JANVIER 2019

SAVOIR & COMPRENDRE
ZOOM SUR...

la recherche dans la MALADIE DE STEINERT

Dystrophie myotonique de type 1
DM1
Myotonie de Steinert
Dystrophia myotonica
Atrophia myotonica
Syndrome de Curschmann-Batten-Steinert
Myopathie de Steinert
Myotonic muscular dystrophy

La maladie de Steinert ou dystrophie myotonique de type 1 (DM1) est une maladie rare, d'origine génétique, qui se caractérise par une atteinte musculaire associée à des troubles touchant d'autres organes (cœur, appareils respiratoire et digestif, systèmes nerveux et endocrinien). La maladie, qui peut se déclarer à tous les âges de la vie, évolue d'une façon différente d'une personne à une autre.
Les activités de recherche sur cette maladie s'intensifient. De nombreuses équipes travaillent à mieux comprendre la maladie, à identifier des pistes thérapeutiques efficaces et à évaluer des traitements visant à améliorer le quotidien des personnes atteintes de dystrophie myotonique de Steinert.
Ce document présente une synthèse des connaissances médico-scientifiques dans la maladie de Steinert : mécanismes en cause, études cliniques, pistes thérapeutiques, organisation de la recherche... Il ne peut en aucun cas se substituer à l'avis d'un médecin, même s'il peut vous faciliter le dialogue avec votre équipe soignante.
Destiné aux personnes atteintes de maladie de Steinert et à leurs familles, il est disponible auprès du Service Régional AFM-Téléthon de votre région et téléchargeable sur le site internet de l'AFM-Téléthon où se trouvent aussi d'autres informations sur la dystrophie myotonique de Steinert dans les domaines scientifiques, médicaux, psychologiques, sociaux ou techniques :

WEB www.afm-telethon.fr>Concerné par la maladie>Maladie de Steinert.

AFMTÉLÉTHON
INNOVER POUR GUÉRIR

LA MALADIE DE STEINERT

Qu'est-ce que la maladie de Steinert ? 3
À quoi est-elle due ? 5
Un peu d'histoire 38

MIEUX DÉCRIRE LA MALADIE

Des outils d'évaluation cliniques 15
L'histoire naturelle 15
L'atteinte cardiaque 17
L'atteinte respiratoire 18
L'atteinte du membre supérieur 19
Fonctions cognitives 19
L'atteinte cutanée 20
Risque de cancer 20
Anomalies du métabolisme du calcium 20

PISTES THÉRAPEUTIQUES

Agir sur l'ADN 23
Agir sur l'ADN et l'ARN 23
Agir sur l'ARN 23
Agir sur les agrégats 25
Agir sur les protéines régulatrices 26

ESSAIS CLINIQUES

Essai MYOMET 28
IONIS-DMPKRx, ... 28
AMO-02 28
Vitamines 29
Traitement des troubles du sommeil 30
Traitement de la myotonie 30
Essai OPTIMISTIC 31
Étude DYVINE 32
Stimulation électrique 32

DES OUTILS POUR LA RECHERCHE

Des modèles cellulaires .. 10
Des modèles animaux 10
Des bases de données 11
Des marqueurs biologiques 13

COMMENT EST ORGANISÉE LA RECHERCHE ?

Des rencontres internationales 33
En France 34
Les financements 35

COMMENT PARTICIPER À LA RECHERCHE ?

Don d'ADN, de peau, de muscle 36
Participer à DM-Scope .. 36
Réseau des consultations spécialisées. 36

Qu'est-ce que la maladie de Steinert ?

La maladie de Steinert (ou dystrophie myotonique de type 1, ou DM1) est une *maladie* dite "*rare*". Elle affecte les muscles, lesquels s'affaiblissent (*dystrophie*) et ont du mal à se relâcher à la fin de leur contraction (*myotonie*). Elle atteint aussi d'autres organes (cœur, appareil respiratoire, appareil digestif, *système endocrinien*, système nerveux) : c'est une *maladie multisystémique*.

- La maladie de Steinert touche les femmes comme les hommes. L'importance des *symptômes* est très variable d'une personne à l'autre, y compris parmi les membres d'une même famille. Elle peut donner lieu à des formes asymptomatiques (la personne est porteuse de l'anomalie génétique de la maladie de Steinert mais n'en manifeste aucun signe même à un âge avancé) ou à déclaration tardive, ou, à l'inverse, à des formes sévères, qui se manifestent dès la naissance (formes congénitales). Elle peut aussi débuter dans l'enfance ou à l'âge adulte.
- La prise en charge médicale est, pour l'instant, symptomatique. Elle vise essentiellement à prévenir les complications, notamment cardiaques et respiratoires, et à améliorer le confort de vie des personnes atteintes de maladie de Steinert.

*Une **maladie** est dite **rare** quand elle touche moins d'une personne sur 2 000. Les maladies rares font l'objet d'une politique de santé publique commune dans les domaines de la recherche, de l'information et de la prise en charge.*
WEB www.orphanet.fr
WEB http://www.eurordis.org/fr > Les maladies rares
WEB http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/les-maladies-rares

*Le **système endocrinien** fabrique les hormones qui régulent de nombreuses fonctions de l'organisme : nutrition, croissance, reproduction...*

Une association engagée

En France, l'**AFM-Téléthon**, une association de malades et de parents de malades, soutient la recherche dans la maladie de Steinert et accompagne les familles concernées par cette maladie.

- Le **Groupe d'intérêt Steinert DM1-DM2** réunit des personnes concernées par les dystrophies myotoniques de type 1 et de type 2 et joue un rôle important de soutien et d'entraide, mais aussi de recueil des connaissances sur ces pathologies.
- Les **Délégations** sont des équipes départementales de bénévoles concernés par l'une ou l'autre des maladies neuromusculaires. Elles assurent une proximité et un lien auprès des familles, défendent les droits des malades, participent à la diffusion d'information sur les maladies neuromusculaires et les actions menées par l'AFM-Téléthon dans les domaines de la recherche et de l'aide aux familles.
- Les professionnels des **Services Régionaux**, les Référents du parcours de santé, vous aident à trouver et mettre en œuvre, avec vous, des réponses à vos préoccupations (suivi médical, aide humaine, intégration scolaire, emploi...) et vous accompagnent dans vos démarches (recherche de consultations spécialisées de proximité, constitution de dossiers, recherche d'établissements, acquisition de matériels, demande de financements...).

Leurs coordonnées sont disponibles
- auprès de l'**Accueil Familles AFM-Téléthon**, un accueil téléphonique à votre écoute, qui peut vous orienter vers les interlocuteurs les plus à même de vous répondre : ☏ 0 800 35 36 37 (N° Vert)
- sur le site internet de l'AFM-Téléthon :

WEB www.afm-telethon.fr > Maladies > Nos services de proximité

- La maladie de Steinert est une maladie génétique héréditaire. Sa transmission se fait par les *gènes*, sur un mode « *autosomique dominant* ». Si l'un des parents est atteint par la maladie, cela signifie qu'à chaque grossesse, l'enfant (fille ou garçon) a un risque sur deux d'en être atteint. Si l'enfant n'hérite pas de la maladie, il n'y aura plus de transmission de la maladie dans cette branche de la famille.

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

▪ La maladie de Steinert est caractérisée par un phénomène dit « d'anticipation » : l'apparition des symptômes est souvent de plus en plus précoce à chaque génération, accompagnée d'une augmentation de leur gravité.

Il existe différentes formes de la maladie de Steinert

Les médecins distinguent quatre formes cliniques de la maladie dont l'âge d'apparition et la gravité des symptômes diffèrent.

Forme à déclaration tardive

Chez ces personnes, les symptômes sont qualifiés de modérés et se manifestent vers l'âge mûr. Ces personnes ne présentent que quelques signes (calvitie, *cataracte*, déficit musculaire minime ou absent).
Pour cette raison, cette forme est généralement diagnostiquée par le biais d'un membre de la famille plus gravement atteint.

Forme de l'adulte

Il s'agit de la forme la plus répandue chez les personnes atteintes de cette maladie.
Les premiers symptômes apparaissent vers 20-25 ans. Leur évolution est généralement lente. Le diagnostic est la plupart du temps posé plus tard, avec l'aggravation des symptômes. Cette forme clinique est associée à une fatigue importante, des sensations de raideur musculaire liées à la myotonie, une somnolence en journée, et parfois des *troubles cognitifs* (troubles de l'attention, raisonnement et compréhension des situations sociales…), une anxiété et/ou des comportements dépressifs.

Forme à début dans l'enfance

Apparaissant dans l'enfance, cette forme clinique est caractérisée, outre l'atteinte musculaire (pas toujours au premier plan), par des difficultés d'apprentissage, un retard scolaire, des problèmes d'intégration sociale (atteintes cognitive et comportementale, difficultés relationnelles…).

Forme congénitale

Elle se manifeste dès la naissance. Il s'agit de la forme la plus grave.
Contrairement aux autres formes qui sont transmises par le père ou la mère, celle-ci se transmet presque uniquement par la mère. Le nouveau-né présente une importante *hypotonie* (bébé « mou »), une détresse respiratoire, des difficultés transitoires à avaler et à téter, nécessitant souvent une hospitalisation en service de néonatologie. Passé cette période, les capacités musculaires et respiratoires de l'enfant s'améliorent, même si le développement psychomoteur (acquisition de la marche, du langage…) est souvent retardé. Les difficultés cognitives sont souvent présentes ; en grandissant, les enfants rencontrent souvent des difficultés d'apprentissages et d'intégration sociale. L'évolution se fait habituellement vers la forme de l'adulte sur le plan musculaire souvent associée à des difficultés cognitives du fait des difficultés d'apprentissages dans l'enfance.

*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 entrainant des retards de développement psychomoteur. Lorsqu'ils apparaissent pendant l'enfance ou à l'âge adulte, ils entrainent des difficultés scolaires et/ou professionnelles.*
➤➤ Bilan neuropsychologique et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

En savoir plus sur le diagnostic et la prise en charge de la maladie de Steinert
➤➤ Zoom sur… la maladie de Steinert, AFM-Téléthon.
➤➤ Maladie de Steinert, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

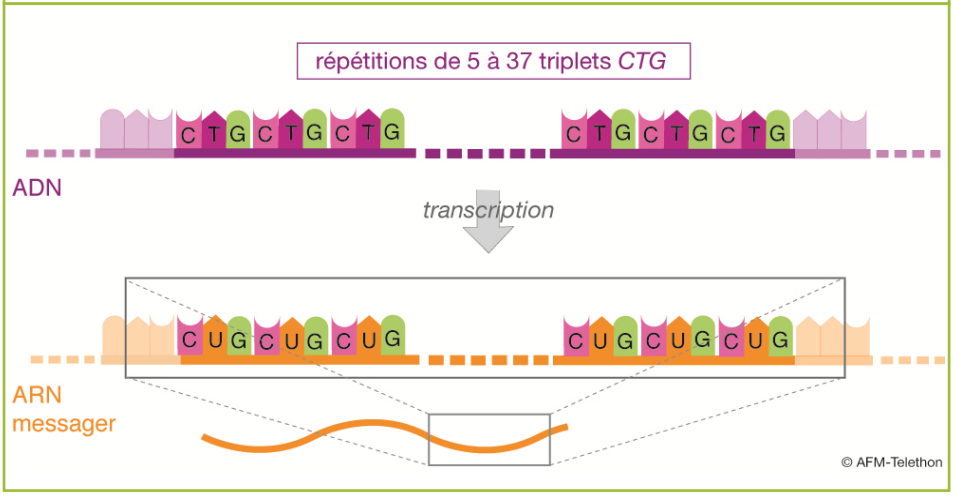
À quoi la maladie de Steinert est-elle due?

La maladie de Steinert est une *maladie* d'origine *génétique*. Elle est due à une anomalie génétique identifiée en 1992 et située sur le *chromosome* 19. Il s'agit d'une répétition anormale d'une petite séquence d'ADN (triplet de *nucléotides* *CTG*) au niveau du **gène *DMPK*** (pour *dystrophia myotonica protein kinase*), un peu comme si l'ADN bégayait. Cette répétition anormale perturbe le fonctionnement de la cellule.
La maladie de Steinert fait partie des *maladies* dites *à triplets* comme la chorée de Huntington, la maladie de Kennedy, la dystrophie musculaire oculopharyngée ou la maladie de Friedreich par exemple.

Une répétition de triplets instable

Le *gène* *DMPK* contient, à l'une de ses extrémités, une petite séquence d'ADN (de trois *nucléotides* ou triplet *CTG*) qui, à l'état normal, est répétée entre 5 et 37 fois selon les personnes. Compris dans cet intervalle, le nombre de répétitions de triplets *CTG* ne provoque pas de maladie.
Lorsque le nombre de répétitions de triplets *CTG* augmente et dépasse 50 répétitions, le fonctionnement de la cellule est perturbé et la maladie peut apparaître.

***Répétition de triplets* CTG *dans le gène* DMPK.**
Le nombre de répétitions du triplet CTG *dans le gène* DMPK *est habituellement de 5 à 37 fois. Situé dans cet intervalle, le nombre de répétitions* CTG *n'entraine de pas perturbation cellulaire.*



- Dans la maladie de Steinert, le **nombre de répétitions de *CTG*** varie de 50 à plusieurs milliers de triplets. Les chercheurs parlent « d'amplification des répétitions » ou « d'expansion de triplets ».
De façon générale, plus le nombre de répétitions *CTG* est élevé, plus les manifestations de la maladie sont sévères et précoces. La corrélation entre ces paramètres n'est toutefois pas parfaite. Par exemple, aucune corrélation n'a été retrouvée entre le nombre des répétitions *CTG* et l'atteinte cérébrale.
- Lorsque le nombre de répétitions est supérieur à 100, cette **séquence d'ADN** devient très **instable**, favorisant l'augmentation du nombre de ces répétitions *CTG* dans les cellules au cours du temps. Plus le nombre de répétitions de triplets *CTG* est élevé (plus l'expansion est grande) et plus la tendance à l'augmentation (instabilité) est importante.

*Les **maladies 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, elle nous est transmise par nos parents et nous la transmettons à nos enfants. 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.*

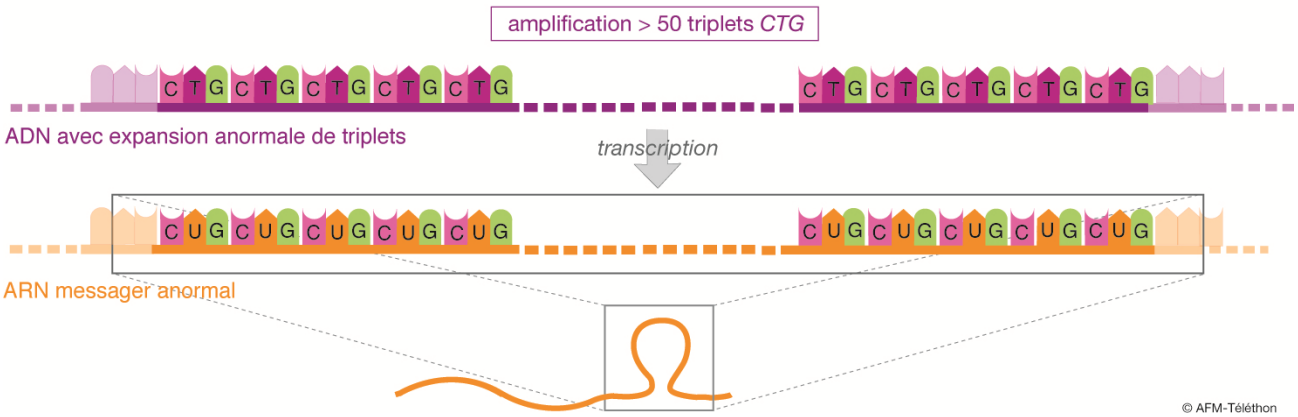
*Un **nucléotide** est l'unité de base de la molécule d'ADN et est de 4 sortes différentes (A, T, G, C). À chaque combinaison de 3 nucléotides (triplet ou trinucléotide) sur le gène correspond un acide aminé dans la protéine.*

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

*Les **maladies à triplets** sont des maladies génétiques dues à l'augmentation importante du nombre de répétitions d'une petite séquence d'ADN, composée de 3 nucléotides (triplet ou trinucléotide). A chaque groupe de 3 nucléotides (triplet) sur un gène correspond un acide aminé dans la protéine codée par le gène. Par exemple, lorsque le triplet CAG, qui code l'acide aminé glutamine est répété un grand nombre de fois, la protéine mutée va comporter une longue chaîne de glutamine (polyglutamine), qui affecte son activité normale dans la cellule.*
Il existe une dizaine de maladies génétiques à triplets identifiées, dont la chorée de Huntington, la maladie de Kennedy, la dystrophie musculaire oculo-pharyngée, la maladie de Friedreich...
WEB www.orphanet.fr: Maladie de Huntington
WEB www.afm-telethon.fr/maladie-kennedy-903
WEB www.afm-telethon.fr/dystrophie-musculaire-oculopharyngee-1920
WEB www.orphanet.fr: Ataxie de Friedreich

Expansion de triplets CTG et formation de boucles anormale sur l'ARN-DMPK dans la dystrophie myotonique de Steinert

À chaque groupe de 3 nucléotides CTG *sur le gène correspondent 3 nucléotides* CUG *sur l'ARN messager. Lorsque le triplet* CUG *est répété un trop grand nombre de fois, l'ARN messager comporte une longue chaîne* CUG *(boucle orange en bas) qui affecte l'activité de la cellule et provoque les signes de la maladie de Steinert.*



Quand le nombre de répétitions *CTG* est proche de 50, faut-il être surveillé régulièrement ?

- Le seuil de 50 répétitions est approximatif. Si les symptômes sont inexistants, il est peu probable que ce nombre évolue de manière significative et qu'on soit un jour malade.
- Pour en savoir plus sur votre situation, parlez-en avec votre médecin ou contactez le Centre de référence « Maladies neuromusculaires » le plus proche de chez vous dont les coordonnées sont disponibles :

- auprès de l'Accueil Familles AFM-Téléthon : ☏ 01 69 47 11 78
- sur le site internet de l'AFM-Téléthon :

WEB www.afm-telethon.fr/services-proximite-aux-malades

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

Un nombre de répétitions variable d'une personne à l'autre...

Cette augmentation du nombre de triplets *CTG* se produit le plus souvent lors de la formation des cellules sexuelles (ovules, spermatozoïdes), ce qui explique que le nombre de répétitions peut augmenter d'une génération à l'autre (phénomène d'anticipation), avec pour conséquence des manifestations de la maladie plus sévères de génération en génération.
Le nombre de répétitions *CTG* varie donc d'un individu à l'autre, y compris parmi les membres d'une même famille.

... et d'un organe à l'autre

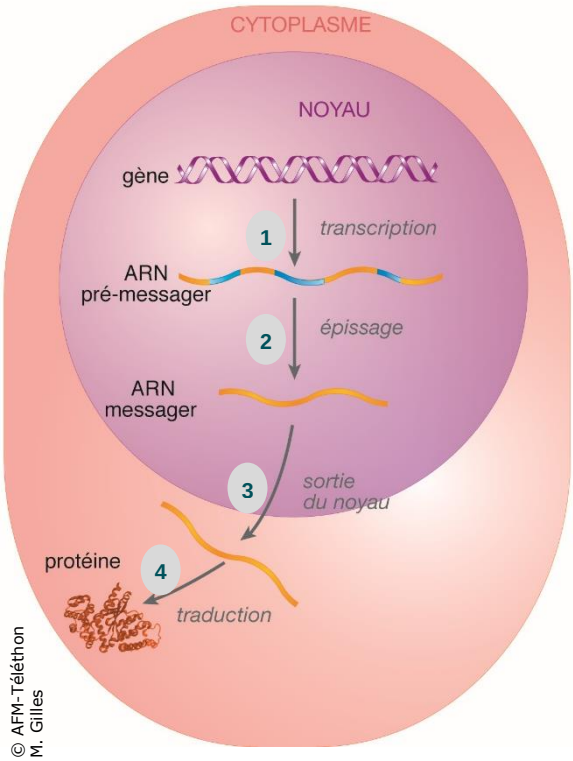
Ces modifications peuvent également se produire au cours de la vie, dans les cellules de différents organes (par exemple les muscles, le cerveau ou les yeux) chez un même individu. Le nombre de répétitions chez une personne atteinte de maladie de Steinert peut ainsi être différent d'un organe à l'autre et même varier au cours de la vie.

Une accumulation toxique de l'ARN messager

Le *gène DMPK* code la *protéine* DMPK (pour *dystrophia myotonica protein kinase*). Pour produire cette protéine DMPK, la cellule doit d'abord fabriquer dans le noyau, une « copie » du gène *DMPK* appelé *ARN messager.* C'est le processus dit de « transcription ».

Puis, cet ARN messager subit une étape de « maturation » (épissage) avant de sortir du noyau de la cellule pour servir de guide à la fabrication de la protéine DMPK.

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 messager utilisable pour la synthèse d'une protéine.*
3. *L'ARN messager 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".

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

▪ Dans la maladie de Steinert**,** lorsque le gène *DMPK* est transcrit en *ARN messager*, l'expansion anormale de répétitions *CTG* qu'il comporte se retrouve aussi recopiée dans l'ARN messager *DMPK*. L'**ARN produit**, trop long et formant sans doute des boucles anormales au niveau des répétitions, **ne peut pas sortir du noyau** et permettre la synthèse de la protéine DMPK. Les molécules d'ARN messager *DMPK* anormal s'accumulent dans le noyau et forment des **agrégats** avec certaines protéines du noyau qui se retrouvent piégées.

Pourquoi parle-t-on tantôt de triplets *CTG* et tantôt de triplets *CUG* ?

▪ Les triplets *CTG* correspondent à une séquence répétée d'ADN située à une extrémité du gène *DMPK* (sur le chromosome 19).

▪ Pour que la protéine DMPK soit produite, le gène *DMPK* est transcrit en ARN messager. Les triplets *CTG* sont alors transcrits en triplets *CUG* dans la molécule d'ARN.

Des protéines régulatrices perturbées

Dans le noyau des cellules, il existe des *protéines régulatrices*, qui, en agissant au niveau des *gènes* ou des *ARN messagers*, augmentent ou diminuent la synthèse des protéines : on dit qu'elles régulent l'*expression des gènes*. Ce mécanisme permet de contrôler l'activité des protéines

*Une **protéine régulatrice** accélère ou ralentit l'activité d'autres protéines, ou l'expression des gènes.*

*L'**expression des gènes** 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.*

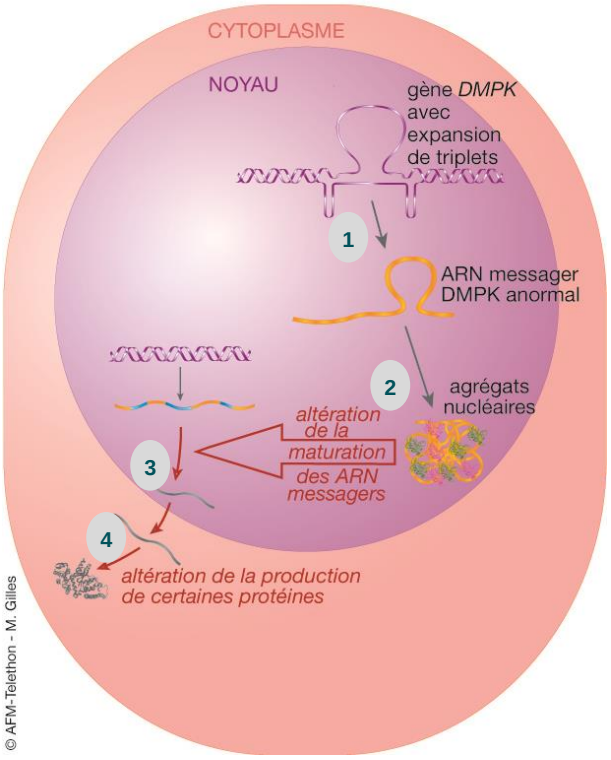
(augmentation ou diminution) et contribue au bon fonctionnement de la cellule.

*Les **myoblastes** sont les cellules précurseurs des cellules musculaires.*

*Un **canal ionique** est une protéine intégrée la membrane d'une cellule et qui permet, en réponse à un signal, à certaines molécules, des ions (sodium, potassium, calcium, chlore) d'entrer ou de sortir de la cellule. Ces canaux ont un rôle très important dans l'activité des cellules "excitables" comme les cellules nerveuses ou musculaires.*

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

Une accumulation toxique d'ARN messager dans la maladie de Steinert



1. L'expansion de triplet CTG est transcrite en triplet CUG dans l'ARN messager DMPK formant un ARN messager anormal.
2. Les ARN messagers DMPK anormaux ont tendance à se lier à des protéines contenues dans le noyau et à former des agrégats (les foci). Cette liaison empêche ces protéines nucléaires de jouer leur rôle.
3. Certaines protéines régulatrices sont augmentées, d'autres sont diminuées, ce qui modifie la maturation de nombreux ARN messagers de la cellule (différents de l'ARN messager DMPK).
4. Cela perturbe la synthèse de plusieurs protéines de la cellule.

▪ Dans la maladie de Steinert, les **protéines régulatrices MBNL** (*Muscleblind-like)* se retrouvent emprisonnées (séquestrées) dans les agrégats formés par les ARN *DMPK* anormaux. L'emprisonnement des protéines MBNL perturbe la maturation de certains ARN messagers et donc la production des protéines correspondantes.
▪ Le fonctionnement d'une autre protéine régulatrice, appelée **protéine CUGBP1** (*CUG binding protein*) ou encore CELF1, est également perturbé dans la maladie de Steinert. Au lieu d'être emprisonnée comme les protéines MBNL, la protéine CUGBP1 est surexprimée, c'est-à-dire qu'elle est anormalement activée, entrainant des anomalies dans la régulation de certains ARN. Sa surexpression empêcherait la différenciation des *myoblastes* en fibres musculaires.

*La **dystrophine** est une protéine localisée sous la membrane cellulaire de la fibre musculaire. Elle permet de stabiliser la membrane lors de la contraction musculaire. C'est un élément-clé du complexe reliant l'extérieur et l'intérieur de la fibre musculaire.*
L'absence totale ou partielle en dystrophine entraine la survenue de dystrophies musculaires de Duchenne ou de Becker.
*Comme pour d'autres protéines, il existe plusieurs formes de dystrophine : la **forme embryonnaire,** présente pendant le développement embryonnaire lorsque les muscles se forment, est remplacée progressivement par une **forme dite adulte** au cours du développement.*

Différentes atteintes de la maladie de Steinert pourraient être expliquées par une production perturbée de certaines protéines comme :
- l'amphiphysine 2 (ou BIN1), une protéine du *muscle squelettique*, qui joue un rôle dans le développement musculaire et le bon fonctionnement du muscle squelettique ;
- la *dystrophine*, une protéine de structure « consolidant » la membrane des fibres musculaires, qui est retrouvée de façon anormale dans sa forme embryonnaire dans la DM1, ce qui contribuerait à l'affaiblissement progressif des muscles des personnes touchées par la maladie 🕮 ;
- le *canal ionique* chlore CCL1, dont le fonctionnement perturbé dans la maladie de Steinert pourrait expliquer la myotonie ;

🕮 Rau F *et al.* Abnormal splicing switch of DMD's penultimate exon compromises muscle fibre maintenance in myotonic dystrophy. *Nat Commun.* 28;6:7205 (Mai 2015).

- la troponine cardiaque, qui est impliquée dans la contraction du muscle cardiaque (myocarde) ;
- un canal ionique sodium cardiaque (codé par le gène *SCN5A*) dont la perturbation pourrait jouer un rôle dans l'apparition de *troubles de conduction* et des *troubles du rythme cardiaque* dans la dystrophie myotonique de type 1 📖 ;
- la protéine tau, une protéine qui stabilise le *cytosquelette* des neurones et dont l'accumulation dans le cerveau est connue pour être toxique dans la maladie d'Alzheimer ;
- le *transporteur du glutamate GLT1* qui est produit en moindre quantité dans la DM1 et qui serait impliqué dans l'atteinte cérébrale 📖.
- le *récepteur* de l'*insuline*, impliqué dans l'utilisation du sucre (glucose) par les cellules et dans la protection contre le diabète.

*Le **transporteur du glutamate GLT1** est situé dans la membrane des cellules gliales, des cellules du système nerveux qui entourent et protègent les neurones.*
Lors de la transmission synaptique entre deux neurones, le premier neurone (ou neurone pré-synaptique) libère dans l'espace entre les 2 neurones, la fente synaptique, un neurotransmetteur comme le glutamate, qui va aller se fixer sur un récepteur spécifique présent à la membrane du deuxième neurone (ou neurone post-synaptique). Les cellules gliales re-capturent alors ce qui reste de glutamate présent dans la fente synaptique grâce au transporteur de glutamate glial GLT1.

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

📖 Freyermuth F *et al.* Splicing misregulation of SCN5A contributes to cardiac-conduction delay and heart arrhythmia in myotonic dystrophy.
Nat Commun. 11;7:11067 (Avril 2016).
📖 Sicot G *et al.* Downregulation of the Glial GLT1 Glutamate Transporter and Purkinje Cell Dysfunction in a Mouse Model of Myotonic Dystrophy.
Cell Rep. 19(13):2718-2729 (Juin 2017).

Des outils pour la recherche

Afin de mieux comprendre la maladie de Steinert ou dystrophie myotonique de type 1 (DM1) et de proposer, à terme, des traitements efficaces, les équipes de recherche ont développé différents outils :
- des *modèles cellulaires* et des *modèles animaux* reproduisant les anomalies génétiques et les signes cliniques de la maladie,
- des bases de données permettant de connaître l'*histoire naturelle* de la maladie et de faciliter le recrutement de patients dans les essais cliniques.
- des *marqueurs biologiques* pour caractériser l'évolution de la maladie.

Des modèles cellulaires

Un modèle cellulaire permet d'étudier les mécanismes biologiques d'une maladie à partir de cellules cultivés en laboratoire et qui reproduisent les caractéristiques de cette maladie. Elles peuvent aussi servir à tester les effets d'un traitement potentiel.

▪ Dans la maladie de Steinert, les *modèles cellulaires* utilisés sont développés soit à partir de cellules provenant des malades eux-mêmes, soit en modifiant des cellules saines pour les "transformer" en cellules de type DM1. Ils permettent aux chercheurs d'étudier plus en détail les répétitions de triplets *CTG*, leur instabilité au cours de la différenciation des cellules et leurs conséquences sur la cellule et d'identifier de potentiels candidats-médicaments.

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

*Les **cellules souches** possèdent à la fois la capacité de se multiplier à l'identique pour produire de nouvelles cellules souches (auto-renouvellement) et celle de donner naissance, dans des conditions déterminées, à des cellules différenciées (cellules sanguines, cellules du foie, cellules musculaires...).*
WEB www.inserm.fr > Immunologie, inflammation, infectiologie et microbiologie > Dossiers d'information > Cellules souches embryonnaires humaines

▪ Plusieurs chercheurs, comme ceux de l'Institut des cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques (*I-Stem*), travaillent sur des cellules musculaires, cardiaques ou nerveuses développées à partir de *cellules souches* embryonnaires humaines porteuses d'une anomalie génétique à l'origine de la maladie de Steinert.📖 📖.

▪ Des cellules musculaires primaires provenant de *biopsies musculaires* de patients atteints de DM1 représente un bon outil pour les scientifiques mais ces cellules sont présentes en petite quantité et ont une capacité limitée à se multiplier. C'est pourquoi une équipe de l'Institut de Myologie (Paris) a mis au point récemment des lignées de cellules musculaires humaines atteintes de DM1 « immortalisées » c'est-à-dire qui peuvent se diviser de façon illimitée 📖.

Des modèles animaux

Un modèle animal est un animal qui reproduit les caractéristiques de la maladie (à la fois sur le plan génétique et sur le plan clinique) permettant l'étude des mécanismes de la maladie ou l'essai de traitements.

▪ Dans la maladie de Steinert, des *modèles animaux* ont été mis au point chez des rongeurs (souris), des insectes (drosophile) et des poissons (*poisson-zèbre*) pour ne citer que les plus fréquemment étudiés.

▪ L'équipe de Geneviève Gourdon (Institut Imagine, Paris) a été la première à mettre au point un **modèle de souris** appelé « souris DMSXL », présentant plus de 1000 répétitions de triplets *CUG* dans différents tissus

📖 Marteyn A *et al.* Mutant human embryonic stem cells reveal neurite and synapse formation defects in type 1 myotonic dystrophy. *Cell Stem Cell.* 8;8(4):434-44 (Avril 2011).
📖 Ueki J *et al.* Myotonic dystrophy type 1 patient-derived iPSCs for the investigation of CTG repeat instability. *SciRep.* 7:42522 (Février 2017).
📖 Arandel L *et al.* Immortalized human myotonic dystrophy muscle cell lines to assess therapeutic compounds. *Dis Model Mech.* 10(4):487-497 (Avril 2017).

de l'organisme. Ce modèle reproduit les complications respiratoires ainsi que les dysfonctionnements du *système nerveux central* et de la fonction motrice de la maladie humaine 🕮 🕮.

▪ Un autre modèle de souris de type DM1, appelé souris HSA^{LR}, a été développé par une équipe américaine. Ces souris présentent 250 répétitions *CUG* dans les muscles ainsi que les anomalies musculaires de la maladie humaine 🕮.

▪ Plus récemment, de nouveaux modèles de souris ont vu le jour, afin de mieux reproduire les manifestations de la maladie.

L'expression de l'anomalie génétique peut désormais être déclenchée (induite) à n'importe quel âge de la souris, permettant de mimer et d'étudier les différentes formes cliniques de la maladie de Steinert.

Des modèles animaux présentant des anomalies des gènes codant les protéines MBNL ou CUGBP1 ont permis de mieux comprendre le rôle de ces protéines dans la maladie 🕮.

Des bases de données

Les *bases de données de patients* sont des recueils centralisés de données médicales concernant des personnes atteintes par une même maladie.

Le développement de ces bases de données permet d'effectuer un recensement (exhaustif en cas de *registre)* des personnes atteintes de dystrophie myotonique de type 1, de préciser l'*histoire naturelle* de la maladie, d'améliorer la prise en charge des patients et de leur proposer une participation à des essais cliniques.

Dans la dystrophie myotonique de type 1, l'analyse des données recueillies dans certaines bases de données a permis de mettre en évidence des différences de gravité et d'évolution des symptômes entre les hommes et les femmes ou encore de porposer une nouvelle classification en 5 formes de dystrophie myotonique de type 1 selon l'âge d'apparition des symptômes.

DM-Scope

L'observatoire français des dystrophies myotoniques, DM-Scope, est une base de données nationale sur les dystrophies myotoniques (maladie de Steinert et *dystrophie myotonique de type 2*) pilotée par Guillaume Bassez (Hôpital Henri-Mondor, à Créteil) et soutenue financièrement par l'AFM-Téléthon.

▪ DM-Scope recense à l'heure actuelle les données de 2 914 personnes (adultes et enfants) atteintes de dystrophies myotoniques, issus de 54 centres répartis sur tout le territoire, ce qui en fait la plus grande base de données mondiale sur cette maladie. Elle regroupe les données d'environ 80 % des patients français atteints de dystrophie myotonique.

*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.*

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

*La **dystrophie myotonique de type 2** est une maladie génétique rare due à une anomalie génétique située dans le gène* ZNF9*, localisé sur le chromosome 3. Elle touche préférentiellement les muscles qui diminuent de volume (atrophie musculaire), s'affaiblissent (dystrophie) et se relâchent difficilement après un mouvement (myotonie). C'est une maladie à transmission autosomique dominante, cliniquement très proche de la maladie de Steinert. C'est aussi une maladie multisystémique.*
WEB www.afm-telethon.fr > Maladies > Dystrophie myotonique de type 2

🕮 Huguet A *et al.* Molecular, physiological, and motor performance defects in DMSXL mice carrying >1,000 CTG repeats from the human DM1 locus. *PLoS Genet.* 8(11) (Novembre 2012).

🕮 Hernández-Hernández O *et al.* Myotonic dystrophy CTG expansion affects synaptic vesicle proteins, neurotransmission and mouse behaviour. *Brain.* 136(Pt 3):957-70 (Mars 2013).

🕮 Mankodi A *et al.* Myotonic dystrophy in transgenic mice expressing an expanded CUG repeat. *Science.* 289(5485):1769-73 (Septembre 2000).

🕮 Chou CC, *et al.* Optical Mapping Approaches on Muscleblind-Like Compound Knockout Mice for Understanding Mechanistic Insights Into Ventricular Arrhythmias in Myotonic Dystrophy. *J Am Heart Assoc.* 6(4) (Avril 2017).

Observatoire français des dystrophies myotoniques DM-Scope Étudier l'histoire naturelle, améliorer la prise en charge, promouvoir la recherche clinique et le développement de nouvelles thérapies. (soutenue par l'AFM-Téléthon)		
Statut	**Pays**	**Date de création**
Recrutement en cours	France	2008
*En avril 2018, **2914 personnes** atteintes de dystrophie myotonique (dont près de 2700 de type 1).*		

La base de données pédiatrique de DM-Scope

Les connaissances sur la population pédiatrique atteinte de maladie de Steinert étant limitées, une étude coordonnée par Emmanuelle Lagrue (neuropédiatre à l'hôpital de Tours), vise à mieux caractériser les signes cliniques des enfants atteints de dystrophie myotonique de type 1.

- Les enfants sont recrutés à partir de l'Observatoire DM-Scope. L'étude comprend 318 enfants suivis par 24 centres de référence des maladies neuromusculaires.

Étude de la population pédiatrique de DM-Scope Améliorer les connaissances de la maladie chez les enfants atteints de maladie de Steinert (soutenue par l'AFM-Téléthon)		
Statut	**Pays**	**Date de création**
Recrutement en cours	France	2014
*En avril 2017, **318 enfants** atteints de maladie de Steinert ont été inclus dans cette étude.*		

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

Base de données québécoise

Il existe également une base de données québécoise dédiée à la maladie de Steinert, développée au Centre Hospitalier de Québec, sous la responsabilité de Jack Puymirat, avec le soutien de l'AFM-Téléthon.

Base de données Q-DMR Mieux comprendre la dystrophie myotonique de type 1 et ses manifestations, faciliter la participation des patients aux projets de recherche et aux essais cliniques (soutenue par l'AFM-Téléthon)		
Statut	**Pays**	**Date de création**
Recrutement en cours	Québec	2005
*En avril 2018, **1410 personnes** ont été incluses dans la base de données.*		

Projet I-DM-Scope

Un consortium franco-québécois 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 depuis juillet 2016, il regroupe

l'Observatoire DM-Scope, la base de données québécoise et la base de données de la région du Saguenay (Canada). Un premier travail a été réalisé pour que les données issues de ces 3 bases de données soient du même ordre.

Base de données américaine

Une base de données américaine créée par l'Université de Rochester, collecte les données de personnes atteintes de dystrophie myotonique (DM). En septembre 2018, cette base de données recensait les données de 1244 personnes atteintes de DM1.

Base de données américaine des dystrophies myotoniques Mettre en contact les personnes atteintes de dystrophies myotoniques avec les équipes de recherche, collecter les caractéristiques génétiques et démographiques des patients pour mieux comprendre ces maladies (Promoteur : *University of Rochester*)		
Statut	**Pays**	**Date de création**
Recrutement en cours	États-Unis	2000
*En septembre 2018, **1244 personnes atteintes de DM1** ont été incluses dans la base de données.*		

Base de données britannique

Une base de données britannique a été développée à l'initiative de l'Université de Newcastle. Elle collecte les données de personnes atteintes de la maladie de Steinert.

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

Base de données britannique sur la maladie de Steinert Recueillir les données cliniques des patients adultes et pédiatriques atteints de dystrophie myotonique de type 1		
Statut	**Pays**	**Date de création**
Recrutement en cours	Royaume-Uni	2012
*En novembre 2018, **794 personnes atteintes de dystrophie myotonique** ont été incluses dans la base de données.*		

Des marqueurs biologiques

Les *marqueurs biologiques* (ou biomarqueurs), sont des données biologiques mesurables ou détectables chez une personne et utilisables pour suivre ou évaluer un processus biologique normal ou pathologique (pression sanguine, rythme cardiaque, taux d'une protéine dans le sang...). Leur utilisation est indispensable dans le développement des médicaments et permet de mesurer objectivement les effets d'un traitement potentiel sur l'organisme lors d'un *essai clinique*.

Lors d'un essai clinique, qui peut durer de quelques semaines à quelques mois, voire parfois, plusieurs années, il n'est pas toujours possible de mettre en évidence une différence d'évolution avec ou sans le traitement étudié lorsqu'on utilise les examens médicaux du suivi habituel des patients atteints de maladie de Steinert (bilans fonctionnel, respiratoire, cardiaque...).

L'utilisation de *biomarqueurs* plus sensibles permettrait de détecter plus précocement un effet (ou l'absence d'effet) d'un traitement à l'étude. Cela pourrait raccourcir la durée des essais cliniques et rendrait leurs conclusions plus claires.

Plusieurs études sont en cours pour identifier et valider des marqueurs biologiques utilisables lors des essais chez des personnes atteintes de dystrophie myotonique de type 1.

- Les protocoles de certaines études d'histoire naturelle et de certains essais cliniques actuellement en cours ont intégré dans leurs objectifs la recherche de marqueurs biologiques pertinents.

- Plusieurs *microARN,* les **miARN-1, miARN-133a, miARN-133b et miARN-206**, dont l'expression est corrélée à l'évolution de la fonte (atrophie) et de la faiblesse musculaires ont été mis en évidence dans la DM1. Ils pourront être utilisés comme biomarqueurs pour suivre l'évolution de la maladie ou l'efficacité d'un traitement 🕮 🕮.
- En 2016, une équipe canadienne, soutenue par l'AFM-Téléthon, a montré que la protéine **staufen1** est un modificateur de la maladie de Steinert. Staufen1 est une protéine de liaison à l'ARN, impliquée dans le transport et la localisation des *ARN messagers*, l'assemblage des granules de stress… Son expression augmente dans le muscle squelettique de souris modèles de DM1 et celui de personnes atteintes de maladie de Steinert 🕮.

*Les **micro-ARN** (miARN) sont des petits ARN produits par la cellule qui ne sont pas traduits en protéine. Leur rôle est de réguler l'expression de gènes en bloquant la traduction de l'ARN messager de ces derniers en protéine. L'expression de ces miARN varie en fonction des situations. Dans les maladies neuromusculaires, certains miARN sont exprimés et pas d'autres, et la combinaison des miARN exprimés est différente d'une maladie neuromusculaire à l'autre et spécifique de chacune.*

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

🕮 Koutsoulidou A *et al.* Elevated Muscle-Specific miRNAs in Serum of Myotonic Dystrophy Patients Relate to Muscle Disease Progress. *PLoS One.* 10(4):e0125341 (Avril 2015).

🕮 Perfetti A *et al.* Validation of plasma microRNAs as biomarkers for myotonic dystrophy type 1. *SciRep.* 6:38174 (Décembre 2016).

🕮 Bondy-Chorney E *et al.* Staufen1 Regulates Multiple Alternative Splicing Events either Positively or Negatively in DM1 Indicating Its Role as a Disease Modifier. *PLoS Genet.* 12(1):e1005827 (Janvier 2016).

Mieux connaître et décrire la maladie de Steinert

Pour mieux décrire les signes cliniques de la maladie de Steinert ou dystrophie myotonique de type 1 (DM1) et leurs conséquences, les spécialistes disposent d'outils d'évaluation clinique. Ils mettent également en place des études de l'histoire naturelle de la maladie afin de décrire les différentes manifestations de la maladie et leur évolution au cours du temps en l'absence de traitement. Ils surveillent également les différentes atteintes (cardiaques, du membre supérieur, cutanée…) observées dans la maladie de Steinert.

Des outils d'évaluation clinique

Dans la maladie de Steinert (dystrophie myotonique de type 1), la grande variabilité des signes cliniques (au niveau des muscles mais aussi des autres organes) rend difficile la mise en place d'outils d'évaluation. Les spécialistes travaillent à améliorer ce type d'outils pour les rendre plus fiables, plus reproductibles.
Certains outils ont été mis au point afin de permettre aux patients eux-mêmes de recueillir les données (auto-évaluation, auto-questionnaire…).

L'échelle d'auto-évaluation MDHI

L'échelle d'auto-évaluation appelée MDHI (pour *Myotonic Dystrophy Health Index)* permet d'explorer un champ très large de déficiences, préoccupations et ressentis du patient et de ses proches.

- Une étude réalisée auprès de 70 personnes atteintes de maladie de Steinert a montré que l'échelle d'auto-évalutaion MDHI est corrélée aux différents paramètres cliniques comme la force musculaire, la *myotonie*, la respiration… et pourrait servir de critère d'évaluation dans des essais cliniques à venir 🕮. Elle a été récemment traduite en français 🕮.

Activités de la vie quotidienne et fonction du membre supérieur

Le LIFE-H (pour *Assessments of Life Habits*) est un questionnaire qui permet d'évaluer les actes de la vie courante, notamment la capacité à réaliser les tâches domestiques.

- Deux cents adultes atteints de maladie de Steinert, âgés en moyenne de 47 ans, ont répondu au questionnaire LIFE-H et ont passé une évaluation du membre supérieur (mesures de force de préhension manuelle, mesure de force de la pince pouce-index, mesure de dextérité fine, grossière…). Le rapprochement des données recueillies a permis de préciser les valeurs seuil des différents tests cliniques pour lesquelles la réalisation des tâches domestiques devient difficile.

Ces résultats représentent un outil pratique pour les équipes de médecine de rééducation et de réhabilitation fonctionnelle qui, au vu des résultats des tests cliniques, peuvent mettre en œuvre de mesures de rééducation avant que la gêne à la réalisation des tâches domestiques ne soit installée 🕮.

L'histoire naturelle de la maladie

Les études d'*histoire naturelle* permettent de mieux décrire l'évolution d'une maladie au cours du temps. C'est un pré-requis important avant la mise en place d'essais cliniques.

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

🕮 Heatwole C *et al.* Myotonic dystrophy health index: Correlations with clinical tests and patient function. *Muscle Nerve.* 53(2):183-90 (Février 2016).
🕮 Gagnon C *et al.* French translation and cross-cultural adaptation of The Myotonic Dystrophy Health Index. *Muscle Nerve.* (Octobre0 2017).
🕮 Raymond K *et al.* Assessing upper extremity capacity as a potential indicator of needs related to household activities for rehabilitation services in people with myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord.* 25(6):522-9 (Juin 2015).

Vers une classification clinique de la maladie de Steinert en 5 formes ?

Sans qu'il y ait de consensus formel, on distingue jusqu'à présent différentes présentations cliniques selon la sévérité de la maladie (modérée, classique ou sévère) et selon l'âge de début d'apparition de la maladie (congénitale, à début dans l'enfance, adulte ou à déclaration tardive).
L'analyse des données de 2167 adultes atteints de DM1 recueillies dans l'Observatoire français des dystrophies myotoniques, DM-Scope, a permis de confirmer l'intérêt tant pour le suivi clinique que pour la mise en place d'essais cliniques, d'une classification de la DM1 en 5 formes en fonction de l'âge de début d'apparition de la maladie :
- 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),
- après 40 ans (forme d'apparition tardive) 🕮.

Des différences de sévérité entre hommes et femmes

▪ Une analyse des données recueillies dans l'Observatoire DM-Scope concernant 1409 adultes atteints de maladie de Steinert de plus de 18 ans a mis en évidence l'existence de différences dans les manifestations et le retentissement psycho-social de la maladie entre les hommes et les femmes.
Dans cette population, les hommes présentent plus fréquemment un déficit moteur sévère et une myotonie marquée, un niveau d'étude plus bas et une moins bonne intégration sociale. Les femmes sont plus sujettes à développer une *cataracte* précoce, des troubles de la déglutition, des perturbations *thyroïdiennes* et/ou une obésité 🕮.
▪ Une étude des données de 556 personnes atteintes de DM1 collectées dans la base de données britannique entre mai 2012 et juillet 2016 a mis en évidence que les deux symptômes les plus fréquents chez ces patients sont la fatigue (pour 79% des patients) et la myotonie (pour 78% des patients). Les hommes présentaient plus fréquemment que les femmes une myotonie sévère, des problèmes de mobilité, des anomalies cardiaques et une ventilation non invasive tandis que les femmes avaient plus souvent une fatigue sévère et une cataracte 🕮.

Le point de vue des parents

Des spécialistes ont interrogé des parents de jeunes patients atteints de maladie de Steinert. Les résultats de l'analyse des 150 questionnaires renvoyés par les familles et portant sur plus de 300 items montrent l'importance, chez ces enfants, des problèmes de communication et de gêne fonctionnelle des mains 🕮.

Étude Nathis DM1

La détermination de l'histoire naturelle d'une maladie est un prérequis important avant la mise en place d'essais cliniques. Ceci est particulièrement vrai quand la progression de la maladie est variable et assez lente comme dans la maladie de Steinert.

L'étude Nathis DM1 a pour but de décrire l'histoire naturelle de la maladie de Steinert et d'évaluer l'atteinte neuromusculaire de la maladie. Elle a été réalisée à partir des données de 48 adultes atteints de DM1 recueillies dans

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

🕮 De Antonio M *et al.* Unravelling the myotonic dystrophy type 1 clinical spectrum: A systematic registry-based study with implications for disease classification. *Rev Neurol (Paris).* 172(10):572-580. (Septembre 2016).
🕮 Dogan C *et al.* Gender as a Modifying Factor Influencing Myotonic Dystrophy Type 1 Phenotype Severity and Mortality: A Nationwide Multiple Databases Cross-Sectional Observational Study. *PLoS One.* 11(2):e0148264 (Février 2016).
🕮 Wood L *et al.* The UK Myotonic Dystrophy Patient Registry: facilitating and accelerating clinical research. *J Neurol.* 264(5):979-988 (Mai 2017).
🕮 Johnson NE *et al.* Parent-reported multi-national study of the impact of congenital and childhood onset myotonic dystrophy. *Dev Med Child Neurol.* 58(7):698-705 (Juillet 2016).

l'Observatoire DM-Scope et dans la base de données québécoise. Cette étude, dont la durée de suivi est 3 ans, est terminée ; les données sont en cours d'analyse.

Étude MOS-DM1

Le but de cette étude est d'identifier les critères d'évaluation cliniques les plus pertinents pour suivre l'évolution de la maladie chez les personnes atteintes de maladie de Steinert.
Plusieurs paramètres sont évalués : vitesse de marche, capacité à monter les escaliers, à se lever d'une chaise, force musculaire, *myotonie* et perception de sa maladie. Cette étude prévoit également d'identifier des marqueurs biologiques capables de refléter l'évolution de la maladie ainsi que les effets d'éventuels traitements testés dans de futurs *essais cliniques*.

Étude observationnelle multicentrique de la maladie de Steinert (MOS-DM1)
Évaluer la variabilité de mesures cliniques et de marqueurs moléculaires
(Promoteur : *University of Rochester*)

Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée	Début-Fin
Étude terminée, données en cours d'analyse	120 (de 18 à 70 ans)	États-Unis	1 an	Novembre 2013 – Octobre 2017

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

L'atteinte cardiaque

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…). Une meilleure connaissance des troubles cardiaques permettra de mieux les prévenir.

- En 2012, l'équipe de Denis Duboc (hôpital Cochin, Paris) et de Karim Wahbi (Institut de Myologie, Paris) a démontré, grâce au suivi pendant 7 ans en moyenne de 914 personnes atteintes de maladie de Steinert, que la pose de pacemaker chez des personnes atteintes de DM1 présentant des troubles cardiaques diminuait le risque de mort subite 🕮.
- En 2013, cette même équipe a rapporté dans cette population une fréquence élevée d'anomalies cardiaques similaires à celles retrouvées dans le *syndrome de Brugada,* une anomalie électrique du cœur. Cette découverte doit inciter les cardiologues à rechercher ces troubles du rythme afin de mettre en place le traitement adapté le cas échéant (défibrillateur implantable) 🕮.
- Dans une autre étude, elle a comparé les complications du port d'un pacemaker traditionnel à celles d'un défibrillateur cardiaque implantable chez 914 personnes atteintes de DM1. Elle a ainsi mis en évidence une efficacité préventive égale du pacemaker et du défibrillateur implantable, mais une fréquence de complications nettement plus élevée chez les

*Le **syndrome de Brugada** est une anomalie électrique du cœur pouvant entrainer des troubles du rythme ventriculaire avec un risque important de mort subite, dû dans 15 à 25% des cas à une anomalie au niveau du gène SCN5A, qui code une protéine essentielle au bon fonctionnement électrique du cœur. Il se manifeste parfois par des malaises ou des syncopes. Des anomalies à l'électrocardiogramme (ECG) doivent faire suspecter son existence. La pose d'un défibrillateur implantable prévient la survenue des malaises cardiaques graves.*

🕮 Wahbi K *et al.* Electrophysiological study with prophylactic pacing and survival in adults with myotonic dystrophy and conduction system disease. *JAMA.* 307(12):1292-301 (Mars 2012).
🕮 Wahbi K *et al.* Brugada syndrome and abnormal splicing of SCN5A in myotonic dystrophy type 1. *Arch Cardiovasc Dis.* 106(12):635-43 (Décembre 2013).
🕮 Sochala M *et al.* Risk for Complications after Pacemaker or Cardioverter Defibrillator Implantations in Patients with Myotonic Dystrophy Type 1.

personnes porteuses d'un défibrillateur cardiaque implantable (chocs intempestifs plus fréquents, infections...) 🕮.

▪ En 2017, cette équipe a mis en évidence, pour la première fois dans une population de 855 personnes atteintes de DM1, une corrélation entre la taille des répétitions *CTG* et l'atteinte cardiaque dans la DM1 : plus le nombre de répétitions *CTG* est élevé, plus les manifestations cardiaques sont sévères 🕮.

▪ En 2018, elle a mis au point un « score pronostique clinique » qu'elle a validé auprès de 1300 personnes atteintes de DM1 suivis dans quatre centres de référence en France lors d'une étude financée par l'AFM-Téléthon. Calculé à partir de 8 critères différents (âge, présence de diabète, besoin d'une aide pour la marche, fréquence cardiaque, pression artérielle...), cet outil est destiné aux médecins qui suivent des personnes atteintes de DM1 ; il leur permet de prédire l'évolution de la maladie et de mettre en place des mesures de prise en charge adaptées, en particulier sur le plan cardiaque et respiratoire.

Étude STAR

Cette étude vise à élucider s'il existe un lien de cause à effet entre la sévérité des troubles respiratoires du sommeil et les *troubles du rythme cardiaque* chez les personnes atteintes de maladie de Steinert.

Étude des troubles respiratoires du sommeil (STAR)
Évaluer les troubles respiratoires du sommeil et leurs conséquences sur le rythme cardiaque
(Promoteur : *CHU Grenoble*)

Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée	Début-Fin
Recrutement en cours	70 (18 ans et plus)	France	7 jours	Mai 2014-Septembre 2017

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

L'atteinte respiratoire

Les complications respiratoires sont fréquentes dans la DM1 et ont une origine multifactorielle : déficit des muscles respiratoires, troubles de la déglutition...

▪ Une étude réalisée auprès de 283 adultes atteints de DM1 ayant consulté pour un bilan respiratoire a permis de mieux décrire le risque de survenue de complications respiratoires :

- les formes congénitales de DM1 nécessitent une attention particulière,
- la capacité de la ventilation non invasive à modifier le cours naturel de l'atteinte respiratoire n'a pas été prouvée au cours de cette étude,
- le surpoids est un facteur de risque aggravant sur le plan respiratoire et nécessite une prise en charge spécifique,
- la taille de l'expansion *CTG* apparait comme prédictive du risque respiratoire mais aussi de l'espérance de vie 🕮.

🕮 Chong-Nguyen C *et al.* Association Between Mutation Size and Cardiac Involvement in Myotonic Dystrophy Type 1: An Analysis of the DM1-Heart Registry. *Circ Cardiovasc Genet.*. 10(3) (Juin 2017).
🕮 Wahbi K *et al.* Development and Validation of a New Scoring System to Predict Survival in Patients With Myotonic Dystrophy Type 1. *JAMA Neurol.* 75(5):573-581. (Mai 2018).
🕮 Boussaïd G *et al.* Genotype and other determinants of respiratory function in myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord* 28(3):222-228 (Mars 2018).

L'atteinte du membre supérieur

Dans la maladie de Steinert, l'atteinte du membre supérieur est extrêmement variable d'une personne à l'autre.

▪ La force de préhension, la pince pouce-index, des indices de dextérité fine ou de dextérité globale ont été mesurés à deux ans d'intervalle chez 108 personnes atteintes de forme adulte de DM1 ou à déclaration tardive.
Ces mesures ont confirmé le caractère évolutif des symptômes dans la DM1 et ont mis en évidence l'existence d'une différence liée au sexe, les femmes perdant plus rapidement force et dextérité des mains que les hommes 🕮.

Fonctions cognitives

Plusieurs équipes (l'une canadienne, l'autre suédoise) se sont intéressées à l'évolution des *fonctions cognitives* des personnes atteintes de maladie de Steinert (dystrophie myotonique de type 1).

▪ Le suivi de l'évolution des fonctions cognitives sur plusieurs années (7 à 9 ans) de 115 personnes atteintes de la forme adulte ou à déclaration tardive de maladie a mis en évidence une diminution des capacités de mémoire verbale et de l'attention visuelle ainsi qu'un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information avec l'âge et la durée de la maladie 🕮.

▪ Dans la forme congénitale ou la forme infantile de maladie de Steinert, une étude chez 51 enfants montre que malgré une déficience intellectuelle, ces enfants ont progressé, certes de façon ralentie, dans les domaines de la communication et de la socialisation, ainsi que dans les activités de la vie quotidienne 🕮.

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

Étude Psy-DM1

Dans la forme infantile de la maladie de Steinert, l'atteinte cognitive peut entraîner des troubles de l'apprentissage, des difficultés scolaires et des problèmes dans les interactions sociales.

▪ L'étude Psy-DM1, soutenue par l'AFM-Téléthon, a pour objectif de mieux caractériser ces troubles cognitifs afin de proposer des recommandations pour une prise en charge précoce et adaptée. Les participants atteints de DM1 ont été en partie recrutés grâce à l'Observatoire DM-Scope.

Étude Psy DM1

Explorer la cognition sociale (reconnaissance et compréhension des émotions), les compétences cognitives globales et les fonctions exécutives dans la forme infantile de la maladie de Steinert

(Promoteur : *Institut de Myologie*)

Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Étude terminée, données en cours d'analyse	30 (de 6 à 20 ans)	France	1 visite (étude transversale)	Septembre 2013 – Avril 2016

WEB www.afm-telethon.fr/essai-psydm1-dans-maladie-steinert-6537/

🕮 Raymond K *et al.* A 9-year follow-up study of the natural progression of upper limb performance in myotonic dystrophy type 1: A similar decline for phenotypes but not for gender.
Neuromuscul Disord. 27(7):673-682 (Juillet 2017).

🕮 Gallais B *et al.* Cognitive decline over time in adults with myotonic dystrophy type 1: A 9-year longitudinal study.
Neuromuscul Disord. 27(1):61-72 (Janvier 2017).

🕮 Ekström AB *et al.* A longitudinal assessment of cognitive and adaptative functioning in the congenital and childhood forms of myotonic dystrophy type 1 (Communication orale).
International myotonic dystrophy consortium meeting IDMC-10, Paris (France), 8-12 Juin 2015.

L'atteinte cutanée

Dans la maladie de Steinert, quelques personnes peuvent développer des tumeurs cutanées bénignes et de petite taille.

- Une étude italienne chez 60 personnes atteintes de dystrophie myotonique de type 1 et 15 personnes atteintes de dystrophie myotonique de type 2 a montré une augmentation de lésions dermatologiques à type de grains de beauté, sécheresse de la peau par rapport à la population générale. Ces lésions sans gravité témoignent juste d'un vieillissement précoce de la peau.

La fréquence de ces lésions dermatologiques est liée au nombre de répétitions *CTG* et au faible taux de vitamine D des personnes touchées par la maladie 🕮.

- Une évaluation du risque de développer un cancer de la peau dans la DM1, réalisée chez 266 personnes atteintes de DM1, a montré qu'il était le même que celui de la population générale 🕮.
- Il est donc recommandé aux personnes atteintes de DM1 d'utiliser des protections solaires cutanées et d'être suivies régulièrement par un dermatologue.

Risque de cancer

Plusieurs équipes cherchent à évaluer si les personnes atteintes de dystrophie myotonique présentent un risque plus important de développer un cancer.

De nouvelles études comportant des effectifs plus importants sont nécessaires afin d'en tirer des conclusions robustes.

- Le suivi pendant 20 ans (1987 à 2007) d'un groupe de 1119 personnes atteintes de dystrophie myotonique a montré que si ces personnes présentaient un risque un peu plus important que la population générale de développer une tumeur du cerveau, ce risque reste faible et ne nécessite qu'une surveillance régulière par votre consultation neuromusculaire permettant une prise en charge précoce plus efficace 🕮.
- Une méta-analyse réalisée sur une période de 26 ans (de 1990 à 2016) rend compte du risque de cancer dans la maladie de Steinert. S'appuyant sur 5 études comprenant un total de 2779 patients, elle met en évidence un risque plus élevé de développer certains cancers (thyroïde, ovaire, colon/rectum...) justifiant une surveillance et un dépistage précoce pour une meilleure chance de guérison 🕮.

Des anomalies du métabolisme du calcium

- Plusieurs études ont montré que les personnes atteintes de DM1 présentent un taux de *calcium* sanguin plus élevé que la population générale, révélateur d'un dysfonctionnement du métabolisme du calcium.
- D'autres travaux ont mis en évidence dans des biopsies musculaires de personnes atteintes de DM1 une altération de l'expression de protéines impliquées dans le métabolisme intramusculaire du calcium, tels que les canaux calciques RYR1 ou SERCA1 🕮.

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

*Le **calcium** est un élément minéral essentiel pour l'organisme. Il joue un rôle prépondérant dans la formation des os mais aussi dans de nombreux processus tels que le rythme cardiaque, la contraction musculaire, la tension artérielle, les fonctions hormonales, l'influx nerveux, la coagulation...*

🕮 Campione E *et al.* Cutaneous features of myotonic dystrophy type 1 and type 2 (Communication orale). *International myotonic dystrophy consortium meeting IDMC-10*, Paris (France), 8-12 Juin 2015.

🕮 Gadalla SM *et al.* Pigmentation phenotype, photosensitivity and skin neoplasms in patients with myotonic dystrophy. *Eur J Neurol.* 24(5):713-718 (Mai 2017).

🕮 Gadalla SM *et al.* Brain tumors in patients with myotonic dystrophy: a population-based study. *Eur J Neurol.* 23(3):542-7 (Mars 2016).

🕮 Emparanza JI *et al.* Cancer Phenotype in Myotonic Dystrophy Patients: Results from a Meta-analysis. *Muscle Nerve.* (Juillet 2018).

🕮 Vihola A *et al.* Altered expression and splicing of Ca(2+) metabolism genes in myotonic dystrophies DM1 and DM2. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 39(4):390-405 (Juin 2013).

Mouvement de calcium et contraction musculaire

Dans les cellules musculaires au repos, le calcium est stocké dans le réticulum sarcoplasmique. L'arrivée de l'ordre de contraction du muscle déclenche une libération de calcium dans le cytoplasme de la cellule musculaire via le canal calcique RYR1. Au contact des myofibrilles, le calcium, en activant des enzymes, entraîne leur contraction. À la fin de la contraction musculaire, le calcium est réintégré dans le réticulum sarcoplasmique grâce à la pompe à calcium SERCA1. La cellule musculaire revient à son état de repos, le muscle se détend et peut de nouveau se contracter s'il reçoit une excitation nerveuse, signal déclencheur de la contraction.

➤➤ Le muscle squelettique

Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon

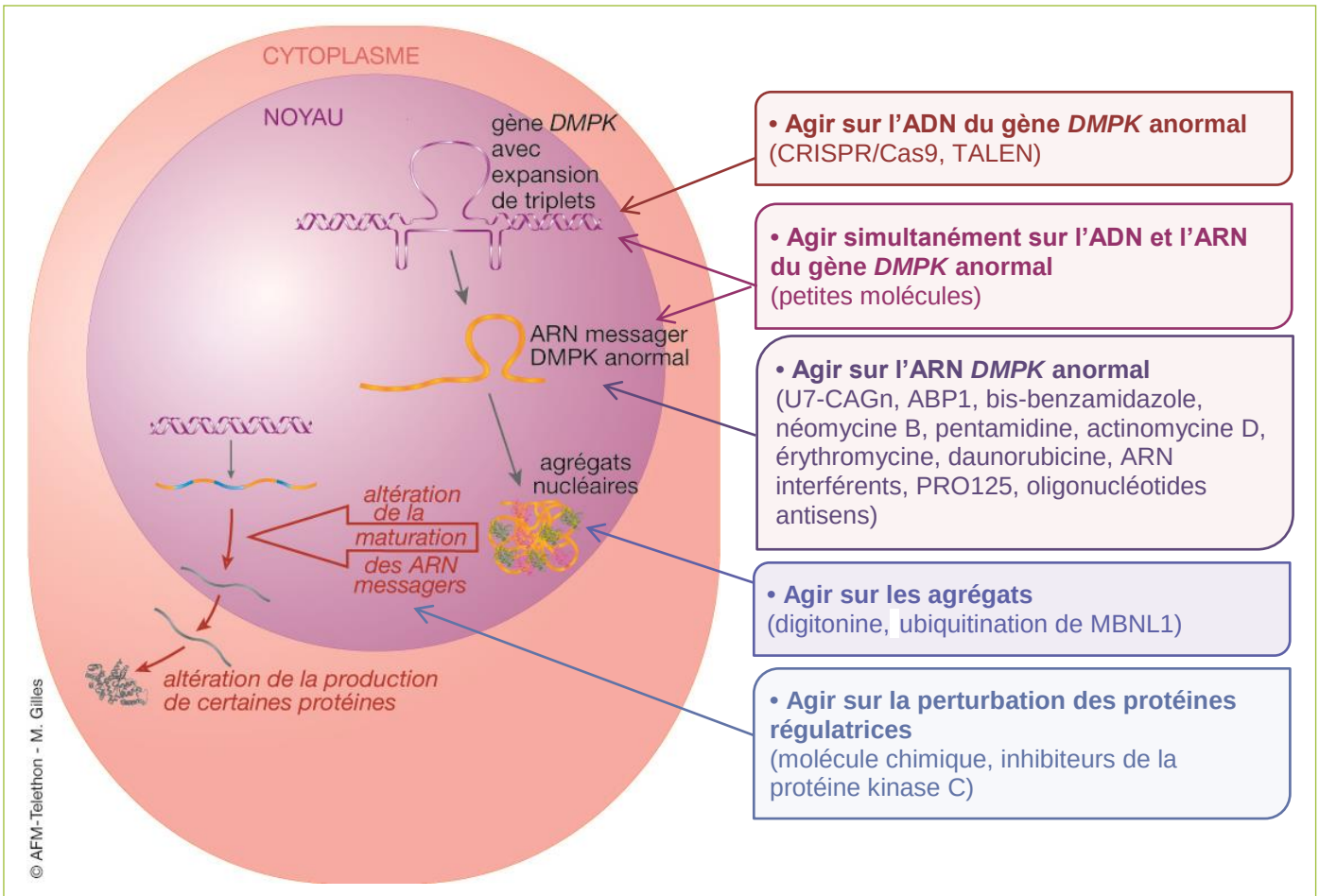
*Le **réticulum sarcoplasmique** est un réseau complexe de cavités à l'intérieur de la cellule musculaire, qui constitue un compartiment cellulaire dans lequel le calcium nécessaire à la contraction musculaire est mis en réserve.*

*Les **pompes à calcium** sont des enzymes dont le rôle est de faire entrer (capter) ou sortir le calcium d'un compartiment cellulaire à un autre.*
Les protéines SERCA sont des pompes à calcium spécifiques du réticulum sarcoplasmique ou du réticulum endoplamique.

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

Explorer des pistes thérapeutiques

L'avancée des connaissances sur les mécanismes génétiques et de l'histoire naturelle de la maladie de Steinert ou dystrophie myotonique de type 1 (DM1) permettent d'envisager différentes pistes 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, le cas échéant, des *modèles animaux*. Selon l'approche thérapeutique envisagée, les chercheurs étudient certains paramètres :
- le nombre de triplets a-t-il diminué ?
- la quantité d'agrégats a-t-elle chuté ?
- les anomalies d'épissage engendrées par la maladie sont-elles encore observées ?
- la protéine MBNL1 est-elle libérée dans la cellule ?
- les muscles sont-ils encore atrophiés ?
- la myotonie a-t-elle disparue ?
- le produit thérapeutique est-il bien toléré (absence de toxicité au niveau des cellules et des organes) ?
- le fonctionnement du cœur est-il de nouveau normal ?



Les pistes thérapeutiques dans la maladie de Steinert
Plusieurs pistes thérapeutiques sont à l'étude dans la maladie de Steinert. Elles agissent à différents niveaux : sur l'ADN du gène DMPK anormal, sur l'ARN anormal, sur les agrégats ou sur les protéines séquestrées.

Agir sur l'ADN du gène *DMPK* anormal

Une des stratégies thérapeutiques étudiées dans la DM1 consiste à diminuer le nombre de répétitions *CTG* du gène *DMPK*. Pour cela, les chercheurs utilisent des approches, comme le *système CRISPR/Cas9* ou les enzymes TALEN, qui agissent comme de véritables ciseaux à ADN visant à « couper » les triplets *CTG* répétés pour les supprimer.

▪ Depuis très récemment, plusieurs équipes dans le monde ont démontré l'efficacité du système CRISPR/Cas9 à « couper » et supprimer des triplets *CTG* répétés au sein du gène *DMPK* dans des modèles cellulaires de dystrophie myotonique de type 1 (DM1). Ce système a également montré dans ces modèles sa capacité à restaurer la fonction myogénique des cellules et les défauts d'épissage observés dans la DM1 📖 📖. Cette méthode est à présent en cours d'étude dans une souris modèle de DM1.

*Le **système CRISPR/Cas9** permet de réaliser des modifications dans le génome (méthode dite de « gene editing » ou édition du génome). Le principe consiste à cibler une séquence d'ADN ou un gène dans une cellule pour le modifier, le réparer, l'enlever...*

▪ Selon une approche similaire, une équipe de l'Institut Pasteur menée par Guy-Franck Richard a montré l'efficacité des **enzymes *TALEN*** pour « couper » les triplets *CTG* dans des modèles cellulaires de DM1.

Agir simultanément sur l'ADN et l'ARN du gène *DMPK* anormal

▪ Une équipe américaine de l'Université de l'Illinois a identifié en 2016 des **petites molécules** capables à la fois de bloquer la transcription des triplets *CTG* répétés du gène *DMPK*, d'empêcher les ARN anormaux d'emprisonner des protéines du noyau et de couper ces ARN *in vitro*.
Une des molécules identifiées a même permis d'améliorer les symptômes du système nerveux dans un modèle de mouche (drosophile) atteinte de DM1 📖.

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

Agir sur l'ARN *DMPK* anormal

D'autres stratégies thérapeutiques, actuellement explorées par des équipes de recherche ou de l'industrie pharmaceutique, consistent à dégrader les ARN *DMPK* anormaux ou à les empêcher d'emprisonner des protéines du noyau.

Thérapie génique U7-CAGn

▪ En 2011, l'équipe de Denis Furling (Institut de Myologie) a modifié un ARN naturel, le snARN U7, pour cibler spécifiquement les ARN anormaux dans la maladie de Steinert. L'injection de cet snARN U7 modifié, appelé **U7-CAGn**, dans des cultures de cellules musculaires de personnes atteintes de maladie de Steinert a détruit spécifiquement les ARN anormaux, tandis que les ARN normaux étaient épargnés 📖.
Des études sont en cours afin de valider l'efficacité d'U7-CAGn chez la souris.

Peptide ABP1

▪ Un peptide (petit morceau de protéine) appelé **ABP1,** ciblant les répétitions *CUG* des ARN *DMPK* anormaux, réduit la formation d'agrégats dans le noyau et diminue la dégénérescence musculaire de mouches ou de souris modèles de DM1 📖.

📖 van Agtmaal EL *et al.* CRISPR/Cas9-Induced (CTG·CAG)n Repeat Instability in the Myotonic Dystrophy Type 1 Locus: Implications for Therapeutic Genome Editing. *Mol Ther.* 25(1):24-43 (Janvier 2017).
📖 Batra R *et al.* Elimination of Toxic Microsatellite Repeat Expansion RNA by RNA-Targeting Cas9. *Cell.* 170(5):899-912.e10 (Août 2017).
📖 Bai Y *et al.* Integrating Display and Delivery Functionality with a Cell Penetrating Peptide Mimic as a Scaffold for Intracellular Multivalent Multitargeting. *J Am Chem Soc.* 138(30):9498-507 (Août 2016).
📖 François V *et al.* Selective silencing of mutated mRNAs in DM1 by using modified hU7-snRNAs. *Nat Struct Mol Biol.* 18(1):85-7 (Janvier 2011).
📖 García-López A *et al.* In vivo discovery of a peptide that prevents CUG-RNA hairpin formation and reverses RNA toxicity in myotonic dystrophy models. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 108(29):11866-71 (Juillet 2011).

Bis-benzamidazole

▪ En 2012, le **bis-benzamidazole** a été identifié comme une molécule capable d'empêcher la liaison de la protéine MBNL1 aux répétitions d'ARN. Grâce à sa forte affinité avec les ARN *DMPK* anormaux, le bis-benzamidazole améliore les défauts d'épissage de la DM1 dus à la séquestration de MBNL1 🕮.

Anti-microbiens

▪ La **néomycine B** et la **pentamidine** se sont avérées capables *in vitro* de libérer MBNL1 des séquences répétées *CUG* dans lesquelles elle se trouve emprisonnée. Des travaux réalisés en 2015 dans des mouches modèles de DM1 ont montré que la pentamidine permet d'améliorer leurs symptômes, y compris au niveau cardiaque, et d'allonger leur durée de vie 🕮. Toutefois, sa toxicité en limite l'utilisation.

▪ L'**actinomycine D** est un inhibiteur de transcription déjà commercialisé comme antibiotique. Des travaux de 2015 ont montré que l'administration d'actinomycine D à des cellules de souris modèles de DM1 ou des cellules provenant de patients atteints de maladie de Steinert entraine une diminution du nombre de répétitions *CUG* et de la quantité d'agrégats anormaux, proportionnelle à la dose injectée 🕮.

▪ L'**érythromycine** est un antibiotique qui se lie à l'ARN *DMPK* et inhibe les interactions ARN-MBNL1 dans des cellules modèles de DM1 étudiées en laboratoire. La libération de MBNL1 obtenue s'accompagne d'une réduction de la formation d'agrégats anormaux et des défauts d'épissage. En 2015, des travaux sur l'administration orale d'érythromycine à une souris modèle de DM1 ont mis en évidence une amélioration de la *myotonie* 🕮.

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

Anti-cancéreux

▪ La daunorubicine est un médicament anti-cancéreux utilisé dans le traitement de leucémies ou de lymphomes.
Administrée à une mouche (drosophile) modèle de DM1 présentant une dysfonction cardiaque, elle corrige les défauts d'épissage liés à Mbnl1 en rompant la liaison entre Mbnl1 et l'ARN DMPK anormal. Les anomalies cardiaques de la drosophile sont également améliorées, allongeant ainsi sa durée de vie 🕮.

ARN interférents

Les ARN dits interférents sont une classe d'ARN de découverte récente. Ces ARN vont se fixer spécifiquement à un ARN particulier dans le but de l'inactiver.

▪ En 2015, une équipe américaine a eu l'idée de fabriquer des petits **ARN interférents** ayant la capacité de se lier aux ARN *DMPK* anormaux les empêchant ainsi de se lier aux protéines nucléaires. Testés dans des souris modèles atteintes de DM1, ces ARN interférents ont permis de libérer partiellement la protéine MBNL1 et de réduire les symptômes musculaires des souris 🕮.

Oligonucléotide antisens

Un *oligonucléotide antisens* est un fragment d'ARN, généralement synthétisé en laboratoire, qui se lie spécifiquement à un ARN messager

🕮 Parkesh R *et al.* Design of a bioactive small molecule that targets the myotonic dystrophy type 1 RNA via an RNA motif-ligand database and chemical similarity searching. *J Am Chem Soc.* 134(10):4731-42 (Mars 2012).
🕮 Chakraborty M *et al.* Pentamidine rescues contractility and rhythmicity in a Drosophila model of myotonic dystrophy heart dysfunction. *Dis Model Mech.* 8(12):1569-78 (Décembre 2015).
🕮 Siboni RB *et al.* Actinomycin D Specifically Reduces Expanded CUG Repeat RNA in Myotonic Dystrophy Models. *Cell Rep.* 13(11):2386-94 (Décembre 2015).
🕮 Nakamori M *et al.* Oral administration of erythromycin decreases RNA toxicity in myotonic dystrophy. *Ann Clin Transl Neurol.* 3(1):42-54 (Décembre 2015).
🕮 Chakraborty M *et al.* Daunorubicin reduces MBNL1 titration by expanded CUG repeat RNA and rescues cardiac dysfunctions in a Drosophila model of myotonic dystrophy. *Dis Model Mech.* 11(4) (Mars 2018).
🕮 Bisset DR *et al.* Therapeutic impact of systemic AAV-mediated RNA interference in a mouse model of myotonic dystrophy. *Hum Mol Genet.* 24(17):4971-83 (Septembre 2015).

naturel (la séquence de l'oligonucléotide antisens est complémentaire de celle de l'ARN messager).

▪ La société *Genzyme* a mis au point un **oligonucléotide antisens** ne dégradant pas les ARN *DMPK* anormaux mais empêchant ces ARN de se lier aux protéines du noyau.
Son efficacité a été démontrée en 2013 dans les souris modèles de dystrophie myotonique de type 1 appelées souris HSA^{LR}. Chez les souris traitées par cet oligonucléotide, la protéine régulatrice MBNL1 reste libre dans le noyau des cellules musculaires et la myotonie disparait 🕮.

▪ La société *Biomarin* a développé un oligonucléotide antisens appelé **PRO 135** ciblant les triplets d'ARN *CUG* anormalement répétés au sein de l'ARN *DMPK*. En se liant à ces triplets, l'oligonucléotide désactive les ARN *DMPK* anormaux. Son efficacité est actuellement en cours d'évaluation dans des modèles de souris de DM1.

▪ Plusieurs équipes (française, canadienne et anglaise) se sont associées afin de fabriquer et de comparer l'efficacité d'**oligonucléotides antisens de formules chimiques différentes** dans des souris modèles DM1. Ces oligonucléotides antisens ont tous en commun la propriété de se lier aux ARN anormaux *DMPK* entraînant leur destruction ou empêchant l'emprisonnement de protéines régulatrices par ces ARN.

Agir sur les agrégats

▪ Une équipe de l'Institut des cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques (*I-Stem*) a entrepris d'identifier des molécules chimiques capables de réduire la quantité d'agrégats dans des cellules souches humaines « transformées » en cellules de type DM1 (cellules comportant une quantité d'agrégats comparable à ce qui est observé dans la maladie de Steinert).
Parmi 12 000 molécules analysées, la **digoxine** est apparue comme étant une molécule candidate intéressante. Elle est déjà utilisée comme traitement chez l'homme pour renforcer les contractions cardiaques et ralentir le rythme des battements du cœur lorsqu'il est excessif.

▪ L'étude du rôle de MBNL1 dans des cultures de neurones a montré que normalement MBNL1 est présente dans le *cytoplasme* des cellules sous une forme dite « ubiquitinée », c'est-à-dire liée à l'ubiquitine. Cette forme cytoplasmique ubiquitinée de MBNL1 joue un rôle dans la croissance des neurones.
Dans la DM1, les répétitions d'ARN *DMPK* anormales entrainent une « désubiquitination » de la protéine MBNL1 qui conduit à une relocalisation de la protéine dans le noyau. Elle y est séquestrée dans les agrégats nucléaires et ne peut pas jouer son rôle dans la croissance des neurones. La non ubiquitination de MBNL1 jouerait ainsi un rôle pathogénique dans la DM1 ouvrant la voie à des pistes thérapeutiques visant à favoriser l'ubiquitination de MBNL1 🕮.

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

L'Institut des cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques*, *I-Stem,
est un centre de recherche sur les cellules souches à visée thérapeutique.
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.
I-Stem fait partie de l'Institut des Biothérapies des Maladies Rares, qui regroupe les centres de recherche et développement créés et soutenus par l'AFM-Téléthon.
WEB www.istem.eu
WEB www.institut-biotherapies.fr/

🕮 Leger AJ *et al.* Systemic delivery of a Peptide-linked morpholino oligonucleotide neutralizes mutant RNA toxicity in a mouse model of myotonic dystrophy. *Nucleic Acid Ther.* 23(2):109-17 (Avril 2013).
🕮 Wang PY *et al.* Ubiquitination of MBNL1 Is Required for Its Cytoplasmic Localization and Function in Promoting Neurite Outgrowth.
Cell Rep.. 22(9):2294-2306 (Février 2018).

Agir sur les protéines régulatrices perturbées

▪ Le niveau d'expression de la protéine MBNL1 étant diminuée dans la maladie de Steinert, la société *Pfizer* a lancé un programme de recherche qui a identifié une **molécule chimique** capable d'augmenter la quantité de protéine MBLN1 produite en activant la transcription du *gène MBNL1*.

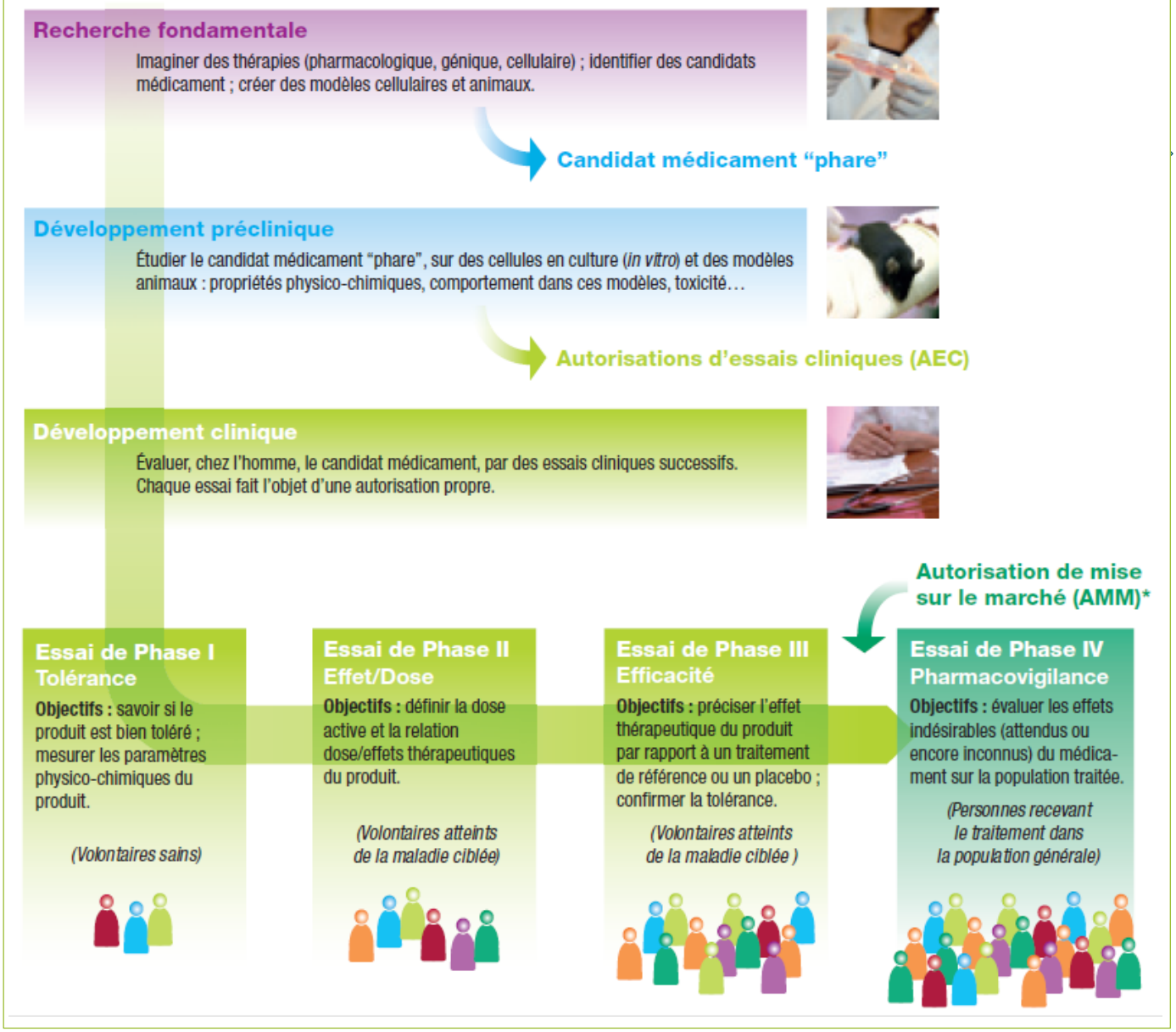
▪ La protéine CUGBP1 est exprimée plus fortement dans la maladie de Steinert, ce qui serait lié à l'activation de la protéine kinase C.
Une équipe de chercheurs américains a montré qu'en traitant des souris modèles de DM1 avec des **inhibiteurs de la protéine kinase C**, la quantité de CUGBP1 diminuait, entrainant une amélioration des problèmes cardiaques et une diminution de la mortalité des souris modèles de DM1.

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

Des essais chez l'homme

Les essais cliniques ont pour but de tester un traitement potentiel (candidat-médicament, dispositif médical…) chez l'homme, dans le but de s'assurer qu'il est bien toléré et efficace dans la maladie.
À l'heure actuelle, de nombreuses pistes thérapeutiques (candidat-médicament…) sont explorées dans la maladie de Steinert ou dystrophie myotonique de type 1 (DM1). Les personnes atteintes de maladie de Steinert ne pourront bénéficier de ces candidats-médicaments qu'une fois l'efficacité et l'absence de toxicité de ces derniers prouvées.
En attendant de trouver des traitements curatifs efficaces qui guérissent la DM1, certaines équipes axent leurs recherches sur l'identification de molécules permettant de réduire les symptômes de la maladie et d'améliorer ainsi la qualité de vie des personnes atteintes de maladie de Steinert.

Les étapes du développement d'un médicament.
Il se passe plusieurs années (voire dizaine d'années) entre le moment où germe l'idée d'un traitement (pharmacologique, de thérapie cellulaire ou de thérapie génique) et celui de sa mise à disposition aux malades.
➤➤ Essais cliniques et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.



Des essais de pharmacologie

La metformine

▪ Une équipe de l'Institut des cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques (*I-Stem*) a identifié une molécule anti-diabétique, la metformine, qui corrige certains défauts d'épissage dans des cellules souches embryonnaires et dans des myoblastes provenant de personnes atteintes de maladie de Steinert.

▪ Sur la base de ces résultats, un *essai de phase II* de la metformine, l'essai Myomet, soutenu par l'AFM-Téléthon, a été mené en France, entre 2013 et 2017, chez 40 adultes atteints de maladie de Steinert. Dans cet essai contre placebo, la metformine a été administrée trois fois par jour, par voie orale, avec une période d'augmentation de la dose sur 4 semaines (jusqu'à 3 g/jour), suivie de 48 semaines à la dose maximale.

▪ Les résultats, publiés en août 2018, ont montré qu'après 48 semaines de traitement à la plus forte dose, les participants traités par la metformine **gagnent en motricité** (observée par le test de marche de 6 minutes) **et retrouvent une démarche plus stable** par rapport à ceux qui ont reçu le placebo. D'autres études sont cependant nécessaires pour confirmer ces premiers résultats.

*Au cours d'un **essai clinique de phase II,** un médicament, dont il a été montré au préalable qu'il était bien toléré (au cours d'un essai de phase I) est administré à un groupe de malades dans le but de déterminer l'efficacité thérapeutique, les doses optimales et la sécurité du traitement (Quel est le mode d'administration et la dose maximale tolérée ?).*
La phase II peut être divisée en deux étapes : la phase IIa étudie le dosage et la phase IIb l'efficacité du traitement.
➤➤ Essais cliniques et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

L'oligonucléotide antisens IONIS-DMPKRx

L'IONIS-DMPKRx est un *oligonucléotide antisens* développé par la société *IONIS Pharmaceuticals* (anciennement *ISIS-Pharmaceuticals*) qui vise à détruire les ARN toxiques dans la dystrophie myotonique de type 1 (DM1).

▪ Dans deux modèles animaux de DM1, la souris DMSXL et le grand singe, l'injection d''IONIS-DMPKRx a été bien tolérée et a entrainé une diminution des taux d'ARN toxiques de plus de 70% dans les muscles squelettiques et de 50% dans le muscle cardiaque 🕮.

▪ Aucune toxicité n'a été observée dans une étude préalable réalisée chez 16 volontaires sains traités avec cet oligonucléotide.

▪ Sur la base de ces résultats, le laboratoire *IONIS Pharmaceuticals* a démarré en décembre 2014 un *essai de phase I/II* de l'IONIS-DMPKRx aux États-Unis dont l'objectif était de s'assurer de l'absence de toxicité et de trouver la dose optimale du traitement candidat chez 48 adultes atteints de maladie de Steinert traités pendant 6 semaines.

▪ Le 5 janvier 2017, lors d'une réunion d'informations diffusée sur internet, *IONIS Pharmaceuticals* a annoncé que l'IONIS-DMPKRx a été bien toléré mais que son efficacité sur la fonction musculaire n'a pas été suffisante pour continuer le développement du produit.

La société *IONIS Pharmaceuticals* continue de développer la thérapie anti-sens dans la DM1 avec la technologie LICA® (*Ligand-Conjugated Antisense Technology*®) qui augmente la quantité d'oligonucléotides antisens dans les cellules cibles améliorant ainsi l'efficacité de la thérapie antisens. Cette technologie consiste à associer à l'IONIS-DMPKRx un signal qui lui permettrait d'atteindre les cellules musculaires.

*Un essai de **phase I/II** vise à démontrer la faisabilité, la tolérance et si possible l'efficacité d'un traitement en cours d'évaluation chez l'homme.*
➤➤ Essais cliniques et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

L'AMO-02

L'AMO-02 (tideglusib) est un inhibiteur de GSK3β, une enzyme dont l'activité est augmentée dans la dystrophie myotonique de type 1 (DM1). Cette augmentation est due à l'accumulation des répétitions de *CUG* ; elle est associée à la faiblesse musculaire et à la *myotonie* dans la dystrophie myotonique de type 1.

🕮 Pandey SK *et al.* Identification and characterization of modified antisense oligonucleotides targeting DMPK in mice and nonhuman primates for the treatment of myotonic dystrophy type 1. *J Pharmacol Exp Ther.* 355(2):329-40 (Novembre 2015).

L'AMO-02 a reçu en juillet 2017 la désignation de médicament orphelin par les autorités de santé américaines *(Food and drugs administration,* FDA). La désignation de médicament orphelin s'applique à des candidats-médicaments (qui n'ont pas encore fait la preuve de leur efficacité) dans le but d'inciter les entreprises pharmaceutiques à développer et à commercialiser des médicaments à destination des patients atteints de maladies rares grâce à des mesures économiques et méthodologiques facilitant les différentes étapes du développement d'un médicament.

- Des études préalables réalisées dans des souris modèles de DM1 ont montré que l'inhibition de GSK3β améliore la force musculaire et réduit la myotonie des souris 🕮.
- Au Royaume-Uni, un essai de *phase II* de l'AMO-02 a été mené par le laboratoire *AMO Pharma* chez 16 personnes, âgées de 12 à 45 ans, atteintes de maladie de Steinert, ayant été diagnostiquées avant l'âge de 12 ans. Il avait pour but d'évaluer la sécurité d'utilisation et l'efficacité de deux doses de l'AMO-02 (1000 mg/jour pour 8 participants et 400 mg/jour pour les 8 autres), pendant 14 semaines pour déterminer la dose optimale à utiliser.
- Le laboratoire AMO Pharma a annoncé en mars 2018 des résultats préliminaires encourageants : le traitement a été bien toléré, il entraine une amélioration significative des fonctions cognitives, de la fatigue et de la capacité à effectuer des activités de la vie quotidienne. Ces résultats vont faire l'objet d'une publication dans une revue scientifique.

Essai de phase II
Évaluer la sécurité d'utilisation et l'efficacité de l'AMO-02
(Promoteur : *AMO Pharma*)

Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée	Début-Fin
Essai terminé. Données en cours d'analyse	16 (âgés de 12 à 45 ans)	Royaume Uni	14 semaines	Août 2016 – Janvier 2018

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

Les vitamines

Vitamine D et croissance musculaire

La vitamine D est une hormone qui joue notamment un rôle dans le métabolisme des muscles en stimulant le facteur de croissance IGF-1 (pour *insulin-like growth factor 1*). IGF-1 régule la différenciation et la croissance des muscles. Or le niveau d'IGF-1 est diminué, voire faible, chez les personnes atteintes de maladie de Steinert.

- De récents travaux ont montré que les personnes atteintes de maladie de Steinert présentent un déficit en vitamine D. Ce déficit en vitamine D est corrélé avec le taux d'IGF-1 et la force musculaire. Il est inversement proportionnel à la longueur des répétitions *CTG*.
- L'administration orale de cholécalciférol (une forme de vitamine D) chez 11 personnes atteintes de maladie de Steinert, a rétabli leur taux de vitamine D 🕮.

Des *essais cliniques* pour évaluer l'efficacité de la vitamine D dans la dystrophie myotonique de type 1, en particulier sur la faiblesse musculaire,

🕮 Jones K *et al.* GSK3β mediates muscle pathology in myotonic dystrophy.
J Clin Invest. 122(12):4461-72 (Décembre 2012).
🕮 Terracciano C *et al.* Vitamin D deficiency in myotonic dystrophy type 1.
J Neurol. 260(9):2330-4 (Septembre 2013).

sont toutefois nécessaires pour pouvoir considérer la vitamine D comme un traitement potentiel de cette maladie.

La thiamine (ou vitamine B1)

La thiamine (ou vitamine B1) est une molécule impliquée dans le métabolisme énergétique des cellules. Un déficit en thiamine pourrait être impliqué dans la DM1 et plus particulièrement dans l'atteinte musculaire.

▪ Un traitement par thiamine à long terme (11 ou 12 mois) dans le cadre d'une étude pilote en ouvert réalisée chez 2 personnes atteintes de DM1 a montré qu'il est bien toléré et qu'il permet d'améliorer la force musculaire ainsi que les activités de la vie quotidienne 🕮.

Les psychostimulants pour améliorer les troubles du sommeil

Les personnes atteintes de maladie de Steinert (ou dystrophie myotonique de type 1) souffrent fréquemment dans la journée d'une somnolence qui pèse sur leur quotidien. Le méthylphénidate et le modafinil sont des psychostimulants déjà utilisés dans le traitement d'une autre maladie qui entraine une hypersomnolence, la narcolepsie.

Le méthylphénidate

Les résultats d'un essai canadien de *phase III*, soutenu par l'AFM-Téléthon, du méthylphénidate chez 24 personnes atteintes de maladie de Steinert ont montré l'efficacité et la bonne tolérance de ce traitement. L'hypersomnolence diurne a été significativement réduite pour les 17 personnes qui ont terminé l'étude. Par contre, l'humeur et les échelles de vitalité sont restées semblables sous méthylphénidate et sous *placebo*. Le traitement a été bien toléré, malgré la survenue de quelques effets secondaires, peu fréquents, comme l'augmentation de la nervosité, la perte d'appétit, des nausées et des palpitations.

Une étude sur un plus grand nombre de personnes et sur une plus longue période de traitement est nécessaire pour confirmer ces résultats positifs.

Le modafinil

Bien que le modafinil soit utilisé avec une certaine efficacité sur la somnolence diurne des personnes atteintes de maladie de Steinert, un rapport de l'Agence européenne du médicament (EMA) de janvier 2011 a conclu que, du fait d'effets secondaires importants, le rapport bénéfice/risque du modafinil n'était favorable que pour la narcolepsie.

▪ Une enquête britannique auprès de 145 personnes atteintes de maladie de Steinert et 146 personnes de leur entourage sur les effets bénéfiques et sur les effets indésirables (troubles digestifs, de l'humeur, cardiaques et respiratoires ainsi que perte d'appétit, maux de tête ou du dos) du modafinil a été publiée en 2012 🕮.

Les résultats ont montré que le modafinil pouvait avoir un effet bénéfique pour une partie des patients qui présentent une somnolence diurne excessive puisque 81% prenaient encore du modafinil malgré l'avis de l'EMA.

Des agents bloquant le canal sodium pour diminuer la myotonie

Pour traiter la *myotonie*, une stratégie thérapeutique consiste à inactiver les canaux sodium.

*Au cours d'un essai clinique de **phase III**, un médicament, pour lequel on a déterminé lors d'essais antérieurs l'innocuité et le dosage optimum (essais de phase I et II), est administré à un grand groupe de malades, sur une longue durée, dans le but d'évaluer son efficacité thérapeutique en la comparant à celle d'un traitement de référence ou un placebo. Il permet aussi de mettre en évidence les interactions indésirables et les effets secondaires du traitement à moyen terme. Au terme de cet essai, le médicament peut obtenir une autorisation de mise sur le marché.*

➤➤ Essais cliniques et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

🕮 Costantini A *et al.* Can long-term thiamine treatment improve the clinical outcomes of myotonic dystrophy type 1? *Neural Regen Res.* 11(9):1487-1491. (Septembre 2016).

🕮 Hilton-Jones D *et al.* Modafinil for excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy type 1- the patients' perspective. *Neuromuscul Disord.* 22(7):597-603 (Juillet 2012).

La mexilétine

L'université de Rochester a lancé un essai de *phase II* de la mexilétine, un agent bloquant du canal sodium utilisé en cardiologie, dans la maladie de Steinert.

Cette étude vise à évaluer si la mexilétine pourrait prévenir des complications liées à la maladie (difficultés à la marche, myotonie, douleur…). Du fait du risque de survenue ou d'aggravation des troubles du rythme cardiaque, l'utilisation de la mexilétine nécessite une surveillance rigoureuse de la fonction cardiaque.

Essai de phase II Évaluer les effets de la mexilétine sur la marche, la myotonie, la fonction et la force musculaires, la douleur, le fonctionnement gastro-intestinal, la conduction cardiaque et la qualité de vie (Promoteur : *University of Rochester*)				
Statut	**Nombre de participants (âge)**	**Pays**	**Durée**	**Début-Fin**
Essai terminé. Données en cours d'analyse	42 (18 à 80 ans)	États-Unis	6 mois	Juin 2011-Mars 2017

Essai OPTIMISTIC

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

Dans la maladie de Steinert, la fatigue chronique sévère est liée à l'atteinte musculaire, aux troubles du sommeil, à la douleur, mais aussi à la diminution de l'activité physique. Elle retentit sur la vie quotidienne et les activités des personnes atteintes par cette maladie.

▪ Un essai européen, appelée **OPTIMISTIC**, avait pour objectif d'étudier pendant 10 mois l'efficacité d'un accompagnement psychologique personnalisé (thérapie cognitive et comportementale) de personnes atteintes de maladie de Steinert pour augmenter leur activité physique et diminuer la fatigue chronique.

La thérapie cognitivo-comportementale est centrée sur les difficultés rencontrées dans la vie quotidienne, dans les relations aux autres, les réactions par rapport à la douleur, à la fatigue et aux incapacités…

En fonction de la situation de la personne et de ses objectifs, différentes techniques seront utilisées pour augmenter progressivement l'activité physique quotidienne dans le but d'améliorer la qualité de vie.

Cet essai a également visé à :

- mieux connaître l'atteinte cardiaque ;
- identifier et valider des *marqueurs biologiques* de la maladie et de son évolution ;
- améliorer les connaissances génétiques ;
- identifier des outils d'évaluation utilisables dans des essais cliniques.

▪ Cet essai s'est déroulé en France, en Allemagne, aux Pays-Bas et au Royaume-Uni. Le recrutement démarré en décembre 2014 et terminé en mai 2015, a permis d'inclure 231 adultes atteints de maladie de Steinert,

souffrant de fatigue chronique sévère et capables de marcher. Les 80 participants français ont été recrutés à partir de l'observatoire DM-Scope.
La moitié des participants a suivi des séances de thérapie cognitive et comportementale, une fois par mois, pendant 10 mois. Les autres participants ont bénéficié de la prise en charge médicale habituelle dans la maladie de Steinert.

- Les résultats de l'essai, publiés en juillet 2018, montrent que les personnes ayant bénéficié de la thérapie cognitivo-comportementale réalisaient plus d'activités physiques au cours de leurs journées, avaient une meilleure participation sociale (dans le cadre familial, amical, professionnel...). Leur niveau de fatigue et de somnolence pendant la journée était également diminué 🕮.

WEB www.afm-telethon.fr/essai-optimistic-dans-maladie-steinert-3680

Étude DYVINE

Une étude française, soutenue par l'AFM-Téléthon, est en cours, afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme de la ventilation non invasive précoce chez les personnes atteintes de maladie de Steinert.
Les participants ont été recrutés en partie grâce à l'observatoire DM-Scope.

Étude DYVINE
Évaluer la tolérance et l'efficacité de l'introduction précoce de la ventilation mécanique diurne non invasive dans la maladie de Steinert
(Promoteur : *Assistance Publique-Hôpitaux de Paris*)

Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée	Début-Fin
Recrutement terminé. Essai en cours	77 (18 ans et plus)	France	5 ans	Octobre 2010-Décembre 2018

WEB www.afm-telethon.fr/essai-dyvine-dans-maladie-steinert-1411

La stimulation électrique

- Une équipe italienne a montré chez 8 participants qu'un entrainement des membres inférieurs par stimulation électrique représente un bon outil pour améliorer la fonction musculaire (y compris dans les muscles les plus atteints).

Ces résultats devront toutefois être confirmés dans le cadre d'essais contrôlés sur un plus grand nombre de personnes 🕮.

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

🕮 Okkersen K *et al.* Cognitive behavioural therapy with optional graded exercise therapy in patients with severe fatigue with myotonic dystrophy type I: a multicentre, single-blind, randomised trial. *Lancet Neurol.* 17(8):671-680. (Août 2018).
🕮 Cudia P *et al.* Effects of Functional Electrical Stimulation Lower Extremity Training in Myotonic Dystrophy Type I: A Pilot Controlled Study. *Am J Phys Med Rehabil.* 95(11):809-817. (Novembre 2016).

Comment est organisée la recherche dans la maladie de Steinert ?

▪ Les équipes de recherche impliquées dans la maladie de Steinert sont réparties dans différents pays, notamment les États-Unis, le Canada, la France, la Grande-Bretagne et l'Italie, sans oublier le Japon, l'Allemagne, l'Espagne ou encore l'Australie.

Des rencontres internationales

▪ Créé en 1997, le consortium international consacré aux dystrophies myotoniques (IDMC) réunit tous les deux ans chercheurs et cliniciens du monde entier, experts dans ces maladies.
Pour sa 12ème édition (IDMC-12), la réunion du consortium s'est déroulée à Gothenburg (Suède) du 10 au 14 juin 2018. Elle a permis de faire le point sur les avancées dans les dystrophies myotoniques, d'un point de vue clinique (registre, étude d'*histoire naturelle*, *essais cliniques*…) que scientifique (modèles animaux, pistes thérapeutiques…).

▪ Le groupe de travail international sur la sélection d'outils de mesure dans la maladie de Steinert, **OMMYD** (pour *outcome measures in myotonic dystrophy type 1*, c'est-à-dire critères d'évaluation dans la dystrophie myotonique de type 1), rassemblant un panel d'experts internationaux, a pour but de sélectionner des outils de mesure pertinents, fiables et standardisés, nécessaires à l'évaluation de l'efficacité de nouvelles thérapies dans la maladie de Steinert. Les travaux de ce groupe sont répartis en 7 grandes thématiques : sévérité globale de la maladie, atteintes cognitives, perception du patient, fonctions musculaires, système respiratoire, capacités motrices, apathie/fatigue/somnolence.
Créé en 2011 à l'initiative de Cynthia Gagnon (ergothérapeute au Canada), ce groupe poursuit le travail de sélection et de validation d'outils d'évaluation dans la maladie de Steinert initié lors des premiers ateliers.
Le 3ème atelier de travail OMMYD a réuni 68 chercheurs et cliniciens spécialistes de la dystrophie myotonique de type 1 à Paris le 8 juin 2015.

▪ Les chercheurs et cliniciens impliqués dans la maladie de Steinert se réunissent régulièrement lors d'ateliers de travail (*workshops*) spécifiques organisés par l'*European Neuromuscular Center* (ENMC). Ces ateliers qui réunissent un nombre réduit de participants (une vingtaine environ) permettent des échanges denses et fructueux en termes de projets collaboratifs.
Depuis 2001, 5 ateliers de travail ENMC concernant la maladie de Steinert ont été organisés et ont portés sur :
- Dystrophie myotonique : prise en charge actuelle, thérapie future (novembre 2001),
- DM2 et autres dystrophies myotoniques (février 2003),
- Prise en charge et thérapie de la dystrophie myotonique (février 2004),
- Insuffisance respiratoire chronique dans les dystrophies myotoniques : prise en charge et implications pour la recherche (octobre 2014),
- Le dernier atelier de travail ENMC intitulé « Dystrophie myotonique, développer un consortium européen pour le soin et la thérapie » s'est déroulé en juillet 2016 à Naarden (Pays-Bas).

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

*L'***European Neuromuscular Centre *(ENMC)*** *est une organisation internationale visant à soutenir la recherche dans le domaine des maladies neuromusculaires. Il organise régulièrement des rencontres internationales rassemblant scientifiques et cliniciens sur une thématique donnée.*
WEB www.enmc.org

Il a été organisé par G. Bassez (France), H. Lochmüller (Royaume-Uni), B. van Engelen (Pays-Bas) et B. Schoser (Allemagne). Il a été l'occasion de faire le point sur les 5 dernières années d'expérience dans la DM1, tant en terme de préparation d'essais cliniques que de critères d'évaluation et de registres de patients. Une session a également été consacrée aux essais cliniques en cours et à venir.

▪ La thématique de la maladie de Steinert est régulièrement abordée dans les congrès internationaux consacrés à la pathologie neuromusculaire ou aux maladies neurodégénératives à triplets (congrès internationaux de neurologie, de génétique, notamment en Amérique du Nord, congrès scientifiques AFM-Téléthon…).
De manière générale, la recherche sur la maladie de Steinert s'intègre dans celle, plus vaste, dédiée aux neurosciences.

En France

▪ L'AFM-Téléthon organise tous les 4 ans un colloque international dédié aux maladies neuromusculaires sur 3 ou 4 jours au cours desquels des experts scientifiques et médicaux du monde entier présentent leur travaux, échangent, nouent des relations de travail, établissent des collaborations...
Myology 2016, la 5e édition du congrès international de myologie organisé par l'AFM-Téléthon, a eu lieu à Lyon du 14 au 18 mars 2016. Une session a été plus particulièrement consacrée aux dystrophies myotoniques.
La prochaine édition se déroulera du 25 au 28 mars 2019 à Bordeaux.

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

WEB www.myology2019.org/

▪ Le réseau DM-Scope est un réseau très actif qui se réunit tous les 2 ans en juin. L'Observatoire DM-Scope est la plus grande base de données mondiale sur les dystrophies myotoniques et de nombreux projets y sont associés.
La 3ème réunion du réseau DM-Scope a eu lieu à l'Institut Imagine (Paris) le 10 juin 2016. Réunissant les différents collaborateurs de l'Observatoire DM-Scope, elle a été l'occasion de souligner l'intérêt de l'exploitation des données collectées dans l'Observatoire pour mieux décrire les caractéristiques cliniques chez l'enfant et chez l'adulte (fréquence des symptômes, profil d'évolution de la maladie...). D'autres projets en lien avec DM-Scope (identification de facteurs génétiques, de marqueurs, études d'histoire naturelle, de la qualité de vie…) ont également été présentés.

▪ Au sein de l'AFM-Téléthon, le Groupe de Réflexion et d'Actions dédié à la maladie de Steinert (GRAS) réunit des experts de la maladie dans l'objectif d'accélérer la recherche en identifiant de nouveaux axes de recherche sur des aspects peu ou mal connus de la maladie.

▪ La Société Française de Myologie (SFM) est une société savante, fondée en juin 2002, qui rassemble des médecins et des scientifiques exerçant leur activité dans le domaine de la biologie ou de la pathologie des tissus musculaires squelettiques, lisse et cardiaque.
Elle a pour objet de promouvoir la myologie dans tous ces aspects universitaires et académiques, de lui donner une visibilité nationale, d'encourager les collaborations interdisciplinaires, de renforcer son

enseignement et d'établir des relations étroites avec les Sociétés homologues en particulier européennes.
WEB www.sfmyologie.org/

Des financements institutionnels et associatifs

▪ Les équipes de recherche financent habituellement leurs projets grâce à des subventions et bourses obtenues auprès d'organismes nationaux ou européens (INSERM, CNRS…) mais aussi des associations de malades.

▪ En France, l'appel à projets scientifiques de l'AFM-Téléthon joue un rôle prépondérant tout comme ceux de la *Myotonic dystrophy foundation*, de la *Muscular Dystrophy Association* (MDA) et de la *Muscular Dystrophy Canada* en Amérique du Nord.
WEB http://myotonic.org
WEB http://mda.org/
WEB http://muscle.ca/

▪ Afin d'accélérer l'émergence de nouvelles thérapies dans la maladie de Steinert, l'AFM-Téléthon a lancé fin 2015, un appel à projets collaboratifs visant à financer sur trois ans un à deux projets, ayant pour but de valider l'efficacité préclinique d'un candidat médicament et d'amener ce candidat aux portes de l'essai clinique à l'issue des trois ans de financement. Un projet a été présélectionné et il est en cours de révision.
WEB http://www.afm-telethon.fr

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

Comment participer à la recherche ?

Dans l'état actuel des connaissances, les chercheurs ont surtout besoin d'ADN, de cellules et d'échantillons de muscles prélevés chez des personnes atteintes de la maladie de Steinert pour continuer à étudier les différents mécanismes en jeu dans ces maladies. Les fragments de peau, voire de cristallin (à la suite d'une opération chirurgicale de la cataracte), les prélèvements de sperme peuvent également s'avérer utiles.
Une autre façon de contribuer à la recherche est de participer à des études ou à d'éventuels essais cliniques.

Don d'ADN (par une prise de sang), de peau, de muscle

Ces prélèvements sont utilisés par des équipes de recherche pour étudier les mécanismes de la maladie ou tester de nouvelles pistes thérapeutiques.

Myobank-AFM-Téléthon / Institut de Myologie *est une banque de tissus pour la recherche qui a été créée par l'AFM-Téléthon pour recueillir et conserver des prélèvements de tissus (muscle, peau...) et les acheminer vers des équipes de recherche qui travaillent dans le domaine des maladies rares.*

➤➤ ADN, cellules, tissus... des banques pour la recherche, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon
WEB www.institut-myologie.org/ > Recherche > MYOBANK-AFM

Faire un don de tissu en pratique

A l'occasion d'une intervention chirurgicale dont vous avez besoin ou lors d'une biopsie, vous pouvez, si vous le souhaitez profiter de cette occasion pour faire un don de tissu à Myobank AFM-Téléthon / Institut de Myologie.
Pour se faire, parlez-en à votre chirurgien, et celui-ci, ou vous-même, informe Myobank par téléphone au 01 42 17 74 63 / 01 42 17 75 06 ou par e-mail à l'adresse myobank-afm@institut-myologie.org. Myobank se met alors en contact avec le médecin pour organiser, dans des conditions réglementaires et sanitaires strictes, le recueil du matériel biologique (tissus, cellules, ADN), son stockage et son acheminement vers les équipes de recherche qui en font la demande.

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

Participer à l'observatoire DM-Scope

Un questionnaire d'auto-enregistrement est disponible pour les patients sur le site internet de l'observatoire français des dystrophies myotoniques *DM-Scope*. C'est la plus grande base de données mondiale sur les dystrophies myotoniques.
Cette base de données française, soutenue financièrement par l'AFM-Téléthon, a pour objectifs de mieux connaître l'histoire naturelle de ces maladies, d'améliorer la prise en charge des personnes atteintes de dystrophies myotoniques et d'identifier celles répondant aux critères requis pour participer à un essai clinique.
WEB www.dmscope.fr

Grâce à un suivi par le réseau des consultations spécialisées dans les maladies neuromusculaires

En vous faisant régulièrement suivre par le réseau des consultations spécialisées dans les maladies neuromusculaires, vous pourrez être inscrit dans l'observatoire français des dystrophies myotoniques, *DM-Scope*, et être facilement identifié si vous souhaitez être candidat à un essai clinique.

Le réseau des consultations spécialisées dans les maladies neuromusculaires est structuré, depuis 2014, en une *filière de soins maladies rares neuromusculaires* appelée FILNEMUS. Au sein de FILNEMUS, certaines de ces consultations sont labellisées « *centres de référence* » compte tenu de l'importance de leur activité dans le domaine des maladies neuromusculaires tant sur le plan du diagnostic et de la prise en charge que sur le plan de la recherche clinique.

*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
➤➤ Organisation des soins et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon

Ce réseau de consultations spécialisées travaille, souvent sous l'impulsion et avec le soutien de l'AFM-Téléthon, à élaborer des recommandations à la fois pour l'établissement du diagnostic mais aussi pour les bonnes pratiques de suivi, afin d'assurer le plus de cohérence possible entre les différents centres.

Où trouver une consultation spécialisée dans les maladies neuromusculaires en pratique

Les coordonnées de la consultation spécialisée dans les maladies neuromusculaires de votre région sont disponibles sur le site internet de l'AFM-Téléthon : WEB www.afm-telethon.fr/services-proximite-aux-malades ou sur celui de Filnemus : WEB www.filnemus.fr.
Vous pouvez les obtenir aussi en téléphonant à l'Accueil Familles AFM-Téléthon ☏ 0 800 35 36 37 (N° Vert) ou auprès d'un Service Régional de l'AFM-Téléthon.

Comment savoir s'il y a des essais cliniques en cours ou en préparation auxquels je pourrais participer ? A qui dois-je m'adresser pour participer à un essai ?

▪ Le site internet de l'AFM-Téléthon publie
- un panorama des essais cliniques en cours en France dans les maladies neuromusculaires :
WEB www.afm-telethon.fr>Médecin/Chercheur>Recherche clinique
- la liste des essais financés par l'AFM-Téléthon en préparation et en cours : WEB www.afm-telethon.fr>Guérir>Essais

▪ En France les consultations spécialisées dans les maladies neuromusculaires, organisées en réseau, sont les premières impliquées dans le recrutement de malades atteints de maladies neuromusculaires pour des essais cliniques. Le mieux est donc d'être régulièrement suivi par une de ces consultations.

▪ Le site Orphanet, serveur d'information sur les maladies rares et les médicaments orphelins, répertorie des projets de recherche et des essais cliniques ayant lieu en Europe dans le domaine des maladies rares. La difficulté de ce recensement est qu'il n'est pas obligatoire et que l'information disponible est celle fournie par les chercheurs.
WEB www.orphanet.fr > Recherche essais cliniques

Participer à une étude clinique ou à un essai thérapeutique en pratique

Pour participer à une étude, il faut :
- avoir un diagnostic clinique et moléculaire précis
- être suivi régulièrement sur le plan médical,
- satisfaire aux critères d'inclusion de l'essai
- donner son consentement éclairé.

Parlez-en à votre médecin.
➤➤ Essais cliniques et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

Un peu d'histoire

L'histoire de la maladie de Steinert ou dystrophie myotonique de type 1 est indissociable de celles des syndromes dits myotoniques. Les premières descriptions de formes familiales de myotonie remontent à 1876 (Thomsen) et 1885 (Eulenburg).

▪ L'observation faite et rapportée en 1909 par Hans Gustav Wilhelm Steinert (1875-1911), un médecin interniste allemand installé à Leipzig, s'en distingue nettement par le caractère multisystémique des manifestations cliniques associées à la myotonie 🕮. Des observations similaires furent rapportées par la suite par Batten et Curschmann d'où le nom de maladie de Curshmann-Steinert-Batten 🕮 🕮.
Si la France est restée attachée au nom de maladie de Steinert, il est plutôt fait référence, dans le monde anglo-saxon, au terme de dystrophie myotonique de type 1 (DM1).

▪ La recherche des causes exactes de cette affection a été assez confidentielle pendant de nombreuses années même si son caractère familial, et donc héréditaire, avait été affirmé dès sa description initiale. L'origine primitivement musculaire de la maladie a été, elle, confirmée par Denny-Brown et Nevin en 1941.

▪ À la fin des années 1980, et avec le développement des techniques modernes d'*analyse de liaison*, le *gène* responsable de la maladie de Steinert a été localisé sur le *chromosome* 19.

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

▪ En 1992, il est identifié avec précision (*gène* DMPK) et l'expansion pathologique de triplets de *nucléotides* est découverte 🕮.

▪ Quelques années plus tard, les chercheurs démontrent l'implication d'un autre *gène*, le *gène* ZNF9, dans une autre forme de *myotonie* de l'adulte très proche de la maladie de Steinert (appelée dystrophie myotonique de type 2, DM2 ou PROMM) 🕮.

▪ En 2008, l'Observatoire français des Dystrophies myotoniques (DM-Scope) voit le jour, afin d'accroître les connaissances sur la maladie et mettre à disposition à terme, de nouvelles thérapies aux personnes atteintes de dystrophie myotonique.

▪ En 2012, l'équipe de Geneviève Gourdon (Inserm, Hôpital Necker-Enfants Malades) est la première à mettre au point un modèle de souris présentant plus de 1000 répétitions CUG et mimant la maladie de Steinert (souris DMSXL), dans le but de mieux comprendre la maladie et de valider une approche thérapeutique avant de la tester dans le cadre d'un essai clinique 🕮.

▪ Ces dernières années, plusieurs essais cliniques et bases de données ont vu le jour dans la maladie de Steinert.
L'essai OPTIMISTIC, mené entre avril 2014 et juillet 2018, dans 4 pays européens (dont la France), auprès de 231 personnes atteintes de maladie de Steinert a montré les bénéfices de la thérapie cognitive et comportementale sur la fatigue et la somnolence. Il s'agit du premier essai clinique de cette envergure dans la maladie de Steinert.
Démarré en 2013, un essai de *phase II* de la metformine, un anti-diabétique, a été mené en France par des chercheurs de l'Institut des cellules souches

🕮 Steinert H. Myopathologische Beiträge. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde* 37(1-2):58-104 (Juillet 1909).
🕮 Batten FE *et al.* Myotonia atrophica *Brain* 32:187-205 (1909).
🕮 Curschmann H. Über Familiäre atrophische Myotonie Journal of neurology 45(3): 161-202 (1912).
🕮 Harley HG *et al.* Expansion of an unstable DNA region and phenotypic variation in myotonic dystrophy. *Nature* 355(6360):545-6 (Février 1992).
🕮 Liquori CL. *et al.* Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science* 293(5531):864-7 (Août 2001).
🕮 Huguet A. *et al.* Molecular, physiological, and motor performance defects in DMSXL mice carrying >1,000 CTG repeats from the human DM1 locus. *PLoS Genet.* 8(11):e1003043 (Novembre 2012).

pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques (*I-Stem*) chez 40 adultes atteints de maladie de Steinert. Les résultats publiés en août 2018 ont montré qu'après 48 semaines de traitement, les participants traités par la metformine ont une meilleure motricité et une démarche plus stable.

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

Pour en savoir plus

Avancées dans les dystrophies myotoniques

Actualisées chaque année, les *Avancées dans les dystrophies myotoniques* présentent les actualités de la recherche dans les dystrophies myotoniques de type 1 et de type 2 : colloques internationaux, études ou essais cliniques en cours, publications scientifiques et médicales...
Ce document est consultable et téléchargeable sur le site internet de l'AFM-Téléthon :
WEB www.afm-telethon.fr > Concerné par la maladie > Avancées de la recherche Savoir & Comprendre

Zoom sur... la maladie de Steinert

Le *Zoom sur... la maladie de Steinert* présente une information générale sur ce qui peut être fait sur les plans médical, psychologique, social et dans la vie quotidienne lorsque l'on a une maladie de Steinert. Il est consultable et téléchargeable sur le site internet de l'AFM-Téléthon :
WEB www.afm-telethon.fr > Concerné par la maladie > Maladie de Steinert.

Fiche Technique Savoir & Comprendre

- La Fiche Technique *« Dystrophie myotonique de Steinert »* présente une synthèse destinée aux professionnels de santé sur la maladie de Steinert. Réalisée par l'AFM-Téléthon avec le concours d'un neurologue expert de cette maladie, elle est disponible uniquement en format numérique et est téléchargeable sur le site internet de l'AFM-Téléthon :
WEB www.afm-telethon.fr/sites/default/files/flipbooks/ft_dystrophie_myotonique_de_steinert/files/html5/index.html
- Destinée aux professionnels de santé, la Fiche Technique *« Kinésithérapie dans la dystrophie myotonique de Steinert »* a été réalisée par l'AFM-Téléthon en collaboration avec différents spécialistes (kinésithérapeutes, orthophoniste, ergothérapeute, neuropsychologue...). Elle décrit les spécificités de la prise en charge kinésithérapique orthopédique et respiratoire de cette maladie. Elle est disponible uniquement en format numérique et est téléchargeable sur le site internet de l'AFM-Téléthon :
WEB www.afm-telethon.fr/sites/default/files/flipbooks/ft_kinesitherapie_dm1/files/html5/index.html

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

Repères Savoir & Comprendre

Les *Repères Savoir & Comprendre* sont des documents publiés par l'AFM-Téléthon. Destinés aux personnes atteintes de maladies neuromusculaires et à leurs familles, ils traitent de sujets scientifiques, médicaux, psychologiques ou sociaux. Ils sont disponibles auprès du Service Régional AFM-Téléthon de votre région ou en téléchargement sur le site internet de l'AFM-Téléthon : **WEB** http://www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118

Le *Repères Savoir & Comprendre « Maladie de Steinert »* reprend les informations essentielles concernant cette maladie : scientifiques, médicales et sociales. Il aborde, en particulier, les manifestations de la maladie, son diagnostic et sa prise en charge, ses causes connues, le conseil génétique et les aspects liés à la vie quotidienne.

Les autres sujets traités dans les *Repères Savoir & Comprendre* sont :

- ADN, cellules, tissus... des banques pour la recherche
- Arthrodèse vertébrale et maladies neuromusculaires
- Bien assis dans son fauteuil roulant
- Bien s'équiper pour bien dormir
- Bilan neuropsychologique et maladies neuromusculaires
- Chikungunya et maladies neuromusculaires
- Conduite automobile et maladies neuromusculaires
- Conseil génétique et maladies neuromusculaires
- Dengue et maladies neuromusculaires
- Devenir parents avec une maladie neuromusculaire
- Diagnostic des maladies neuromusculaires
- Domotique et maladies neuromusculaires
- Douleur et maladies neuromusculaires
- Droit des patients et maladies neuromusculaires
- Du bon usage de l'Alpha 300 et autres relaxateurs de pression
- Emploi et maladies neuromusculaires
- Essais cliniques et maladies neuromusculaires
- Évaluation de la fonction respiratoire dans les maladies neuromusculaires
- Exercice physique et maladies neuromusculaires
- Financement des aides humaines
- Fonction digestive et maladies neuromusculaires,
- Fonction respiratoire et maladies neuromusculaires
- Handicap ou situation de handicap ?
- L'annonce du diagnostic... et après
- L'avenir financier d'un proche handicapé
- La compensation technique des membres supérieurs
- Le ballon insufflateur manuel : une ventilation de secours
- Le muscle squelettique
- Le système musculaire squelettique
- Les aides humaines à domicile
- Les essais thérapeutiques en questions
- Lève-personne et maladies neuromusculaires
- Maladies neuromusculaires : des solutions pour bien dormir
- Maladie de Steinert
- Manutention des personnes
- Myasthénie auto-immune
- Ordinateur et maladies neuromusculaires
- Organisation de la motricité
- Organisation des soins et maladies neuromusculaires
- Prestation de compensation et maladies neuromusculaires
- Prévention et maladies neuromusculaires
- Prise en charge cardiologique et maladies neuromusculaires
- Prise en charge nutritionnelle des maladies neuromusculaires
- Prise en charge orthopédique et maladies neuromusculaires
- Prise en charge respiratoire et maladies neuromusculaires
- S'autoriser à souffler
- Salle de bain et maladies neuromusculaires
- Scolarité et maladies neuromusculaires
- Soins bucco-dentaires et maladies neuromusculaires
- Soutien psychologique et maladies neuromusculaires
- Trachéotomie et maladies neuromusculaires
- Urgences médicales et maladies neuromusculaires
- Vacances et maladies neuromusculaires
- Vaccination et maladies neuromusculaires
- Ventilation non invasive et maladies neuromusculaires

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

Myobase

Myobase est un portail documentaire publié par l'AFM-Téléthon. Cette base de données bibliographique recense plus de 53 000 références de documents publiés sur les maladies neuromusculaires. Chaque document enregistré dans *Myobase* est décrit par des concepts-clés (descripteurs) qui peuvent être utilisés pour interroger la base. Pour certains d'entre eux, un résumé permet de se faire une idée de leur contenu. Certaines publications, libres de droit, sont accessibles en texte intégral.

WEB www.myobase.org/

Numéros de téléphone utiles

• Accueil Familles AFM-Téléthon
Service d'accueil et d'orientation des personnes touchées par une maladie neuromusculaire (prix d'un appel local)
☏ 0 800 35 36 37 (N° Vert)

• Santé Info Droits : pour toute question juridique ou sociale
☏ 0 810 004 333 (prix d'un appel local)

• Droits des malades Info
☏ 0 810 51 51 51 (prix d'un appel local)

• Maladies Rares Info Service
☏ 01 56 53 81 36

Sites internet

• Site internet de l'AFM-Téléthon
WEB www.afm-telethon.fr
Blog du Groupe d'intérêt AFM-Téléthon Maladie de Steinert :
WEB http://steinert.blogs.afm-telethon.fr

• Site français consacré aux maladies rares et aux médicaments orphelins
WEB www.orphanet.fr

• Site de l'association Dystrophie musculaire Canada
WEB www.muscle.ca

• Site de l'association *Myotonic Dystrophy Foundation*
WEB http://www.myotonic.org/ (en anglais)

• Site de la *Muscular Dystrophy Association*
WEB www.mda.org/ (en anglais, certaines publications sont disponibles en espagnol).

SOMMAIRE TABLE DES MATIÈRES

Glossaire

AAV (*ADENO-ASSOCIATED VIRUS*)

*Le **virus adéno-associé** (**AAV** pour adeno-associated virus) est un virus à ADN, qui peut infecter l'être humain. Toutefois, il ne provoque pas de maladie et n'entraine qu'une réponse de défense immunitaire modérée. Une fois à l'intérieur des cellules, l'AAV exprime ses gènes (et ceux que l'on aurait introduit dans son génome). Il est utilisé en génie génétique comme vecteur pour la thérapie génique.*

ANALYSE DE LIAISON

*L'**analyse de liaison** repose sur le fait que plus deux régions sont proches sur un chromosome, plus elles sont transmises ensemble. Ainsi, en repérant une région chromosomique connue toujours transmise avec une maladie particulière, on a des chances de trouver, à proximité, le gène responsable de la maladie.*
En pratique, on étudie l'ADN de plusieurs individus atteints et non-atteints dans une famille où la maladie est récurrente. Pour chaque personne, on détermine les séquences de régions connues (marqueurs génétiques) réparties sur tout le génome, et ce pour chacune des 23 paires de chromosomes. Si l'on retrouve toujours un marqueur génétique identique chez les malades, on peut en conclure que le gène responsable de la maladie est probablement proche de ce marqueur dans le génome.

ARN MESSAGER

*L'**ARN messager** est une réplique d'une région d'ADN correspondant à un gène, qui sert de modèle à la synthèse d'une protéine. Il est constitué d'un enchainement de nucléotides qui détermine la séquence en acides aminés de la protéine, c'est-à-dire la composition et la structure de cette protéine.*

AUTOPHAGIE

*L'**autophagie** est un processus permettant à une cellule de dégrader une partie de son contenu.*

AUTOSOMIQUE

*La transmission **autosomique** concerne les gènes portés sur les autosomes, c'est-à-dire un des 46 chromosomes humains à l'exception des 2 chromosomes sexuels (X et Y). Un caractère autosomique peut donc se retrouver aussi bien chez les hommes que chez les femmes*

BASE DE DONNÉES

*Les **bases de données de patients** sont des recueils centralisés de données médicales concernant des personnes atteintes par une même maladie. Ces données sont fournies, avec l'autorisation de celles-ci dans le respect du secret professionnel, par les médecins qui les suivent. Les bases de données permettent de mieux connaitre l'évolution de la maladie, d'en améliorer la prise en charge et d'identifier les personnes pouvant participer à un essai.*

Les Repères Savoir & Comprendre.
Destinés aux personnes atteintes de maladies neuromusculaires et à leurs familles, ces documents publiés par l'AFM-Téléthon traitent de sujets scientifiques, médicaux, psychologiques ou sociaux.
Ils sont téléchargeables sur le site internet de l'AFM-Téléthon.
WEB www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118

BIOMARQUEUR OU MARQUEUR BIOLOGIQUE

*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...).*

CANAL IONIQUE

*Un **canal ionique** est une protéine située à l'intérieur de la membrane d'une cellule et qui permet à un moment donné (en réponse à un signal) à certaines molécules, des ions (sodium, potassium, calcium, chlore) d'entrer ou de sortir de la cellule. Ils ont en particulier un rôle très important dans l'activité des cellules "excitables" comme les cellules nerveuses ou musculaires.*

CATARACTE

*La **cataracte** est une opacification progressive du cristallin (la lentille transparente située l'intérieur de l'œil), qui entraine des troubles de la vision (baisse de la vue, sensation de flou, éblouissement ...).*

CELLULE SOUCHE

*Les **cellules souches** possèdent à la fois la capacité de se multiplier à l'identique pour produire de nouvelles cellules souches (auto-renouvellement) et celle de donner naissance, dans des conditions déterminées, à des cellules différenciées (cellules sanguines, cellules du foie, cellules musculaires...).*

CENTRES DE RÉFÉRENCE DES MALADIES NEUROMUSCULAIRES

*Les **Centres de référence des maladies neuromusculaires** sont des consultations spécialisées dans les maladies neuromusculaires labellisées par le ministère de la santé (il en existe 12 en France). Elles regroupent pour la plupart plusieurs consultations. 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.*
➤➤ Organisation des soins et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.
WEB sante.gouv.fr/ > Les dossiers de la santé de A à Z > Maladies rares > Accès aux soins : quelle offre de soins pour les maladies rares ?

CHROMOSOMES

*Les **chromosomes** sont de fins bâtonnets visibles au microscope dans le noyau des cellules qui sont en train de se diviser. C'est dans les chromosomes que se situe le support de l'information génétique : l'ADN. Les cellules de l'être humain, comportent 23 paires de chromosomes (soit 46 chromosomes). Vingt-deux paires sont constituées de 2 chromosomes identiques, appelés autosomes. La vingt-troisième paire est constituée des chromosomes*

sexuels, XX chez la femme et XY chez l'homme.

Cohorte
*Une **cohorte** est un **groupe de personnes**, sélectionnées en fonction d'une ou de plusieurs caractéristiques et suivies dans le temps afin d'étudier comment évolue leur situation. Dans un essai clinique, une cohorte est un groupe de participants à l'essai soumis à une même condition (qui reçoit, par exemple, l'une des doses de traitement étudiée).*

Criblage
*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.*

Cytoplasme
*Le **cytoplasme** est la substance gélatineuse à l'intérieur des cellules, dans laquelle baignent les différents éléments cellulaires : l'ossature de la cellule (cytosquelette), le noyau, les structures spécialisées assurant les fonctions de la cellule (organites), des réserves (inclusions) et des éléments libres (protéines, nutriments...).*

Cytosquelette
*Le **cytosquelette** est un réseau de protéines filamenteuses qui forme l'armature de la cellule et lui donne sa forme. Il se réorganise en permanence pour permettre à la cellule de se déplacer et de se diviser.*

Défibrillateur cardiaque implantable
*Le **défibrillateur cardiaque implantable** sert à resynchroniser les battements cardiaques en cas de troubles du rythme d'origine ventriculaire : lorsque les ventricules cardiaques qui éjectent le sang du cœur vers la circulation sanguine, ne fonctionnent plus à un rythme régulier.*
Le défibrillateur est implanté sous la peau et relié au cœur grâce à des électrodes, au cours d'une petite intervention chirurgicale.

➤➤ Prise en charge cardiologique et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

DM-Scope
*L'observatoire français des dystrophies myotoniques, **DM-Scope,** est la plus grande base de données mondiale sur cette maladie.*
C'est la base de données française sur les dystrophies myotoniques.
Soutenue financièrement par l'AFM-Téléthon, elle a pour objectifs de mieux connaître l'histoire naturelle de la maladie, d'améliorer la prise en charge des personnes atteintes de dystrophies myotoniques et d'identifier celles répondant aux critères requis pour participer à un essai clinique.
WEB www.dmscope.fr

Les Repères Savoir & Comprendre.
Destinés aux personnes atteintes de maladies neuromusculaires et à leurs familles, ces documents publiés par l'AFM-Téléthon traitent de sujets scientifiques, médicaux, psychologiques ou sociaux.
Ils sont téléchargeables sur le site internet de l'AFM-Téléthon.
WEB www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118

Dominant(e)
*Une maladie héréditaire est dite "**dominante**" lorsqu'une seule copie du gène de la personne malade est touchée par l'anomalie génique. La maladie, conséquence de l'anomalie sur l'une des deux copies du gène, se manifeste même si l'autre copie du gène n'est pas altérée.*
➤➤ Conseil génétique et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

Dystrophie musculaire
*Une **dystrophie musculaire** est caractérisée par une fonte et un affaiblissement progressifs de certains groupes de muscles. L'examen au microscope d'un échantillon de ces muscles montre une dégénérescence des cellules musculaires s'accompagnant de la présence de cellules jeunes en régénération tendant à contrebalancer la perte cellulaire due à la dégénérescence.*

Dystrophie myotonique de type 2
*La **dystrophie myotonique de type 2** est une maladie génétique rare. Elle touche préférentiellement le muscle qui diminue de volume, s'affaiblit (dystrophie) et se relâche difficilement après un mouvement (myotonie).*
C'est une maladie à transmission autosomique dominante, cliniquement très proche de la myotonie de Steinert. D'autres organes peuvent être affectés (c'est une maladie multisystémique).
WEB www.afm-telethon.fr > Maladies > Dystrophie myotonique de type 2

Dystrophine
*La **dystrophine** est une protéine localisée sous la membrane cellulaire de la fibre musculaire. Elle permet de stabiliser la membrane lors de la contraction musculaire.*
C'est un élément-clé du complexe reliant l'extérieur et l'intérieur de la fibre musculaire.
L'absence totale ou partielle en dystrophine est impliquée dans les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker.
Il existe plusieurs formes de dystrophine : une forme embryonnaire présente pendant le développement embryonnaire, lorsque les muscles se forment, et une forme dite adulte qui remplace progressivement la première au cours du développement.

Électrocardiogramme
*Un **électrocardiogramme** (**ECG**), est un examen destiné à enregistrer l'activité électrique du cœur, au moyen d'électrodes posées sur le thorax, les poignets et les chevilles. Il sert à identifier certaines anomalies cardiaques et à en suivre l'évolution. Il permet de détecter d'éventuelles difficultés du cœur à maintenir sa cadence de contraction à un rythme régulier et harmonieux (troubles du rythme) ou encore, des signes d'infarctus du myocarde.*

Électromyogramme
*L'**électromyogramme** (EMG) est un examen qui consiste à recueillir à l'aide de fines aiguilles - servant d'électrodes – implantées dans le muscle, les signaux électriques émis par les fibres musculaires au repos, pendant et après un mouvement. L'analyse des tracés permet de savoir si les difficultés motrices sont dues à une atteinte des muscles (origine myopathique ou myogène) ou à une atteinte des nerfs (origine neuropathique ou neurogène).*

L'étude électrophysiologique du muscle et du nerf peut aussi déceler une anomalie de l'excitabilité de la fibre musculaire (myotonie), une altération de la transmission neuromusculaire (myasthénie) ou mesurer la vitesse de conduction de certains nerfs en cas d'atteintes neurogènes.
➤➤ Diagnostic des maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

Enzyme
*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...).*

Essai clinique
*Les **essais cliniques** permettent de s'assurer qu'un nouveau traitement est bien toléré et qu'il est efficace dans la maladie que l'on veut traiter. C'est une étape nécessaire avant de pouvoir prescrire un nouveau traitement chez l'homme.*

Essai contrôlé
*Un **essai contrôlé** est un essai qui compare l'efficacité de la substance testée à celle d'un placebo ou d'une substance active connue : une partie des participants prend un placebo ou une autre substance active et constitue un groupe "contrôle".*

Essai en double aveugle
*Dans un **essai en double aveugle**, ni les patients ni les médecins ne savent quelle alternative de traitement les patients prennent.*

Essai en ouvert
*Un **essai en ouvert** est un essai thérapeutique dans lequel les médecins et les participants ont connaissance du traitement à l'essai.*

European Neuromuscular Centre
*L'**European Neuromuscular Centre (ENMC)** est une organisation internationale visant à soutenir la recherche dans le domaine des maladies neuromusculaires. Il organise régulièrement des rencontres internationales rassemblant scientifiques et cliniciens sur une thématique donnée.*
WEB www.enmc.org/

Expression des gènes
*L'**expression** des gènes 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.*

Fibres musculaires
*Les **fibres musculaires**, ou cellules musculaires, sont des cellules allongées, contractiles formant le muscle squelettique.*
➤➤ Le muscle squelettique, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

Les Repères Savoir & Comprendre.
Destinés aux personnes atteintes de maladies neuromusculaires et à leurs familles, ces documents publiés par l'AFM-Téléthon traitent de sujets scientifiques, médicaux, psychologiques ou sociaux.
Ils sont téléchargeables sur le site internet de l'AFM-Téléthon.
WEB www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118

Filière de santé maladies rares neuromusculaires 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
➤➤ Organisation des soins et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon

Fonctions cognitives
*Les **fonctions cognitives** regroupent l'ensemble des activités mentales qui permettent d'acquérir et d'utiliser des connaissances : perception, attention, mémoire, traitement de l'information, langage, résolution de problèmes, prise de décision...*

Gène
*Un **gène** est un "segment" d'ADN situé à un endroit bien précis (locus) sur un chromosome. Chaque gène contient des informations constituant le "plan de fabrication" d'une protéine.*

Génome
*Un **génome** est l'ensemble des gènes d'un même organisme. Il contient toutes les instructions nécessaires à son développement, à son fonctionnement et à sa reproduction.*

Généthon
__Généthon__ est à la fois un centre de recherche et développement spécialisé dans la thérapie génique et un établissement pharmaceutique produisant des médicaments de thérapie génique (Généthon Bioprod).
WEB www.genethon.fr/

Généthon fait partie de l'Institut des Biothérapies des Maladies Rares, qui regroupe les quatre centres de recherche et développement directement financés par l'AFM-Téléthon.
WEB www.institut-biotherapies.fr/

Hétérozygote
*Pour presque tous les gènes, il existe deux copies dans nos cellules : l'une provient du père et l'autre de la mère. S'il existe des différences entre les deux copies d'un même gène, par exemple une anomalie génétique, alors la personne est dite **hétérozygote** pour ce gène.*

Histoire naturelle d'une maladie
*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 tout traitement (médicaments, kinésithérapie, chirurgie...).*

Hypotonie musculaire
*L'**hypotonie musculaire** est un manque de tonus des muscles.*

Institut des cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques, I-Stem
***L'Institut des cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques**, ou **I-Stem,** est un centre de recherche sur les cellules souches à visée thérapeutique. 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

INSULINE
*L'**insuline** est une hormone fabriquée par le pancréas et qui permet au sucre (glucose) qui arrive dans le sang (après un repas) de rentrer dans les cellules de l'organisme et d'être utilisé comme réserve d'énergie (carburant).*

MALADIE À TRIPLETS
*Les **maladies à triplets** sont des maladies génétiques dues à l'augmentation importante du nombre de répétition d'une petite séquence d'ADN, composée de 3 nucléotides (triplets, ou trinucléotides). A chaque groupe de 3 nucléotides (triplet) sur un gène correspond un acide aminé dans la protéine codée par le gène. Par exemple, lorsque le triplet CAG, qui code l'acide aminé glutamine est répété un grand nombre de fois, la protéine mutée va comporter une longue chaîne de glutamine (polyglutamine), qui affecte son activité normale dans la cellule.*
Il existe une dizaine de maladies génétiques à triplets identifiées, dont la chorée de Huntington, la maladie de Steinert, la dystrophie musculaire oculo-pharyngée, le syndrome de l'X fragile...

MALADIE GÉNÉTIQUE
*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.*

MALADIE MULTISYSTÉMIQUE
*Une **maladie multisystémique** touche plusieurs organes différents et se manifeste par des symptômes variés selon les tissus atteints.*

MALADIE RARE
*Une **maladie** est dite **rare** quand elle touche moins d'une personne sur 2 000. Les maladies rares font l'objet d'une politique de santé publique commune dans les domaines de la recherche, de l'information et de la prise en charge.*
WEB www.eurordis.org/fr > Les maladies rares
WEB sante.gouv.fr/ > Les dossiers de la santé de A à Z > Maladies rares

MARQUEUR BIOLOGIQUE
*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...).*

Les Repères Savoir & Comprendre.
Destinés aux personnes atteintes de maladies neuromusculaires et à leurs familles, ces documents publiés par l'AFM-Téléthon traitent de sujets scientifiques, médicaux, psychologiques ou sociaux.
Ils sont téléchargeables sur le site internet de l'AFM-Téléthon.
WEB www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118

MÉCANISMES DE RÉPARATION DE L'ADN
*Les **mécanismes de réparation de l'ADN** sont des processus mis en œuvre par la cellule pour identifier et corriger des erreurs ou anomalies apparues dans la molécule d'ADN. Ces erreurs peuvent se produire au cours des activités cellulaires normales ou être causées par des dommages environnementaux (lumière UV, produits chimiques). Ces mécanismes de réparation sont indispensables au maintien du bon fonctionnement des cellules de l'organisme.*

MÉDICAMENT ORPHELIN
*Les **médicaments orphelins** sont des médicaments utilisés pour soigner les personnes atteintes de maladies qui touchent, moins d'une personne sur 2 000, les maladies rares.*
Pour les entreprises pharmaceutiques, le coût de mise sur le marché d'un produit préconisé dans une maladie rare ne serait pas couvert par les ventes attendues sur ce marché "restreint" du fait du peu de personnes concernées. C'est pourquoi, sous la pression des associations de maladies rares, une politique incitative économique a été mise en place pour encourager les entreprises pharmaceutiques à développer et à commercialiser des médicaments "orphelins" à destination des patients atteints de maladies rares et laissées pour compte.
WEB www.eurordis.org/fr > Médicaments orphelins

MICRO-ARN (MIARN)
*Les **micro-ARN** (miARN) sont des petits ARN produits par la cellule qui ne sont pas traduits en protéine. Leur rôle est de réguler l'expression de gènes en bloquant la traduction de l'ARN messager de ces derniers en protéine. L'expression de ces miARN varie en fonction des situations. Dans les maladies neuromusculaires, certains miARN sont exprimés et pas d'autres, et la combinaison des miARN exprimés est différente d'une maladie neuromusculaire à l'autre et spécifique de chacune.*

MODÈLE ANIMAL
*Un **modèle animal** est un animal qui reproduit les caractéristiques de la maladie (à la fois sur le plan génétique et sur le plan clinique) permettant l'étude des mécanismes de la maladie ou l'essai de traitements.*

MODÈLE CELLULAIRE
*Un **modèle cellulaire** permet d'étudier les mécanismes biologiques d'une maladie à partir de cellules cultivées en laboratoire qui reproduisent les caractéristiques de cette maladie. Ces cellules peuvent provenir de personnes atteintes par la maladie. Un modèle cellulaire permet aussi de tester les effets d'un traitement potentiel.*

MUSCLES SQUELETTIQUES
*Les **muscles squelettiques** sont les muscles attachés au squelette. En se contractant, ils font bouger les différentes parties de notre corps. Sous le contrôle de la volonté, ils sont également appelés muscles volontaires ou encore muscles striés à cause de leur aspect striés au microscope.*
➤➤ Le muscle squelettique, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.
➤➤ Le système musculaire squelettique, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.
➤➤ Organisation de la motricité, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

Myobank-AFM
Myobank-AFM / Institut de Myologie *est une banque de tissus pour la recherche qui a été créée par l'AFM pour recueillir et conserver des prélèvements de tissus (muscle, peau...) et les acheminer vers des équipes de recherche qui travaillent dans le domaine des maladies rares.*
WEB www.institut-myologie.org/ > Recherche > MYOBANK-AFM.

Myoblastes
*Les **myoblastes** sont les cellules précurseurs des cellules musculaires.*

Myotonie
*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.

Nucléotide
*Un **nucléotide** est l'unité de base de la molécule d'ADN et est de 4 sortes différentes (A, T, G, C). A chaque combinaison de 3 nucléotides (**triplet** ou **trinucléotide**) sur le gène correspond un acide aminé dans la protéine.*

Oligonucléotide
*Un **oligonucléotide** est un petit fragment d'ADN ou d'ARN.*

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). Il peut ainsi modifier l'ARN messager (saut ou incorporation d'exon(s) en intervenant à l'étape de sa maturation (l'épissage).*

Pharmacocinétique
*La **pharmacocinétique** étudie le devenir d'un médicament dans l'organisme : comment est-il absorbé (quantité, vitesse...) ? Comment diffuse-t-il dans l'organisme (quantité, vitesse...) ? Comment est-il transformé, puis éliminé (par le foie, par le rein...) ?*

Phase I
*Au cours d'un essai clinique de **phase I** un médicament dont l'intérêt thérapeutique a été montré sur des modèles animaux et/ou cellulaires (essais précliniques) est administré pour la première fois à un petit groupe de volontaires sains, plus rarement à des malades, afin d'évaluer leur tolérance à la substance en fonction de la dose (Comment le futur traitement est-il absorbé et éliminé ? Comment se fait sa répartition dans les organes ? Est-il toxique et à quelles doses ? Existe-t-il des effets secondaires ?).*
➤➤ Essais cliniques et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre.

Les Repères Savoir & Comprendre.
Destinés aux personnes atteintes de maladies neuromusculaires et à leurs familles, ces documents publiés par l'AFM-Téléthon traitent de sujets scientifiques, médicaux, psychologiques ou sociaux.
Ils sont téléchargeables sur le site internet de l'AFM-Téléthon.
WEB www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118

Phase I/II
*Un essai de **phase I/II** vise à démontrer la faisabilité, la tolérance et si possible l'efficacité d'un traitement en cours d'évaluation chez l'homme.*
➤➤ Essais cliniques et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

Phase II
*Au cours d'un essai clinique de **phase II**, un médicament, dont il a été montré au préalable qu'il était bien toléré (au cours d'un essai de phase I) est administré à un groupe de malades dans le but de déterminer l'efficacité thérapeutique, les doses optimales et la sécurité du traitement (Quel est le mode d'administration et la dose maximale tolérée ?).*
La phase II peut être divisée en deux étapes : la phase IIa étudie le dosage et la phase IIb l'efficacité du traitement.
➤➤ Essais cliniques et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

Phase II/III
*Un essai de **phase II/III** permet de tester l'efficacité d'un traitement potentiel et son dosage en une seule étape : les phases II (dose et mode d'administration) et III (efficacité) de l'essai clinique sont regroupées en une seule. Au terme de l'essai, si les résultats sont positifs, une autorisation de mise sur le marché (AMM) peut être donnée.*

Phase III
*Au cours d'un essai clinique de **phase III**, un médicament, pour lequel on a déterminé lors d'essais antérieurs l'innocuité et le dosage optimum (essais de phase I et II), est administré à un grand groupe de malades, sur une longue durée, dans le but d'évaluer son efficacité thérapeutique en la comparant à celle d'un traitement de référence ou un placebo. Il permet aussi de mettre en évidence les interactions indésirables et les effets secondaires du traitement à moyen terme. Au terme de cet essai, le médicament peut obtenir une autorisation de mise sur le marché.*
➤➤ Essais cliniques et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

Placebo
*Le **placebo** est un produit dont la présentation est identique à celle d'un médicament, mais qui ne contient pas de principe actif. Dans un essai clinique, un placebo est utilisé pour mesurer l'action réelle du médicament testé, en comparant les effets du médicament testé contenant le principe actif et ceux du placebo.*

Poisson-zèbre
*Le **poisson-zèbre** est un modèle animal très utilisé en biologie du développement. Son rythme de vie est adapté au travail de recherche en laboratoire et ses embryons sont totalement transparents, ce qui permet d'observer directement le développement des organes sans recourir à des techniques longues ou sophistiquées.*

Protéine
*Chaque **protéine** a un (ou plusieurs) rôle(s) précis dans l'organisme. Leurs fonctions sont très variées : elles participent aux réactions chimiques essentielles à la vie, permettent la communication de "messages" à travers l'organisme, constituent l'architecture des tissus et organes, participent à la défense contre les maladies... Elles sont constituées d'un assemblage d'acides aminés.*

Protéine régulatrice
*Une **protéine régulatrice** accélère ou ralentit l'activité d'autres protéines, ou l'expression des gènes.*

Récepteur
*Un **récepteur** est une protéine située sur la membrane d'une cellule ou dans une cellule, sur laquelle se fixe spécifiquement une autre molécule pour déclencher une réponse biologique particulière.*

Récessif(ve)
*Une maladie héréditaire est dite **récessive** lorsque les deux copies du gène de la personne malade - celle reçue de son père et celle reçue de sa mère - sont touchées par une anomalie génique. La maladie, conséquence de l'anomalie génétique, ne se manifeste, dans ce cas-là, que lorsque les deux copies du gène sont altérées.*

Registres de patients
*Les **registres de patients** sont des recueils centralisés de données médicales concernant des personnes atteintes par une même maladie. Ces données sont fournies, avec l'autorisation de celles-ci dans le respect du secret professionnel, par les médecins qui les suivent. Les registres permettent de mieux connaitre l'évolution et la répartition de la maladie et d'en améliorer la prise en charge.*

Séquencer
***Séquencer** l'ADN permet de déterminer l'ordre (la séquence) des nucléotides successifs constituants l'ADN. En comparant les séquences d'une personne atteinte d'une maladie génétique et d'une personne indemne, on peut mettre en évidence une anomalie génétique.*

Symptôme
*Un **symptôme** est un trouble ressenti par une personne malade et qui constitue une des manifestations de la maladie. L'ensemble des symptômes décrits par la personne malade permet d'orienter le médecin vers un diagnostic.*

Syndrome de Brugada
*Le **syndrome de Brugada** est une anomalie électrique du cœur pouvant entrainer des troubles du rythme ventriculaire avec un risque important de mort subite. Il se manifeste parfois par des malaises ou des syncopes. Des anomalies à l'électrocardiogramme (ECG) doivent faire suspecter son existence. La pose d'un défibrillateur implantable prévient la survenue des malaises cardiaques graves.*

Les Repères Savoir & Comprendre.
Destinés aux personnes atteintes de maladies neuromusculaires et à leurs familles, ces documents publiés par l'AFM-Téléthon traitent de sujets scientifiques, médicaux, psychologiques ou sociaux.
Ils sont téléchargeables sur le site internet de l'AFM-Téléthon.
WEB www.afm-telethon.fr/reperes-savoir-comprendre-1118

Système CRISPR/Cas9
*Le système **CRISPR/Cas9** permet de réaliser des modifications dans le génome (méthode dite de « gene editing »). Le principe consiste à cibler une séquence d'ADN ou un gène dans une cellule pour les modifier, les réparer, les enlever...*

Système Endocrinien
*Le **système endocrinien** fabrique les hormones qui régulent de nombreuses fonctions de l'organisme (nutrition, croissance, reproduction, ...).*

Système nerveux central
*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.*

Test génétique
*Un **test génétique** analyse des caractéristiques génétiques d'une personne généralement à partir d'un échantillon de sang. Il permet de détecter la présence, l'absence ou la modification d'un gène particulier, d'une petite séquence localisée d'ADN ou d'un chromosome. Il ne peut être pratiqué qu'avec l'accord de celui ou celle qui s'y soumet.*
➤➤ Conseil génétique et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

Tests neuropsychologiques
*Les **tests neuropsychologiques** analysent la manière dont l'enfant apprend (comment il se concentre, raisonne, retient des informations nouvelles et se rappelle les connaissances acquises) et permettent d'envisager les méthodes à mettre en place pour compenser d'éventuels troubles cognitifs.*

Thérapie genique
*La **thérapie génique** consiste à remplacer un gène défectueux en apportant, à l'aide d'un vecteur, le gène normal.*

Thérapie cellulaire
*Contrairement aux méthodes pharmacologiques basées sur l'emploi de molécules chimiques, la **thérapie cellulaire** est fondée sur l'utilisation de cellules vivantes. Cette technique consiste à prélever des cellules soit chez le patient à traiter, soit chez un donneur, à les purifier et éventuellement, à les modifier et les multiplier. Ces cellules sont alors réimplantées chez le malade pour remplacer des cellules déficientes ou disparues.*

Thyroïde
*La **thyroïde** est une glande, située à la base du cou. Elle fabrique des hormones qui stimulent le métabolisme et la croissance et agissent sur de nombreux organes (muscles, cœur, système nerveux, appareil digestif...).*
La thyroïde régule de nombreuses fonctions du corps humain en agissant sur le métabolisme. Elle intervient par exemple dans la régulation de la température corporelle, du rythme cardiaque, de la digestion, de l'humeur...

Troubles cognitifs
*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 entrainant des retards du développement psychomoteur.
Lorsqu'ils apparaissent pendant l'enfance ou à l'âge adulte, ils entrainent de difficultés scolaires et/ou professionnelles.
➤➤ Bilan neuropsychologique et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

TROUBLES DE CONDUCTION CARDIAQUE
*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 ou de la pose d'un pacemaker.*

TROUBLES DU RYTHME CARDIAQUE
*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 douleur à la poitrine, de palpitations... C'est l'électrocardiogramme qui permet de diagnostiquer ces troubles. Si certains sont sans gravité, d'autres relèvent d'une prise en charge médicale (médicaments, pacemaker, ...).*

VECTEUR
*Un **vecteur** est un système permettant le transfert de gènes médicaments dans les cellules d'un organisme. Pour avoir un effet, un gène médicament doit accéder au noyau de la cellule, où est situé l'ADN. Il faut donc que le gène médicament traverse plusieurs barrières biologiques pour accéder d'abord à la cellule (en traversant les vaisseaux, les tissus conjonctifs), puis à l'intérieur de la cellule (en traversant la membrane plasmique délimitant la cellule) et enfin au noyau (en traversant la membrane nucléaire). Pour ce faire, le gène médicament est introduit dans un vecteur qui lui facilite le franchissement de toutes ces barrières. Le vecteur peut-être soit viral, soit non viral (plasmides, vecteurs lipidiques ...).*

VECTEUR VIRAL
*Un **vecteur viral** est un virus modifié, dit sécurisé, dont on a éliminé les éléments qui rendent malades (éléments pathogènes), en ne conservant que les éléments indispensables au virus pour atteindre le noyau des cellules. Le génome du virus est reconstruit pour y intégrer les séquences du gène médicament.*

Table des matières

RÉDACTION
• Myoinfo, Département d'information sur les maladies neuromusculaires de l'AFM-Téléthon (Évry).

VALIDATION
Nous remercions pour leur contribution à ce document :
• G. Gourdon (Directrice de recherche, Institut Imagine, Paris).
▪ G. Bassez (Neurologue, Centre de Référence Maladies Neuromusculaires, CHU Henri Mondor, Créteil)
▪ C. Dogan (Ingénieure de recherche clinique, Centre de Référence Maladies Neuromusculaires, Institut de Myologie, Hôpital Pitié-Salpétrière, Paris.)
▪ C. Réveillère (Psychologue, AFM-Téléthon, Évry)

Qu'est-ce que la maladie de Steinert ? 3
Il existe différentes formes de la maladie de Steinert 4

À quoi la maladie de Steinert est-elle due? 5
Une répétition de triplets instable 5
Une accumulation toxique de l'ARN messager 6
Des protéines régulatrices perturbées 7

Des outils pour la recherche 10
Des modèles cellulaires 10
Des modèles animaux 10
Des bases de données 11
Des marqueurs biologiques 13

Mieux connaître et décrire la maladie de Steinert 15
Des outils d'évaluation clinique 15
L'histoire naturelle de la maladie 15
L'atteinte cardiaque 17
L'atteinte respiratoire 18
L'atteinte du membre supérieur 19
Fonctions cognitives 19
L'atteinte cutanée 20
Risque de cancer 20
Des anomalies du métabolisme du calcium 20

Explorer des pistes thérapeutiques 22
Agir sur l'ADN du gène *DMPK* anormal 23
Agir simultanément sur l'ADN et l'ARN du gène *DMPK* anormal 23
Agir sur l'ARN *DMPK* anormal 23
Agir sur les agrégats 25
Agir sur les protéines régulatrices perturbées 26

Des essais chez l'homme 27
Des essais de pharmacologie 28
Essai OPTIMISTIC 31
Étude DYVINE 32
La stimulation électrique 32

Comment est organisée la recherche dans la maladie de Steinert ? 33
Des rencontres internationales 33
En France 34
Des financements institutionnels et associatifs 35

Comment participer à la recherche ? 36
Don d'ADN (par une prise de sang), de peau, de muscle 36
Participer à l'observatoire DM-Scope 36
Grâce à un suivi par le réseau des consultations spécialisées dans les maladies neuromusculaires 36

Un peu d'histoire 38

Pour en savoir plus 40
Avancées dans les dystrophies myotoniques 40

Zoom sur... la maladie de Steinert 40
Fiche Technique Savoir & Comprendre 40
Repères Savoir & Comprendre 40
Myobase 41
Numéros de téléphone utiles 42
Sites internet 42

Glossaire 43