

JUIN 2023

AVANCÉES dans la dystrophie myotonique de type 2

> dystrophie myotonique de type 2, DM2
> myopathie myotonique proximale
> PROMM (proximal myotonic
myopathy)

SAVOIR &
COMPRENDRE
AVANCÉES
DE LA
RECHERCHE

La dystrophie myotonique de type 2 ou PROMM (pour *proximal myotonic myopathy*) 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), mais peut toucher aussi d'autres organes (cœur, œil...). Elle se manifeste à l'âge adulte et évolue lentement. Cette maladie a de nombreux points communs avec une autre maladie neuromusculaire beaucoup plus fréquente, la maladie de Steinert, ou dystrophie myotonique de type 1.

Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2023, présente les actualités de l'année écoulée dans la recherche sur la dystrophie myotonique de type 2 : 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 la dystrophie myotonique de type 2 :

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
▪ Alain Geille pour le Groupe
d'Intérêt Steinert DM1 DM2
AFM-Téléthon
▪ Nathalie Loux
Direction scientifique de
l'AFM-Téléthon, Evry.

Qu'est-ce que la dystrophie myotonique de type 2 ?	2
Est-elle fréquente ?	4
Des outils cliniques pour les futurs essais	6
Des entrepôts de données	6
En quête d'outils de mesures fiables et sensibles	8
Une large étude d'histoire naturelle publiée	8
Un critère d'évaluation candidat pour les essais	9
Des avancées cliniques	10
L'importance d'un suivi régulier	10
La mexilétine pour traiter la myotonie	10
Des premiers signes parfois précoces	11
L'atteinte du système nerveux central et l'atteinte cognitive	12
Des recommandations pour le suivi cardiologique	13
Une revue sur les troubles digestifs	13
Un risque accru de maladie auto-immune	13
De nouveaux outils pour le diagnostic	14
Explorer des pistes de traitement	15
Agir sur l'ARN <i>ZNF9</i>	15
Du mécanisme pathologique à un candidat médicament	16
Des rendez-vous réguliers	17



Qu'est-ce que la dystrophie myotonique de type 2 ?

La dystrophie myotonique de type 2 (DM2 ou PROMM pour *proximal myotonic myopathy*) est une maladie neuromusculaire rare d'origine génétique.

Elle est due à une répétition anormale d'une petite séquence d'ADN (quadruplet de nucléotides *CCTG*) au niveau du gène *ZNF9* (aussi appelé *CNBP*), sur le chromosome 3.

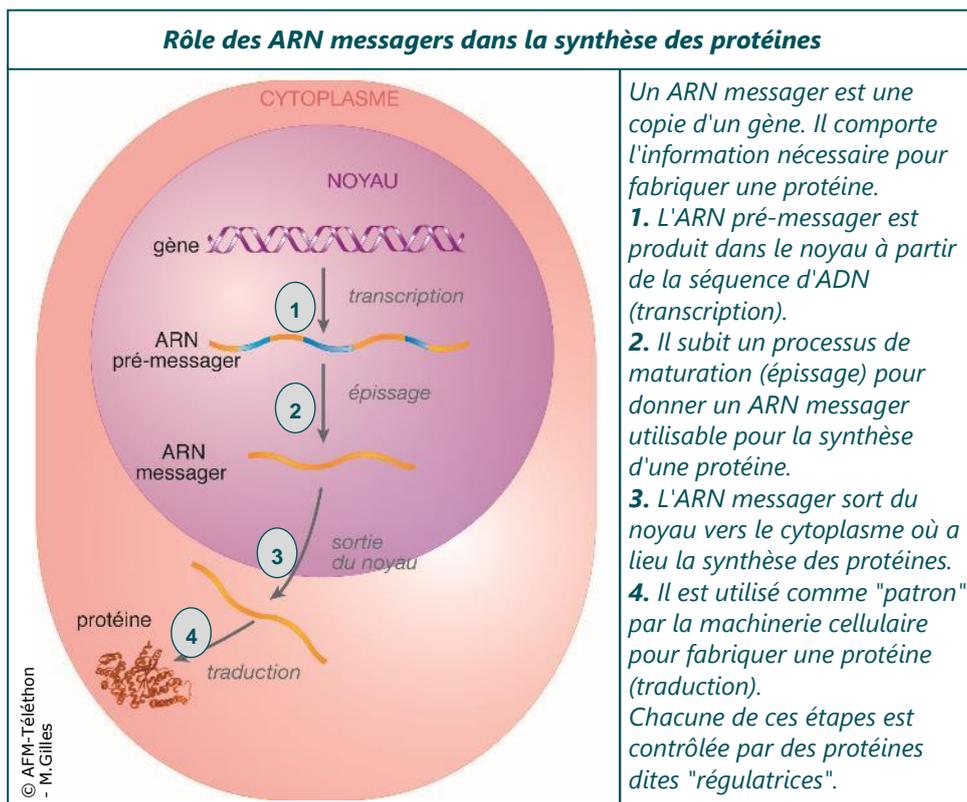
Habituellement, jusqu'à 75 répétitions *CCTG* sont présentes sur le gène *ZNF9*. Dans la DM2, le nombre de répétitions *CCTG* est anormalement augmenté, allant de 75 à plus de 10 000.

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

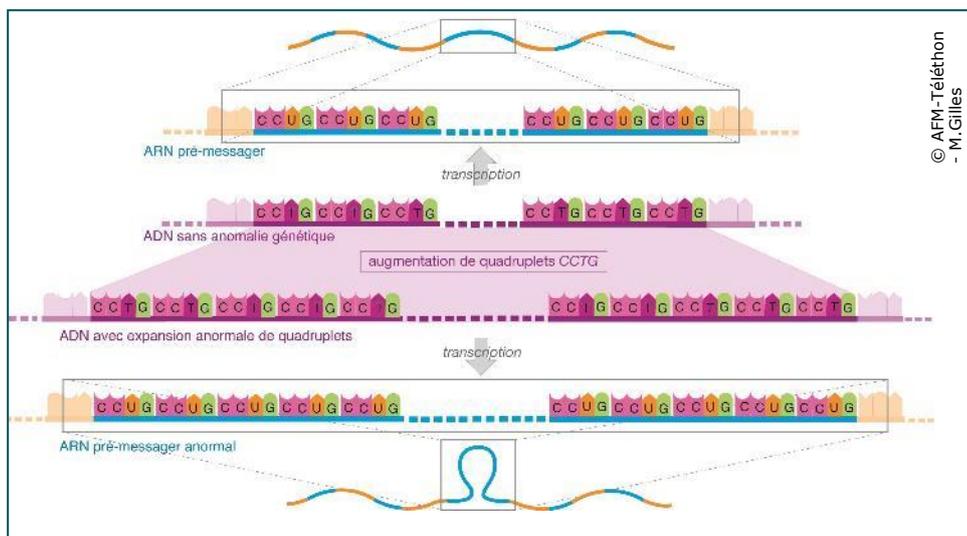
Pour produire la protéine *ZNF9*, il faut disposer de son plan de montage. C'est le rôle des ARN messagers *ZNF9*.

Ils sont produits dans le noyau par copie (transcription) du gène *ZNF9*. Après maturation (épissage), les ARN messagers *ZNF9* sortent du noyau pour servir de guide à la fabrication de la protéine *ZNF9*.

*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.*



- Dans la DM2, les répétitions anormales de quadruplets CCTG sont aussi copiées dans les ARN messagers ZNF9.



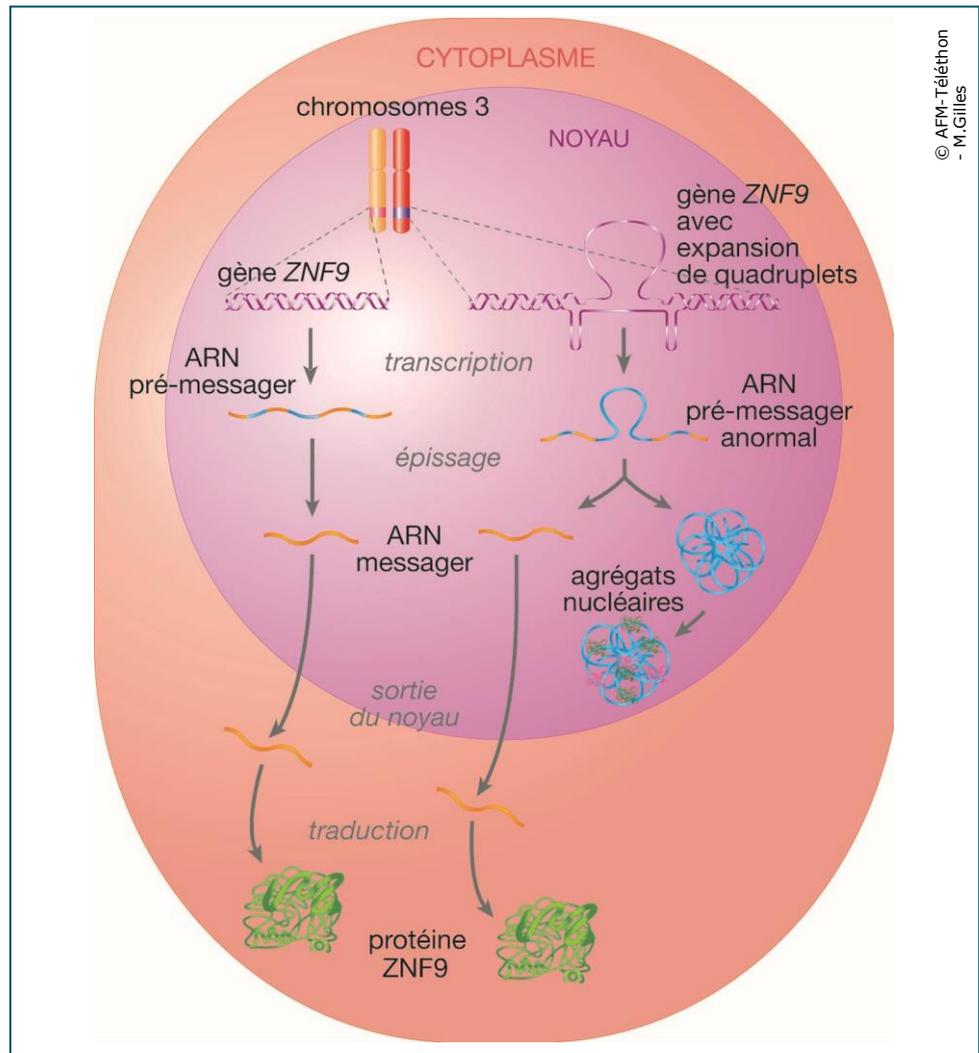
Expansion des quadruplets CCTG dans la DM2

La DM2 est due à l'augmentation importante du nombre de répétition d'une petite séquence d'ADN, composée de 4 nucléotides (quadruplets) sur le gène ZNF9. Lors de la fabrication de l'ARN messenger ZNF9, cette séquence répétée est copiée. L'ARN messenger ZNF9 comporte une longue chaîne CCUG qui a tendance à se replier sur elle-même et former des boucles avec les autres ARN messagers ZNF9.

Les ARN ZNF9 contenant les expansions CCUG forment des boucles anormales qui s'accumulent dans le noyau où ils forment des agrégats nucléaires, lesquels entraînent notamment la séquestration des protéines régulatrices de la famille MBNL (*Muscleblind-like*) comme MBNL1, MBNL2 et MBNL3.



- Ces protéines régulatrices séquestrées sont elles-mêmes impliquées dans la maturation de nombreux ARN messagers (autres que l'ARN messager ZNF9). La séquestration des protéines régulatrices MBNL entraîne, par ricochet, de nombreuses perturbations dans les cellules.



© AFM-Téléthon
- M. Gilles

Formation d'agrégats dans le noyau

L'expansion CCTG est transcrite en CCUG dans l'ARN messager ZNF9 formant un ARN messager anormal.

Les séquences CCUG des ARN messagers ZNF9 anormaux ont tendance à se lier entre elles ainsi qu'à des protéines régulatrices du noyau. Elles forment des agrégats qui empêchent ces protéines régulatrices de jouer leur rôle dans la maturation (l'épissage) des ARN messagers de nombreux gènes. Cela perturbe le fonctionnement de la cellule.

L'épissage est une étape de la fabrication des protéines. Dans la première étape, la transcription, le message du gène est "transcrit" en ARN messager (un peu comme une photocopie de la région d'ADN qui porte le gène). Dans la seconde étape, l'épissage, l'ARN messager est "épissé" : certaines parties (les introns) sont coupées et les morceaux restants (les exons) sont réunis en un seul brin d'ARN messager mature qui ne contient que les informations nécessaires pour guider la synthèse de la protéine.

Est-elle fréquente ?

- D'après le registre DM-scope, il y a au moins 240 personnes atteintes de DM2 en France. La prévalence de la maladie n'est pas connue avec précision. D'après les quelques études publiées sur le sujet, on considère que la DM2 touche entre une personne pour 100 000 habitants et une personne pour 600 000. Cela correspondrait en théorie jusqu'à 650 personnes concernées en France.
- Une revue de la littérature publiée en mai 2022 fait la synthèse des différentes publications sur le sujet. En combinant les données des 17



études réalisées jusqu'à présent, la prévalence de la DM2 serait de 2,29 cas pour 100.000 personnes.

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

- Toutefois, on considère que de nombreuses personnes atteintes de DM2 n'ont pas encore de diagnostic génétique. Les manifestations de la DM2 ne sont pas toujours reconnues comme telles : les personnes peuvent être diagnostiquées à tort comme atteintes de fibromyalgie ou de sarcopénie par exemple, sans recherche d'une cause génétique.



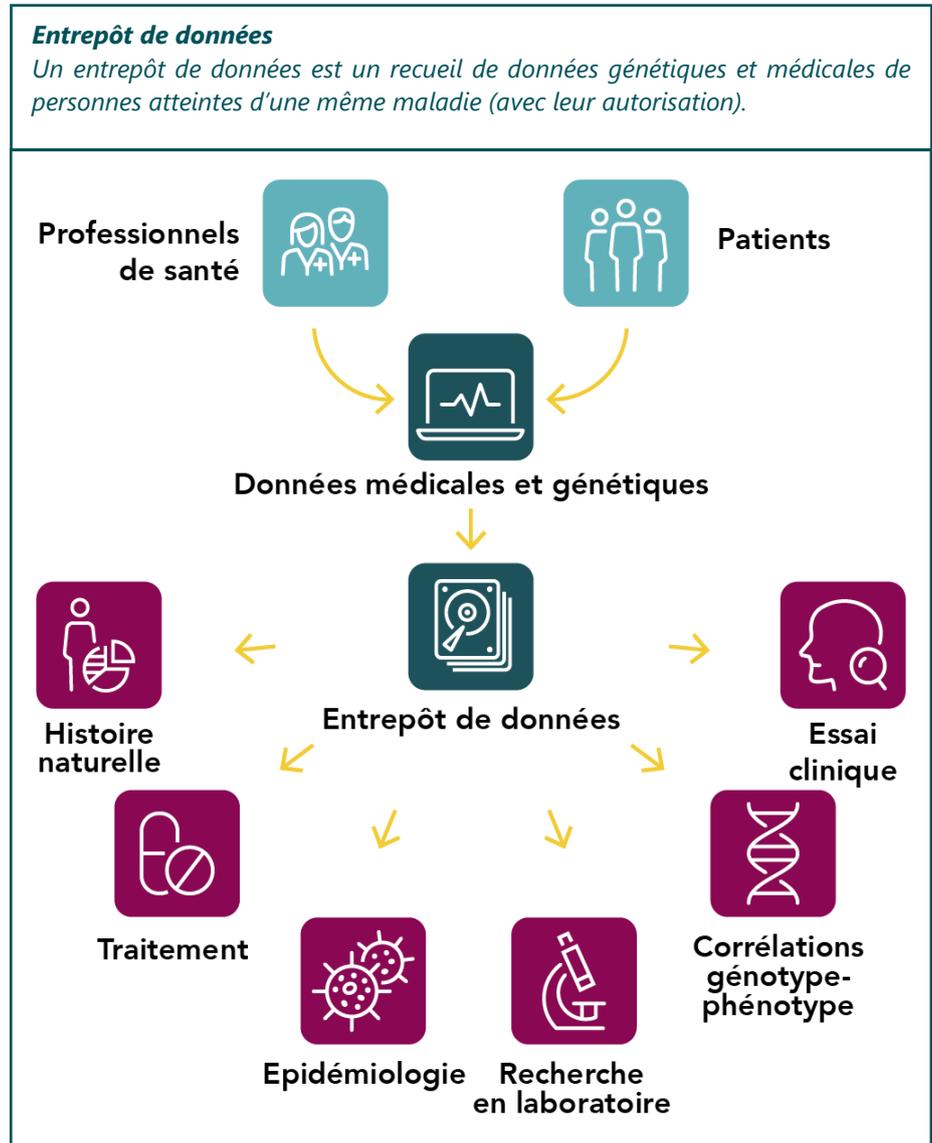
Des outils cliniques pour les futurs essais

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.

*Ce que les médecins appellent l'**histoire naturelle d'une maladie** est la description des différentes manifestations d'une maladie et de leur évolution au cours du temps en l'absence de traitement.*

*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 3 640 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).



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

WEB www.dmscope.fr

Observatoire français des dystrophies myotoniques DM-Scope



En France



Créée en janvier 2008



Recrutement en cours



240 personnes atteintes de DM2

Le projet I-DM-Scope

Un consortium franco-qubécois appelé I-DM-Scope a pour objectif de créer 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 la 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 (DM1 et DM2)

D'autres registres dans le monde

- 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 à d'éventuelles études de recherche. Plus de 2650 personnes atteintes de dystrophie myotonique (DM1 et DM2) ont été incluses.

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

- Au Japon, le recensement des malades s'effectue au travers du registre national des dystrophies myotoniques Remudy. En mars 2020, il comprenait les données de 976 patients dont un seul atteint de dystrophie myotonique de type 2,

Sugimoto M et al J Neurol Sci. 2022 Jan.

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 quête d'outils de mesures fiables et sensibles

La DM2 est une maladie rare et qui évolue lentement. Plusieurs études observationnelles sont en cours pour identifier quels sont les meilleurs critères d'évaluation à utiliser lors d'un essai clinique : ils doivent être suffisamment efficaces pour mettre en évidence une amélioration ou une stabilisation de la maladie, sur une durée courte (un an) et sur un petit nombre de malades.

Le saviez-vous ?

Observer, un grand moteur de progrès

- Les études observationnelles sont importantes pour mieux connaître une maladie et anticiper les différentes atteintes possibles. Elles permettent aussi d'identifier de meilleurs outils diagnostiques ou de suivi et sont indispensables pour envisager des essais cliniques.
- Mieux la maladie est décrite, plus il sera facile de conclure de manière sûre à l'issue d'un essai d'un candidat-médicament si celui-ci est efficace ou non. Cela demande aussi de disposer d'outils performants pour suivre cette évolution.

Une large étude d'histoire naturelle publiée

Le registre américain sur les dystrophies myotoniques est, après la base de données française DM-scope, l'un des plus conséquents sur ces maladies. Il a été créé en 2001.

Une analyse des données enregistrées au cours des 17 premières années de fonctionnement de ce registre a été publiée. Elle inclut 929 personnes atteintes de DM1, hors formes infantiles et pédiatriques et 222 atteintes de DM2, suivies en moyenne durant 7 ans.

Dans la DM1, même après avoir exclues les formes infantiles et pédiatriques, la maladie commence plus tôt. Le recours aux aides techniques et à la ventilation assistée se fait plus précocement que dans la DM2.

Dans la DM2, l'obtention du diagnostic est plus tardive que dans la DM1 et le risque de survenue d'un diabète est plus élevé.

Hamel JI et al. Muscle Nerve. 2022 Jul

D'autres études en cours

L'association américaine *Myotonic dystrophy foundation* recense sur son site internet les essais en cours dans les dystrophies myotoniques. Quatre études sont citées aux États-Unis dans la DM2 :

- L'étude STOPP-DM2 (*Study of Pathogenesis and Progression in DM2*), conduite à l'Université de Rochester, qui coordonne aussi la base de données américaine des dystrophies myotoniques, devrait inclure 50 patients atteints de DM2 (recrutement en cours).
- Une étude d'histoire naturelle est en cours au Centre pour les maladies musculaires génétiques de l'Institut Kennedy Krieger, à Baltimore.
- Une étude pour rechercher des biomarqueurs dans les maladies neuromusculaires, dont la DM2, est en cours de recrutement, au centre hospitalier de Boston (USA).
- Dans le même hôpital, une étude est en cours de recrutement pour rechercher des ARN extracellulaires (pouvant être dosés dans le sang ou les urines) qui pourraient servir de biomarqueurs dans les dystrophies myotoniques.

WEB <https://www.myotonic.org/current-studies-and-trials>



Un critère d'évaluation candidat pour les essais

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 DM2 est une maladie rare) et sur une période limitée, en général autour d'un an (la maladie évolue lentement).

- Des médecins américains ont observé à l'IRM l'atteinte des muscles des jambes chez 9 personnes atteintes de DM2.

L'IRM musculaire
 L'IRM permet de quantifier le degré d'infiltration graisseuse dans les muscles (lorsque les cellules musculaires sont détruites, elles sont remplacées par des cellules graisseuses) au niveau des jambes.

Dans cette étude, le taux d'infiltration graisseuse dans les muscles des jambes est corrélé aux performances motrices des malades évaluées par le test de marche pendant six minutes. Il pourrait être utilisé pour suivre l'évolution de la maladie lors d'essais cliniques, mais cela demande d'avoir des données d'imagerie étalées dans le temps sur un plus grand nombre de personnes.

[Madrid DA et al. Muscle Nerve. 2023 Mar](#)

D'autres critères possibles

En Allemagne, l'étude observationnelle COMEDY-2 a suivi 66 patients atteints de DM2 pendant un an. Tous ont été recrutés grâce à un registre germano-suisse des dystrophies myotoniques, qui comprenait alors 280 personnes atteintes de DM2.

- Elle a donné lieu à plusieurs publications pour aider à mettre au point de futurs protocoles d'essais cliniques. Les auteurs recommandent le recours à des questionnaires évaluant les douleurs musculaires (myalgies), au test de marche de 6 minutes (mesurant la distance parcourue en marchant 6 minutes) pour évaluer l'endurance et au QMFT (pour *Quick Motor Function Test*) pour évaluer la fonction motrice dans son ensemble (les mouvements que la personne peut réaliser).
- Le questionnaire DM1-Activ-c, développé spécifiquement pour la DM1, peut aussi être utilisé pour évaluer le retentissement au fil du temps de la DM2 sur le bien-être, même si les auteurs insistent malgré tout sur l'importance de développer un questionnaire spécifique à la DM2, tenant compte de ses particularités.

[Montagnese F et al. Front Neurol. 2020 Apr.](#)

[Montagnese F et al. Neuromuscul Disord. 2020 Aug.](#)

L'imagerie par résonance magnétique ou IRM est une technique d'imagerie médicale qui permet d'obtenir des images en coupe ou en volume d'un organe ou d'une région du corps humain. Pendant l'examen, la personne est allongée, immobile, sur un lit mobile qui coulisse dans un appareil cylindrique constitué d'un aimant très puissant. Cet examen n'est pas douloureux. L'impression d'être enfermé, isolé, le bruit de la machine, la durée de l'examen peuvent cependant être un peu impressionnants.

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...).



Des avancées cliniques

L'importance d'un suivi régulier

La dystrophie myotonique de type 2 (DM2) affecte les muscles et peut atteindre d'autres organes : les yeux (cataracte), le cœur, l'appareil digestif, le système nerveux, le système hormonal (endocrinien) et, plus rarement, l'appareil respiratoire. Elle est dite « multisystémique ».

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

Les symptômes non musculaires peuvent aussi altérer la qualité de vie. Lors du suivi annuel, 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. Une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire pour favoriser le bien-être des personnes atteintes de DM2.

▪ Certaines études font état d'un risque plus élevé de développer des tumeurs cancéreuses ou bénignes pour les personnes atteintes de DM1 et de DM2. Toutefois, il est difficile de prendre en compte l'influence d'autres facteurs de risque (tabagisme, surexposition au soleil...) dans ces études.

L'analyse rétrospective des dossiers de 185 personnes atteintes de DM1 et 67 atteintes de DM2 suivies dans un centre expert entre 2000 et 2020 montre un risque plus élevé que la population générale de développer des tumeurs bénignes (polype colorectal, nodule de la thyroïde, anomalie des grains de beauté).

Dans l'étude, il y avait un risque plus élevé de développer un cancer urologique (au niveau d'un rein ou de la vessie) ou hématologiques (cellules du sang) chez les personnes atteintes de DM2.

Détecté plus tôt, un cancer sera mieux soigné et les traitements seront moins lourds. Les auteurs recommandent donc de surveiller les premiers signes d'apparitions de ces maladies en plus des mesures de dépistage des cancers dans la population générale.

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

La **myotonie** est un défaut de relâchement de la fibre musculaire : après une contraction, le muscle ne revient pas rapidement à son état de repos initial. Ce phénomène donne une sensation de raideur due à une lenteur du relâchement du muscle après sa contraction. Il a tendance à s'améliorer avec la répétition du mouvement. La myotonie n'est en général pas douloureuse (à la différence d'une crampe par exemple), mais peut être gênante pour certains gestes de la vie courante (ouvrir un pot de confiture, visser ou dévisser une ampoule, manipuler certains objets...). Lors d'un examen clinique le médecin peut la provoquer par une percussion de la partie charnue du muscle avec un marteau à réflexe.



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 (amaigrissement inexplicable, présence de sang dans les urines, évolution de l'aspect d'un grain de beauté...).

La mexilétine pour traiter la myotonie



La mexilétine (Namuscla[®]) agit contre la myotonie (caractérisée par une raideur musculaire et des difficultés à décontracter les muscles). Son utilisation dans la DM2 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. Lorsque le traitement a dû être interrompu, 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 (DM1 et DM2 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

Des premiers signes parfois précoces

Classiquement, c'est à partir de 40-50 ans que s'installent les premières difficultés motrices (marche de plus en plus difficile, chutes ou fatigue grandissante...).

- Une équipe américaine a recherché si l'âge d'apparition des premiers symptômes est influencé par le fait que l'anomalie génétique se transmet par le père ou par la mère.

En regardant les dossiers des 26 patients suivis dans leur centre, ils trouvent qu'un début de la maladie avant l'âge de 30 ans est plus souvent associée à une transmission d'origine maternelle.



Une enquête réalisée auprès de 127 personnes atteintes de DM2 inscrites au registre de la *Myotonic dystrophy foundation* n'a pas observé cette même tendance.

Pour les auteurs, cela peut être lié au registre lui-même qui ne permet pas d'obtenir l'âge d'apparition des premiers symptômes avec autant de précision que les dossiers médicaux.

Gonzalez-Perez P et al. Neurol Genet. 2023 Apr

- Des médecins hollandais ont décrit le cas exceptionnel d'une petite fille âgée de 8 ans atteinte d'une forme congénitale de DM2 (se manifestant dès la naissance).

Seulement trois autres observations similaires de forme congénitale de DM2 ont été rapportées dans des publications médicales jusqu'à présent.

Dans tous les cas, les enfants présentaient une déformation des pieds et une transmission de la maladie par leurs mères, lesquelles n'ont montré de signes de faiblesse musculaire et une myotonie qu'à l'âge adulte.

- Cette aggravation des signes de la maladie d'une génération à la suivante (appelé phénomène d'anticipation) est bien connue dans la maladie de Steinert. Elle a aussi été décrite dans la DM2, mais ne semble pas associée à une augmentation du nombre de répétitions CCTG, contrairement à la DM1 ou encore à la maladie de Huntington, deux maladies dues aussi à une augmentation de répétitions de nucléotides.

Tieleman AA et al. Neurology. 2022 Sep

L'atteinte du système nerveux central et l'atteinte cognitive

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.

- Une étude réalisée auprès de 68 personnes atteintes de DM2 montre qu'il peut exister des difficultés d'organisation et de planification, des troubles de la mémoire verbale et des capacités dites « visuo-constructives » (percevoir ou reproduire les relations spatiales entre des objets afin de structurer un dessin, assembler les pièces d'un puzzle ou lire une carte et choisir le meilleur itinéraire...).

Ces difficultés avaient déjà été observées sur des groupes plus restreints de malades. D'après l'étude, 35% des malades sont concernés par l'atteinte cognitive et 25% éprouvent des difficultés dans la vie quotidienne de ce fait.

Peric S et al. Neuromuscul Disord. 2022 Jun

- Une seconde étude menée sur un groupe de 11 personnes atteintes de DM2 conclue surtout à un retentissement sur les interactions sociales : reconnaître les émotions et désirs d'une autre personne, exprimer ses propres sentiments... On parle de cognition sociale.

Cette gêne pourrait être en lien avec des anomalies observée à l'IRM.

Theodosiou T et al. Cogn Behav Neurol. 2022 Jul



Le bilan cognitif

Un bilan cognitif réalisé par un neuropsychologue permet de repérer ses points forts et ses points faibles afin de choisir quelles stratégies adopter pour compenser ses difficultés et mieux s'organiser dans la vie quotidienne.

- Une étude en cours aux États-Unis a pour objectif de mieux décrire, grâce à l'IRM, l'impact sur les structures du système nerveux central de la maladie et d'évaluer les conséquences sur les capacités cognitives.



Structures du cerveau et données cliniques



Aux États-Unis



100 participants (âgés de 40 ans et plus).



Recrutement en cours



1 jour d'examen



Avril 2023 – Juin 2027

NCT05854433

Des recommandations pour le suivi cardiologique

La *Heart Rhythm Society*, une association internationale réunissant des cardiologues experts, a publié en avril 2022 des recommandations pour le suivi et la prise en charge des troubles du rythme cardiaque dans les maladies neuromusculaires. Un chapitre est dédié aux dystrophies myotoniques.

Dans la DM2, les complications cardiaques surviennent en général après l'âge de 60 ans et ne concernent que 20% des malades.

[Groh WJ et al Heart Rhythm, 2022 Apr.](#)

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...



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 DM2, 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.

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.

Une revue sur les troubles digestifs

Des auteurs américains ont passé en revue la littérature médicale sur l'atteinte gastrointestinale dans la DM1 et la DM2. Si le nombre de publications sur le sujet est restreint, elles montrent que les personnes atteintes de DM2 peuvent être gênées par des difficultés pour avaler (entre 29 et 52 % selon les études), des douleurs abdominales (62%) et de la constipation (53% - 62%) pour les plus fréquentes.

Une étude spécifique à la DM2 a conclu que pour près de la moitié des personnes (45%), les symptômes digestifs sont les signes les plus gênants au quotidien.

[Peterson JAM et al. Int J Mol Sci. 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.

Un risque accru de maladie auto-immune

Sur les 131 patients inscrits au registre serbe des dystrophies myotoniques, 26% sont atteints d'une maladie auto-immune (thyroïdite de Hashimoto, polyarthrite rhumatoïde, diabète de type 1, lupus érythémateux disséminé, syndrome de Sjögren, psoriasis...). Ce constat avait précédemment été fait dans une cohorte hollandaise.



Des maladies du système immunitaire

Les maladies auto-immunes dans leur ensemble toucheraient 5 à 8% de la population générale. Très différentes les unes des autres dans leurs manifestations, toutes résultent pourtant d'un dysfonctionnement du système immunitaire qui protège l'organisme contre les agressions extérieures. Ce ne sont pas des maladies génétiques.

Leur traitement repose sur des médicaments pour contrôler la réaction immunitaire (corticoïdes, immunosuppresseurs, immunomodulateurs...) et pour réduire les douleurs (antalgiques) et l'inflammation (anti-inflammatoires).

WEB www.afm-telathon.fr/fr/termes/maladies-auto-immunes

- La présence d'une maladie auto-immune peut compliquer le diagnostic et la prise en charge de la DM2 : certains symptômes musculaires de la DM2 (faiblesse et myotonie) peuvent aussi être présents dans des formes de maladie auto-immune. Les médecins ne prescrivent pas d'analyse génétique si un diagnostic auto-immun a déjà été posé.

Par ailleurs, les traitements immunosuppresseurs classiques des maladies auto-immunes risquent d'aggraver la progression de la cataracte ou de la résistance à l'insuline observée dans la DM2.

Peric S et al. Front Neurol. 2022 Jul

Damen MJ et al. Front Neurol. 2022 Nov

- Le mécanisme en cause n'est pas connu. Il est spécifique à la DM2 puisque cette association avec des maladies auto-immunes n'est pas présente dans la DM1.

À noter que des recherches ont montré que la protéine ZNF9, impliquée dans la DM2 jouerait un rôle dans la réponse immunitaire.

Armas P et al. Biochim Biophys Acta Gen Subj. 2021 Nov.

De nouveaux outils pour le diagnostic

- Une équipe serbe a développé un score clinique pour aider les médecins, neurologues en particulier, dans la démarche diagnostique de la DM2.

À partir de l'observation de quelques signes caractéristiques (cataracte, myotonie à l'électromyogramme, tremblement des mains et gros mollets) leur outil permet d'orienter le diagnostic vers celui de DM2.

Il a été développé grâce aux données médicales et génétiques de 69 patients atteints de DM2 et 222 personnes chez qui le diagnostic avait été suspecté avant que les analyses génétiques ne le contredisent/ne l'annulent.

Ivanovic V et al. Neurol Sci. 2022 Nov

- Lorsque le diagnostic de DM2 est évoqué, le test génétique confirme ou non le diagnostic.

Les régions répétées sont particulièrement compliquées à analyser, mais de nouvelles techniques de séquençage à longue lecture, développées depuis quelques années, permettent d'examiner des régions difficiles telle que les séquences répétées CCTG sur le gène ZNF9 (aussi appelé CNBP).

Alfano M. et al. Elife. 2022 Aug

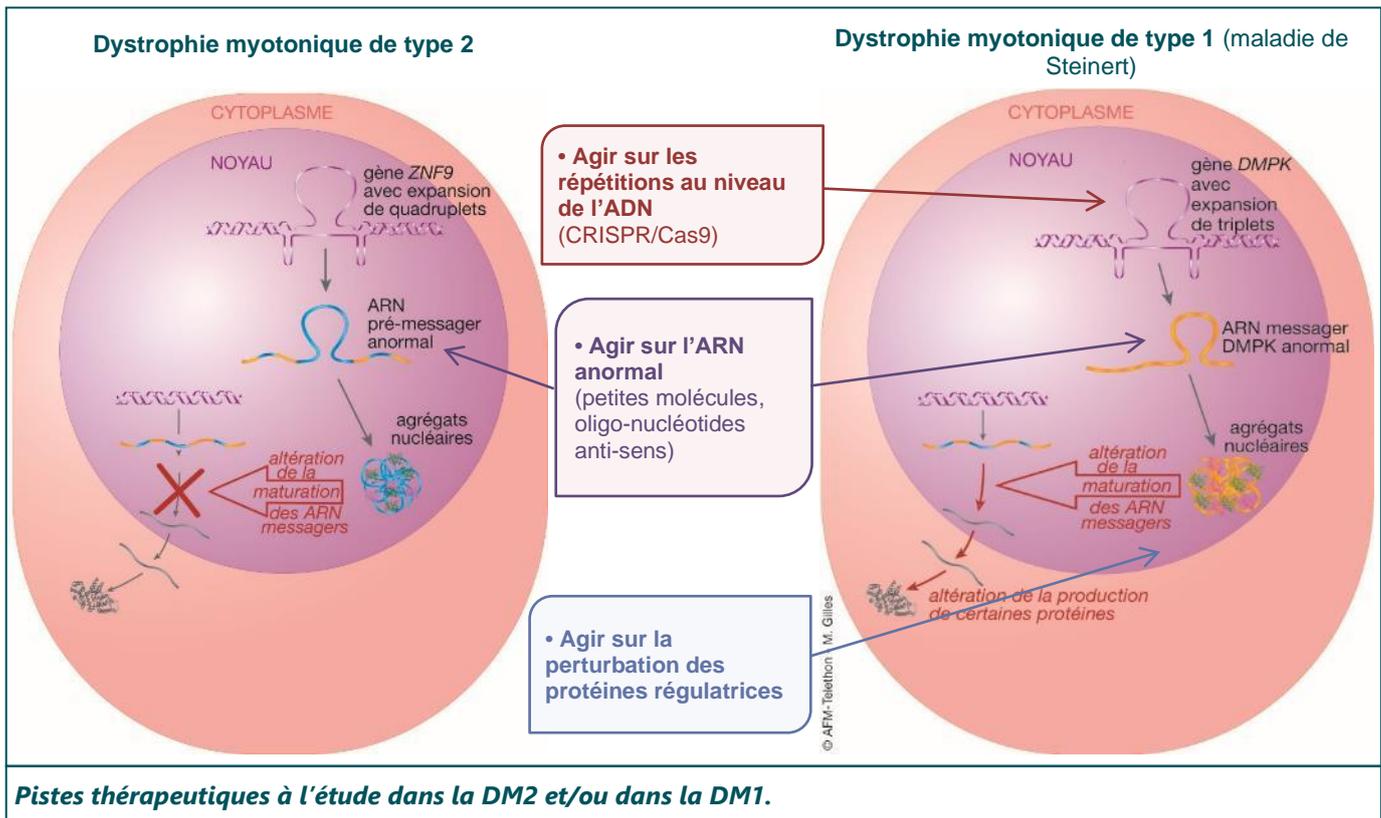


Explorer des pistes de traitement

Les approches à l'étude dans la DM2 reposent pour la plupart sur des mécanismes communs à la DM1 et la DM2 : il s'agit de cibler les répétitions anormales dans l'ARN messager pour libérer les protéines régulatrices MBNL piégées dans les agrégats nucléaires.

La recherche dans la DM2 profitera, de fait, des progrès réalisés dans la DM1.

- 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.



Pistes thérapeutiques à l'étude dans la DM2 et/ou dans la DM1.

Agir sur l'ARN ZNF9

- La quercétine, un composé naturel présent dans des plantes a montré une certaine efficacité sur des cellules modèles de DM2 et de DM1 où elle réduit le niveau d'ARN toxique et l'importance des altérations de la maturation des ARN messagers (défaut d'épissage).

Administrée à une souris atteinte de DM1, la quercétine aurait diminué la myotonie.

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

- Une équipe américaine a testé des petites molécules qui corrigent les anomalies de l'épissage dans des modèles de DM1, les diamidines, sur des cellules prélevées chez des personnes atteintes de DM2. Ils ont obtenu une correction partielle des anomalies de l'épissage propres à la DM2.

[Jenquin JR et al iScience. 2022 Apr.](#)



- D'autres approches sont en cours de développement, notamment par l'équipe de Matthew Disney qui étudie des petites molécules capables de se lier à la structure formée par les répétitions CCUG.

Ses travaux montrent que de telles molécules améliorent les perturbations observées sur des cellules prélevées chez des personnes atteintes de DM2.

[Wagner-Griffin S et al. Journal of Medicinal Chemistry 2021 June](#)



Une protéine-leurre qui cible les agrégats toxiques

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 maladie de Steinert (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.

Les auteurs de l'étude évoquent la possibilité de tester cette approche dans d'autres maladies au mécanisme similaire, en particulier la dystrophie myotonique de type 2 (DM2). Si les deux maladies sont dues à des anomalies génétiques différentes, la protéine MBNL1 participe aussi, au moins en partie, aux atteintes développées dans la DM2.

Du mécanisme pathologique à un candidat médicament

En analysant plus finement les mécanismes impliqués dans la DM2, il est possible d'identifier une étape critique dans l'apparition des symptômes sur laquelle il serait possible d'agir.

Agir sur la protéine ZNF9 (CNBP)

- Des chercheurs italiens ont montré que la protéine ZNF9 participerait à l'apparition des symptômes musculaires.

L'inactivation de ZNF9 chez des mouches entraîne une atteinte locomotrice augmentant avec l'âge et qui semble corrélée avec une diminution des polyamines.



Que sont les polyamines ?

Les polyamines sont des petites molécules, présentes dans chaque cellule qui interviennent dans la synthèse de l'ADN et des protéines. Elles seraient capables de réguler la croissance des cellules

Les chercheurs ont montré que ZNF9 interagit avec l'ARN messager ODC qui code une protéine qui intervient dans la fabrication des polyamines, l'ornithine décarboxylase. Cela pourrait expliquer la diminution du niveau des polyamines dans les muscles des personnes atteintes de DM2.

Une supplémentation en polyamines ou la surexpression génétique de l'ornithine décarboxylase restaure les capacités motrices des mouches.

[Coni S et al. Elife. 2021 Sep.](#)

Agir sur l'activine

Des chercheurs chinois ont criblé 3140 petites molécules pour chercher lesquelles sont bénéfiques à la survie et aux capacités motrices des mouches atteintes de DM2. Parmi les 10 molécules retenues, 4 agissent sur la voie de signalisation de l'activine.

Des molécules inactivant l'activine ont été évalué avec succès, les mouches retrouvaient une meilleure capacité de mouvement.

[Deng J et al. J Pers Med. 2022 Mar.](#)

*Le **criblage** est une technique permettant la recherche, le tri et l'identification de molécules spécifiques parmi un grand nombre de molécules. Le criblage pharmacologique a pour but la découverte d'un médicament. Il consiste à faire réagir, de façon robotisée, un grand nombre de composés pharmacologiques (médicaments candidats) avec un système biologique qui reproduit certaines caractéristiques d'un organisme vivant, bien portant ou présentant une maladie.*

*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.



Des rendez-vous réguliers

La recherche sur les dystrophies myotoniques 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, le congrès *Myology* organisée par l'AFM-Téléthon et dont la dernière édition a eu lieu en septembre 2022, le congrès annuel de l'association américaine *Myotonic Dystrophy Foundation*...



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 9 neurologues, généticiens et scientifiques à la pointe de la recherche dans ces maladies.
<https://euro-dyma.eu/scientific-advisory-board>

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.

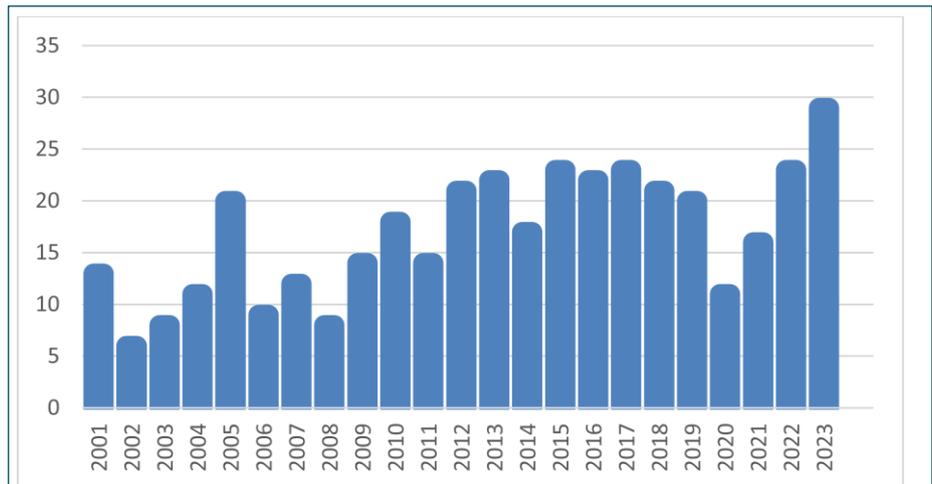
WEB www.myotonic.org

- 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/		
<p>La journée internationale</p>  <ul style="list-style-type: none"> 15 septembre 2023 Plus de 20 associations impliquées dans le monde 	<p>Le Pharma's Day</p>  <ul style="list-style-type: none"> 28 juin 2023 À l'initiative d'Euro-DyMA 5 laboratoires pharmaceutiques 	<p>Des réunions d'information</p>  <ul style="list-style-type: none"> Organisées tout au long de l'année par le Groupe d'Intérêt AFM-Téléthon Steinert DM1 DM2 En visio ou en présentiel



Nombre de publications médico-scientifiques sur la DM2 chaque année depuis 2000.

Entre juin 2022 et juin 2023, 26 articles sur la dystrophie myotonique de type 2 ont été enregistrés dans Pubmed, la base bibliographique de référence dans le domaine de la médecine et de la biologie.



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

WEB www.afm-telathon.fr

Le blog du Groupe d'intérêt AFM-Téléthon Steinert, DM1, DM2 vous tient informé sur les actualités dans les dystrophies myotoniques et les activités du groupe.

WEB <https://steinert.afm-telathon.fr/>