteints de DM1 ayant consulté pour une mauvaise occlusion dentaire montre que la chirurgie permet de rétablir l'occlusion dans la majorité des cas. Ce résultat n'est pas toujours stable dans le temps et quelques personnes opérées ont eu une légère dégradation à long terme du résultat obtenu grâce à l'opération.

[Usseglio J et al. J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 2022 Jun](#)

Des troubles digestifs

- Des auteurs américains ont passé en revue la littérature médicale sur l'atteinte gastrointestinale dans la DM1. Si le nombre de publications sur le sujet est restreint, elles montrent que les personnes atteintes de DM1 peuvent être gênées par des difficultés pour avaler (48-55%), un reflux gastro-œsophagien (38-39%) et de la constipation (33-46%) pour les plus fréquentes.

Les auteurs se penchent aussi sur les mécanismes à l'origine de ces symptômes pour comprendre les spécificités de l'atteinte des muscles lisses dans la DM1. Mieux comprendre ces différences permettra à terme d'améliorer la prise en charge de ces symptômes.

[Peterson JAM et al. Int J Mol Sci. 2022 Nov](#)

Les fuites urinaires

L'incontinence urinaire n'est pas rare dans la population générale, en particulier chez les femmes. Elle serait encore plus fréquente dans la DM1.

- Une équipe québécoise a interrogé 80 femmes adultes atteintes de DM1 : 60% d'entre elles ont déclaré une incontinence urinaire et 56% une incontinence anale.

Il est important de signaler ces difficultés à son médecin dès les premières fuites pour faire un bilan et mettre en place le suivi adapté (urologue, kinésithérapeute...).

[Fisette-Paulhus I et al. Neuromuscul Disord. 2022 Nov](#)

*Les **muscles lisses** sont situés dans les parois des vaisseaux sanguins, du tube digestif, et de certains organes, notamment l'appareil urinaire. Ce sont des muscles à contraction involontaire. Leur organisation est différente de celle des muscles squelettiques, qui eux ne se contractent qu'en réponse à un ordre volontaire.*



Des avancées génétiques

L'anomalie génétique en cause dans la maladie de Steinert (DM1) est la présence d'une répétition de longueur anormale d'un triplet CTG dans le gène *DMPK*. Ce nombre de répétitions CTG est supérieur à 50. Globalement, plus le nombre de répétition CTG est élevé (il peut y en avoir jusqu'à 4 000), plus les manifestations de la maladie sont sévères, multiples et précoces, même si la corrélation n'est pas stricte.

- Le nombre de répétition CTG n'est pas stable : il peut varier d'une génération à l'autre dans une même famille, pour chaque individu au cours du temps et selon les organes, voire à l'intérieur d'un même organe, selon les cellules. On parle de « mosaïcisme ». En général, le nombre de répétitions augmente au cours du temps.
- L'analyse génétique d'une cohorte de malades du Costa Rica montre que si le nombre de répétitions n'est pas le même d'un organe à l'autre, c'est dans les muscles squelettiques que les répétitions CTG sont les plus longues.

Morales F. et al. Hum Mol Genet. 2022 Sep.



Méthylation du gène *DMPK*

La méthylation est une modification épigénétique de l'ADN. La méthylation d'une base nucléotidique de l'ADN (ajout d'un groupement méthyle CH₃ sur la cytosine) influence l'expression des gènes. Elle pourrait nuancer les effets du nombre de répétitions CTG dans la DM1.

Les **facteurs épigénétiques** sont des facteurs qui régulent l'information génétique en jouant sur l'organisation de la molécule d'ADN (plus ou moins condensée, méthylée ou non...) et non sur son contenu (sa séquence nucléotidique est conservée). Les modifications épigénétiques de l'expression des gènes peuvent se produire spontanément, en réponse à l'environnement et être réversibles.

Le séquençage longue lecture

Les régions répétées sont particulièrement compliquées à séquencer. Des nouvelles techniques de séquençage à longue lecture, développées depuis quelques années, permettent d'analyser des régions difficiles telle que les séquences répétées sur le gène *DMPK* (nombre de répétitions, niveau de méthylation...).

- Une équipe de l'Institut de myologie, soutenue par l'AFM-Téléthon, a développé une méthode de séquençage à longue lecture pour la DM1.

Tsai YC et al. J Mol Diagn. 2022 Sep.

Une équipe danoise rapporte aussi l'utilisation d'une technique similaire.

Rasmussen A et al. Genes (Basel). 2022 May

- Ces approches prometteuses sont utilisées dans le cadre de la recherche et elles n'ont pas encore été validées comme outil diagnostique dans la DM1. À terme, elles permettront d'améliorer le conseil génétique.

Le conseil génétique

Une personne qui se sait atteinte de maladie de Steinert doit avertir les membres de sa famille susceptibles d'être également atteints, soit directement, soit par l'intermédiaire de son médecin généticien.

S'ils le souhaitent, ceux-ci peuvent à leur tour se rendre à une consultation de conseil génétique pour connaître précisément leur risque de développer la maladie et de la transmettre à leurs enfants, réaliser le test génétique et se renseigner sur les mesures de prévention possibles : recherche de la maladie chez le futur bébé pendant la grossesse (diagnostic prénatal) ou



chez des embryons obtenus par fécondation in vitro, avant de les implanter dans l'utérus (diagnostic préimplantatoire).

▪ Constatant que le recours aux diagnostics présymptomatique, prénatal et préimplantatoire reste faible, des généticiens et psychologues français ont envoyé un questionnaire à plus de 550 personnes atteintes de l'une des cinq maladies génétiques neurologiques retenues pour cette étude, parmi lesquelles la DM1.

Plus de la moitié des participants (55,3%) ont répondu que la possibilité de réaliser un diagnostic prénatal ou préimplantatoire était une motivation pour informer les personnes à risque de l'existence de la maladie génétique dans leur famille.



Comment en parler ?

Le partage de l'information génétique au sein des familles concernées par la DM1 peut être difficile. Les professionnels des consultations de génétique (généticien, conseiller en génétique ou psychologue) sont là pour vous aider : ils peuvent vous donner des conseils sur la manière d'aborder ces informations et vous fournir des documents explicatifs.

Parmi les 82 personnes atteintes d'une DM1 :

- 68% jugeaient leur maladie sévère,
- 88% considéraient le diagnostic prénatal justifié, ainsi que le diagnostic préimplantatoire pour 72%,
- 74% estimaient légitime de proposer l'arrêt de la grossesse si le fœtus est atteint,
- 49% étaient favorables au don de gamètes.

Dans la DM1, la maladie a tendance à être plus grave d'une génération à l'autre, et le risque que l'enfant soit atteint d'une forme congénitale, très sévère, est difficile à estimer à l'avance. Cela explique probablement pourquoi les familles concernées par la DM1 étaient encore plus souvent que les autres favorables au diagnostic prénatal.

Pierron L. et al. J Med Genet. 2022 Oct.



Mieux comprendre les mécanismes

En analysant plus finement les mécanismes impliqués dans les différentes atteintes liées à la DM1, il est possible d'identifier une étape critique dans l'apparition des symptômes sur laquelle il serait possible d'agir grâce à de futurs candidats-médicaments.

- Des chercheurs américains ont observé les anomalies de l'épissage sur des échantillons de muscles prélevés chez 36 enfants atteints d'une forme congénitale (âgés entre 2 semaines et 16 ans) et les ont comparés avec celles observées sur des muscles de malades atteints de la forme classique. Ils ont montré que les anomalies sont particulièrement importantes chez les bébés (jusqu'à l'âge de deux ans) puis s'améliorent dans l'enfance (entre deux et huit ans). Ces éléments sont à prendre en compte pour savoir à quel moment un candidat-médicament sera le plus efficace, identifier un biomarqueur potentiel ou élaborer une nouvelle stratégie thérapeutique.

Hale MA et al. Hum Mol Genet. 2022 Oct.

- À partir de recherches sur une mouche modèle de DM1, des chercheurs de Clermont soutenus par l'AFM-Téléthon ont démontré l'implication de la dérégulation du micro-ARN miR-1 dans le développement de la cardiomyopathie dilatée. Ils suggèrent d'agir sur ce micro-ARN ou sur sa cible, la multiplexine qui est anormalement exprimée, pour atténuer cette atteinte cardiaque.

Souidi A et al. EMBO Rep. 2023 Feb.

- En regardant ce qui se passe lorsque les protéines MBNL (1 et 2) sont inactivées, plusieurs équipes ont pu confirmer qu'elles jouent un rôle-clé dans l'apparition des symptômes, aussi bien au niveau musculaire qu'au niveau du système nerveux central, renforçant la pertinence des pistes thérapeutiques les ciblant.

Wang LH et al. J Neurosci. 2022 May 20

Huang CW et al. Neuropathol Appl Neurobiol. 2023 Feb

Trouver une cible pour laquelle des médicaments existent

Plusieurs équipes ont regardé si parmi les grandes voies de signalisation connues dans les cellules, certaines sont perturbées dans la DM1. Lorsque c'était le cas, ils ont testé des médicaments connus pour agir sur cette voie.

- Des recherches d'une équipe espagnole suggèrent que la sénescence jouerait un rôle dans la DM1.

Un vieillissement accéléré

La sénescence est un processus dans lequel les cellules sont modifiées petit à petit, deviennent moins actives jusqu'à ne plus être capables de se diviser. Elle serait à l'origine du vieillissement des organismes.

Dans la DM1, certaines caractéristiques des cellules évoquent la sénescence, comme si les cellules subissaient un vieillissement accéléré.

Des substances sénolytiques, capables d'éliminer les cellules sénescents (quercétine, dasatinib ou navitoclax) ont une action bénéfique sur des cellules modèles de DM1 ainsi que chez une mouche reproduisant la maladie.

García-Puga M et al. JCI Insight. 2022 Aug

*Une **cardiomyopathie** est une atteinte du muscle cardiaque. Elle peut être asymptomatique (n'entraînant aucun signe visible), ou se manifester par une fatigue importante, des difficultés à respirer, des troubles du rythme cardiaque, ou, plus rarement, des douleurs thoraciques.*

*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.*



Au niveau du système nerveux

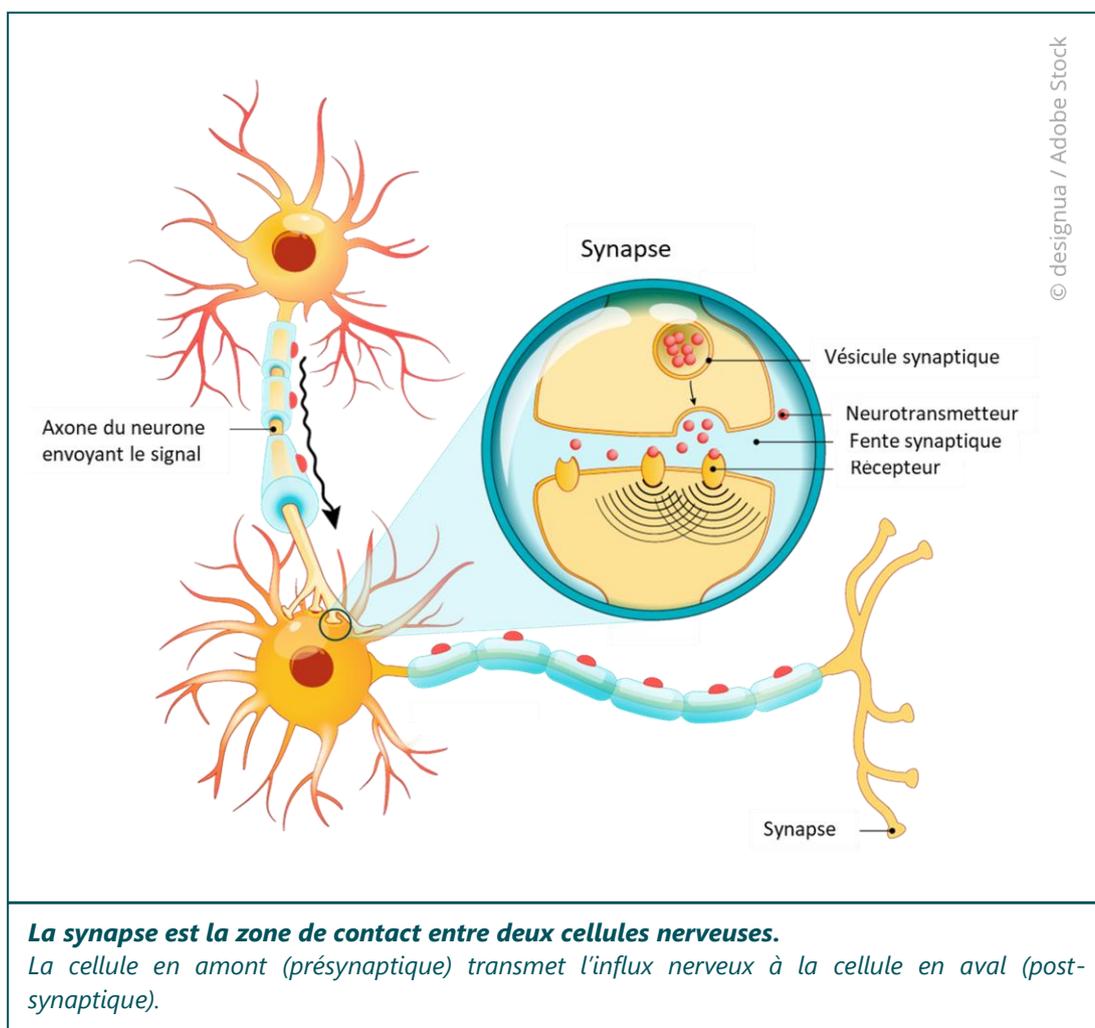
Plusieurs équipes cherchent à mieux comprendre les conséquences de l'anomalie génétique en cause dans la DM1 sur le système nerveux central, notamment des équipes françaises soutenues par l'AFM-Téléthon.

- Des études précédentes chez des souris atteintes de DM1 ont mis en évidence des perturbations au niveau des synapses du cerveau et des neurotransmetteurs, les molécules qui transmettent l'information d'un neurone à l'autre.

[*Potier B et al. Int J Mol Sci. 2022 Jan.*](#)

Une nouvelle étude française réalisée par des chercheurs de l'Institut de Myologie a montré que les astrocytes, des cellules du système nerveux central qui soutiennent et protègent les neurones, sont spécifiquement impactés dans la DM1. Cette atteinte pourrait compromettre leur rôle de support et de régulation de l'activité des synapses.

[*Dincă DM et al. Nat Commun. 2022 Jul.*](#)



La synapse est la zone de contact entre deux cellules nerveuses.

La cellule en amont (présynaptique) transmet l'influx nerveux à la cellule en aval (post-synaptique).

- Une seconde étude réalisée par des chercheurs d'I-Stem suggère l'existence d'anomalies des jonctions neuromusculaires, qui relient cellules nerveuses et cellules musculaires.

[*Tahraoui-Bories J et al. Neuropathol Appl Neurobiol. 2022 Dec.*](#)



Des rendez-vous réguliers

La recherche sur la maladie de Steinert rassemble une importante communauté de chercheurs issus aussi bien du monde médical que de la recherche fondamentale, mais aussi des associations de malades, très impliquées pour combattre la maladie.

De nombreux congrès et des ateliers de travail (en plus petit comité) leur permettent d'échanger sur l'avancement de leurs projets de recherche et de mettre en place de nouvelles collaborations : le consortium international consacré aux dystrophies myotoniques (IDMC) qui se réunit tous les deux ans et dont la dernière édition a eu lieu en Juin 2022 à Osaka, le congrès *Myology* organisée par l'AFM-Téléthon (septembre 2022), le congrès annuel de l'association américaine *Myotonic Dystrophy Foundation*...

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



Une dynamique associative internationale

Créée en 2019, Euro-DyMA (*European Dystrophy Myotonic Association*) fédère douze associations de patients européennes impliquées dans la lutte contre les dystrophies myotoniques de type 1 et 2. L'AFM-Téléthon est représentée dans cette nouvelle association, notamment par le Groupe d'Intérêt Steinert DM1 et DM2.

Son conseil scientifique réunit neuf neurologues, généticiens et scientifiques à la pointe de la recherche dans ces maladies.

<https://euro-dyama.eu/scientific-advisory-board>

- Depuis 2021, Euro-DyMA organise chaque année un « *pharmas'day* » réunissant des compagnies pharmaceutiques impliquées dans les dystrophies myotoniques pour qu'elles présentent à la communauté médicale et scientifique et aux familles concernées leurs candidats-médicaments en développement.

Les interventions sont disponibles sur la [chaîne YouTube d'Euro-DyMA](#).

- Sous l'impulsion d'Euro-DyMA et de l'association américaine *Myotonic Dystrophy Foundation*, plus de 40 acteurs (institutionnels, laboratoires...) dont 20 associations se sont alliés pour faire du 15 septembre de chaque année une journée internationale dédiée aux dystrophies myotoniques. L'objectif est de sensibiliser le monde médical, les responsables politiques et le grand public à ces maladies pour améliorer le diagnostic, la prise en charge et l'accompagnement dans la vie quotidienne des malades, ainsi que d'accélérer le développement des candidats-médicaments. La première édition a eu lieu le 15 septembre 2021.

Les rendez-vous à venir

Pour voir le programme et s'inscrire : <https://steinert.afm-telethon.fr/>

La journée internationale



- 15 septembre 2023
- Plus de 20 associations impliquées dans le monde

Le Pharma's Day



- 28 juin 2023
- À l'initiative d'Euro-DyMA
- 5 laboratoires pharmaceutiques

Des réunions d'information



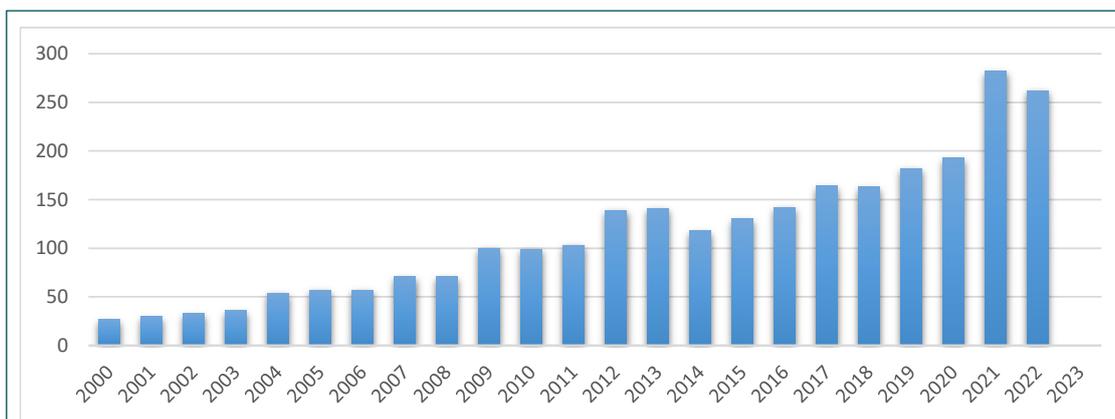
- Organisées tout au long de l'année par le Groupe d'Intérêt AFM-Téléthon Steinert DM1 DM2
- En visio ou en présentiel



Un grand nombre de publications scientifiques

C'est au 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 sur la DM1 réalisées chaque année 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, au quotidien ou lors d'un essai clinique...);
 - proposer et évaluer différentes prises en charge et candidats-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, 251 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 reste toujours active.



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

WEB www.afm-telethon.fr

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