

JUIN 2022

# AVANCÉES dans la maladie de Steinert

> *myotonie de Steinert*  
> *dystrophie myotonique de type 1*  
> *DM1*

SAVOIR &  
COMPRENDRE

AVANCÉES  
DE LA  
RECHERCHE



La maladie de Steinert ou dystrophie myotonique de type 1 est une maladie rare, d'origine génétique. Elle affecte les muscles, qui s'affaiblissent (dystrophie) et ont du mal à se relâcher après contraction (myotonie). Elle touche aussi d'autres organes (cœur et appareil respiratoire, appareil digestif, sécrétions hormonales et système nerveux) : c'est une maladie dite « multisystémique ».

Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2022, présente les actualités de l'année écoulée concernant la recherche dans la dystrophie myotonique de type 1 : colloques internationaux, études ou essais cliniques en cours, publications scientifiques et médicales...

Il est téléchargeable sur le site internet de l'AFM-Téléthon où se trouvent aussi d'autres informations concernant les domaines scientifiques, médicaux, psychologiques, sociaux ou techniques dans les dystrophies myotoniques :

**WEB** [www.afm-telethon.fr](http://www.afm-telethon.fr)



## Sommaire

### Rédaction

▪ Myoinfo,  
Département d'information sur  
les maladies neuromusculaires  
de l'AFM-Téléthon, Évry

### Validation

▪ Guillaume Bassez  
Centre de Recherche en  
Myologie, Institut de Myologie,  
Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

▪ Denis Furling  
Centre de Recherche en  
Myologie, Institut de Myologie,  
Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

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

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

### Remerciements

▪ Nous remercions toutes les  
personnes concernées par  
cette maladie qui ont pris le  
temps de relire et d'amender  
tout ou partie de ce document.

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Qu'est-ce que la maladie de Steinert ?</b>                       | <b>3</b>  |
| Est-elle fréquente ?  | 5         |
| <b>Des essais cliniques</b>   | <b>6</b>  |
| L'AOC 1001  | 7         |
| L'AMO-02  | 7         |
| La metformine   | 8         |
| MYD-0124  | 9         |
| Le traitement de la somnolence                                      | 10        |
| Le pitolisant   | 10        |
| MYODM   | 10        |
| La mexilétine dans le traitement médicamenteux de la myotonie       | 10        |
| La thérapie cognitivo-comportementale                               | 11        |
| Le projet ReCognitION   | 12        |
| La ventilation non invasive   | 12        |
| <b>De nouvelles pistes de traitement</b>                            | <b>14</b> |
| Agir sur le gène <i>DMPK</i>  | 15        |
| Avec de petites molécules   | 16        |
| Agir sur l'ARN <i>DMPK</i>  | 16        |
| Des oligonucléotides antisens optimisés                             | 16        |
| Avec de petites molécules   | 17        |
| Agir sur les protéines régulatrices perturbées                      | 17        |
| Avec la thérapie génique  | 18        |
| Avec des micro-ARN  | 18        |
| <b>Des outils cliniques pour les prochains essais</b>               | <b>19</b> |
| Des bases de données  | 19        |
| Identifier de bons critères d'évaluation                            | 21        |
| <b>Pour une meilleure prise en charge de la maladie</b>             | <b>23</b> |
| Des recommandations pour la prise en charge de l'atteinte cardiaque | 23        |
| Un risque de complications thromboemboliques veineuses              | 23        |
| L'atteinte du système nerveux central                               | 24        |
| Fatigue et somnolence   | 25        |
| Des raisons de chuter   | 26        |
| Des troubles digestifs et génito-urinaires                          | 26        |
| Des perturbations hormonales  | 27        |
| L'atteinte cutanée  | 27        |
| <b>Des avancées génétiques</b>                                      | <b>28</b> |
| Instabilité des répétitions <i>CTG</i>                              | 28        |
| Méthylation du gène <i>DMPK</i>                                     | 28        |
| <b>Mieux comprendre les mécanismes pathologiques</b>                | <b>29</b> |
| Trouver un mécanisme pour lequel des médicaments existent           | 29        |
| Au niveau du système nerveux central                                | 29        |
| <b>De nombreux rendez-vous à venir</b>                              | <b>31</b> |
| De nombreuses publications scientifiques                            | 32        |

\*

\*

\*



## Qu'est-ce que la maladie de Steinert ?

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

- Elle est due à une répétition en nombre anormalement élevé d'une petite séquence d'ADN (**triplet de nucléotides CTG**), au niveau du **gène DMPK** (pour *dystrophia myotonica protein kinase*) sur le chromosome 19.
- Habituellement, une répétition comprenant entre 5 et 37 triplets CTG est retrouvé dans le gène DMPK. Dans la maladie de Steinert, le nombre de ces répétitions CTG est anormalement augmenté, allant de 50 jusqu'à plusieurs milliers de triplets. D'une façon générale, plus l'expansion est importante, plus les manifestations de la maladie sont précoces et marquées, sans pour autant que la corrélation soit parfaite.

Le saviez-vous ?

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

- à la naissance (forme congénitale),
- entre 1 mois et 10 ans (forme à début infantile),
- entre 10 et 20 ans (forme à début juvénile),
- entre 20 et 40 ans (forme débutant à l'âge adulte ou « forme classique »),
- après 40 ans (forme d'apparition tardive).

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

Pour produire la protéine DMPK, il faut disposer de son plan de montage. C'est le rôle de l'ARN messager DMPK.

Il est produit dans le noyau par copie du gène DMPK (transcription).

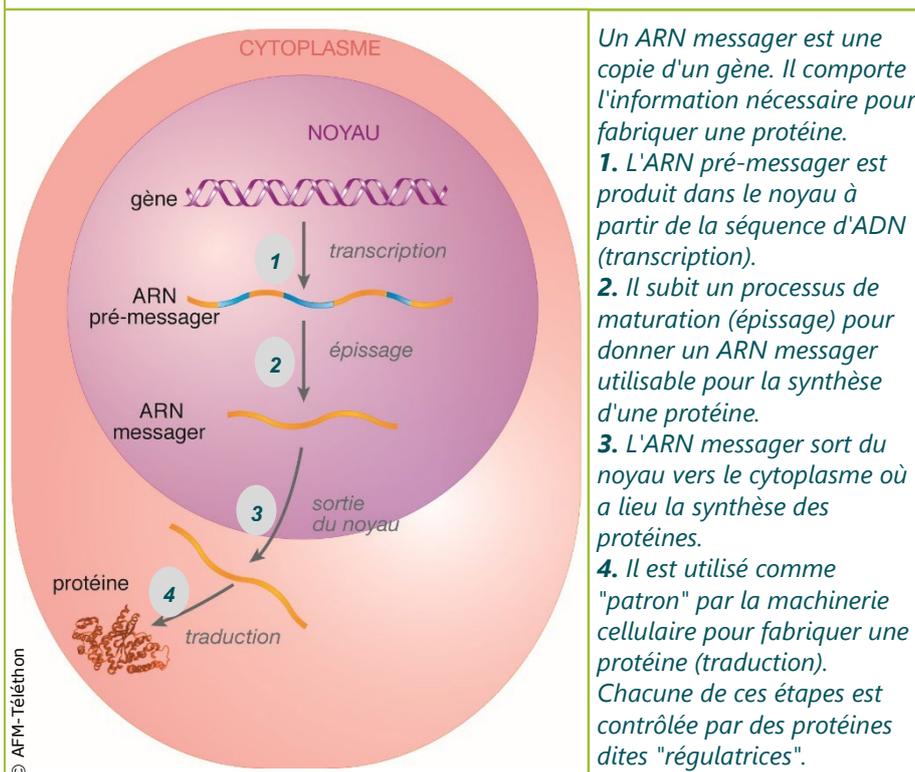
Après maturation (épissage), l'ARN messager sort du noyau pour servir de guide à la fabrication de la protéine DMPK.

Les **maladies** (d'origine)

**génétiques** sont des maladies dues à des anomalies de l'ADN, c'est-à-dire de l'information qui détermine le fonctionnement biologique de notre organisme. Cette information est présente dans nos cellules sous forme de chromosomes. Nous l'héritons de nos parents et nos enfants héritent de la nôtre. C'est pourquoi les maladies génétiques sont souvent familiales, c'est-à-dire qu'il peut y avoir plusieurs membres d'une même famille atteints par la maladie génétique.

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

### Rôle des ARN messagers dans la synthèse des protéines



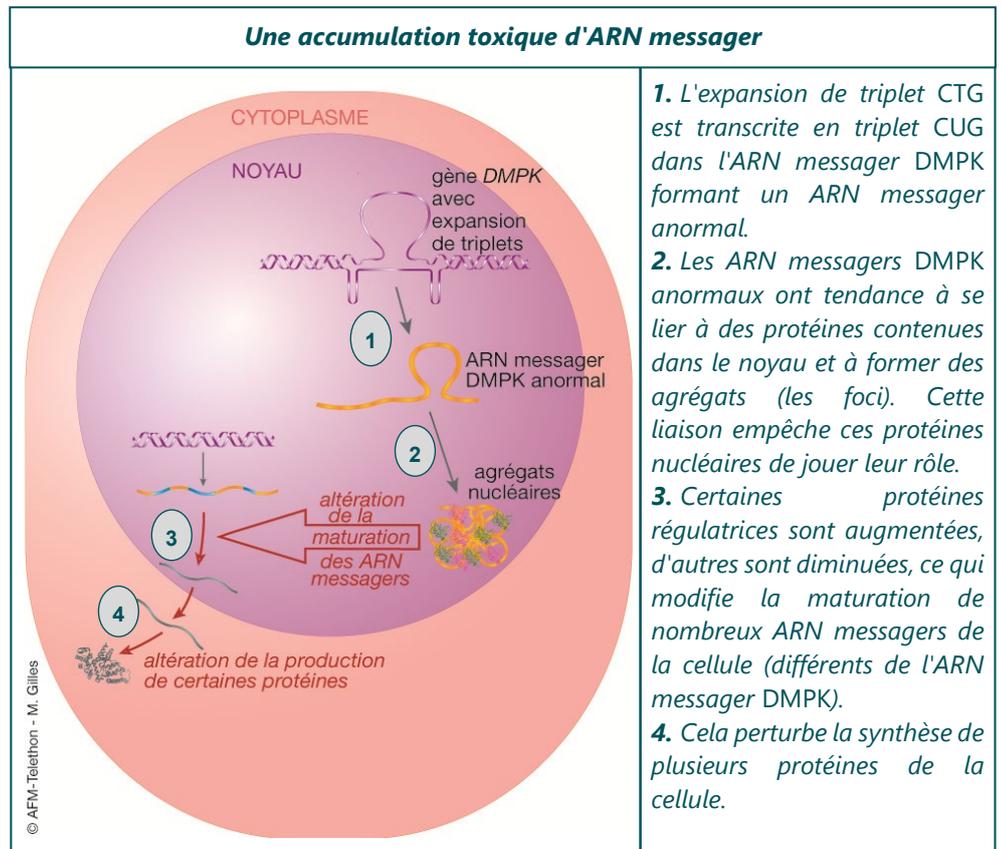


▪ Dans la DM1, les répétitions anormales de triplets CTG sont aussi recopiées dans les ARN messagers où ils forment des structures anormales en « tige-boucle ». Ces ARN mutés ne sortent plus dans le cytoplasme mais s'accumulent dans le noyau, constituant des agrégats qui perturbent notamment les fonctions de deux types de protéines :

- les protéines de liaison aux ARNs de la famille MBNL (*Muscleblind-like*), comme MBNL1, MBNL2 et MBNL3 selon les tissus, sont séquestrées par ces ARN anormaux ;
- les protéines de liaison aux ARNs de la famille CELF (CELF1 ou CUGBP1) ont une activité altérée.

Du fait de leur rôle dans la maturation d'autres ARN messagers, les modifications d'activité de MBNL et CELF1 provoquent des perturbations de l'expression d'autres gènes (effet boule de neige).

*L'expression d'un gène correspond à la quantité de protéine fabriquée à partir de ce gène. Un gène fortement exprimé conduit à la production de grosse quantité de protéine, un gène faiblement exprimé à la production de petite quantité de protéine.*



**Des ARN messagers altérés aux symptômes de la DM1**

La protéine MBLN1 intervient lors de la maturation de nombreux ARN messagers, dont ceux qui permettent de produire :

- l'amphiphysine 2 et la dystrophine, protéines du muscle squelettique dont l'absence provoque son affaiblissement progressif ;
- le canal ionique chlore musculaire qui est impliqué dans la myotonie ;
- le canal ionique sodium cardiaque (SCN5A) et la troponine cardiaque qui jouent un rôle dans l'apparition de troubles cardiaques ;
- la protéine tau, qui stabilise le cytosquelette des neurones et dont l'accumulation dans le cerveau est connue pour être toxique dans la maladie d'Alzheimer ;
- le récepteur de l'insuline qui est impliqué dans la résistance à l'insuline...



## Est-elle fréquente ?

Les études sont très divergentes sur la fréquence de la maladie.

- Certaines revues font état d'une prévalence estimée en moyenne à 10 à 12 personnes atteintes sur 100.000 individus (soit environ 1 personne sur 8.000) ce qui, à l'échelle de la population française, correspondrait à 5 000 à 8 000 personnes atteintes.

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

- Toutefois, une étude récente publiée en février 2021 montre que la prévalence de la DM1 pourrait être très sous-estimée. Des généticiens ont recherché une augmentation anormale de la répétition de triplets CTG dans le gène *DMPK* chez tous les nouveau-nés de l'État de New-York (États-Unis) nés entre décembre 2013 et avril 2014.

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

Dans les 2/3 de ces échantillons, le nombre de répétitions CTG ne dépassait pas 150, correspondant *a priori* à des formes peu symptomatiques, susceptibles de ne jamais être diagnostiquées, alors même qu'elles s'accompagnent aussi d'un risque d'atteinte cardiaque et de transmission de la maladie à la descendance.

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



## Des essais cliniques

Les essais cliniques consistent à évaluer les effets d'un traitement potentiel dans une maladie (un candidat-médicament, un dispositif médical...) afin de s'assurer qu'il est bien toléré et efficace dans cette maladie.

Le saviez-vous ?

### Les 4 phases d'un essai clinique

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

#### • Phase I : Tolérance

Le candidat-médicament est testé pour la première fois sur un petit groupe de personnes (souvent des volontaires sains) pour évaluer sa tolérance et sa distribution dans l'organisme (pharmacocinétique).

#### • Phase II : Effet/Dose optimale

Menée sur un groupe homogène de volontaires atteints de la maladie, la phase II étudie l'innocuité et l'efficacité du produit et va déterminer la dose optimale à utiliser.

#### • Phase III : Efficacité thérapeutique

La phase III se déroule sur un plus grand nombre de participants atteints de la maladie afin de préciser son efficacité thérapeutique par rapport à un traitement existant ou un placebo. Au terme de cet essai, le médicament peut obtenir une autorisation de mise sur le marché.

#### • Phase IV : Pharmacovigilance

Conduite après la mise sur le marché, la phase IV a pour but d'affiner les connaissances sur le produit et d'identifier tout effet secondaire grave et/ou inattendu dû à son administration.



▪ En juin 2022, six candidats-médicaments étaient à l'essai dans la maladie de Steinert (DM1).

| DÉVELOPPEMENT CLINIQUE                              |          |           |
|---|----------|-----------|
| PHASE I   | PHASE II | PHASE III |
| AMO-02 (56 participants, recrutement en cours)      |          |           |
| Nasmuscla (14 participants, recrutement en cours)   |          |           |
| Metformine (194 participants, essai en cours)       |          |           |
| AOC 1001 (44 participants, essai en cours)          |          |           |
| MYD-0124 (30 participants, essai en cours)          |          |           |
| Pitolisant (135 participants, recrutement en cours) |          |           |



## L'AOC 1001

Développé par *Avidity Biosciences*, l'AOC 1001 est un petit ARN interférent spécifique des répétitions présentes sur l'ARN *DMPK*. D'après une présentation au congrès annuel de l'Académie américaine de Neurologie, il a été testé sur des cellules musculaires prélevées chez des malades ou injecté à des primates. Dans les 2 modèles, il diminue notablement la quantité d'ARN *DMPK* dans les cellules musculaires squelettiques.

Les autorités sanitaires européennes et américaine lui ont accordé le statut de médicament orphelin pour faciliter son développement clinique.

*Malecova B, AAN Annual Meeting 2021 Apr.*

**Un médicament à base d'ARN**  
 L'AOC 1001 est un petit ARN dit interférent (siRNA) : il a été créé pour se fixer spécifiquement à un ARN cible, l'ARN *DMPK* muté, entraînant sa destruction.  
 Pour qu'il pénètre plus efficacement à l'intérieur des cellules musculaires, il est associé à un anticorps reconnu par un récepteur à la surface des cellules musculaires (le récepteur de la transferrine TfR1).  
 On parle d'oligonucléotide de type siRNA conjugué à un anticorps (*antibody oligonucleotide conjugates* ou AOC).

- Un essai de phase I/II est en cours aux Etats-Unis pour étudier la tolérance et la pharmacocinétique de l'AOC 1001 chez des patients atteints de DM1, en injectant une dose unique dans un premier temps puis des doses croissantes d'AOC 1001 chaque mois pendant un trimestre.

**Essai MARINA**



Aux États-Unis



44 participants  
(âgés de 18 à 65 ans)



Recrutement en cours



6 mois de suivi



Oct. 2021 – Sept. 2023

NCT05027269

## L'AMO-02

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

**Inhiber l'enzyme GSK3β**  
 Dans la DM1, les anomalies du gène *DMPK* perturbent l'activité de nombreuses molécules, dont celle de l'enzyme GSK3β qui est augmentée dans certains tissus. Cette hausse d'activité altère la formation de tissus musculaires et nerveux.  
 L'AMO-02 est un inhibiteur de l'enzyme GSK3β. En l'inactivant, il normalise l'activité de CUGBP1, une protéine régulatrice anormalement activée dans la DM1. Cela améliore le fonctionnement général des cellules.

*Afin d'encourager le développement de traitements pour les maladies rares, les autorités de santé ont élaboré une procédure spécifique : la désignation de médicament orphelin. Elle consiste à attribuer le statut de « médicament orphelin » à un candidat-médicament développé pour soigner une maladie rare. Obtenir ce statut ne signifie pas que les essais cliniques du candidat-médicament chez des personnes malades apporteront les preuves d'efficacité, de tolérance et de qualité exigés pour l'attribution future d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), mais que sa valeur médicale est déjà démontrée sur le plan scientifique par des études en laboratoire sur des modèles de la maladie. L'entreprise pharmaceutique dont un produit est désigné médicament orphelin bénéficie de conditions facilitatrices aux différentes étapes du développement.*

Phase I/II  
Tolérance-  
Effet/dose



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

*J Horriqan J et al. Pediatr Neurol. 2020 Aug.*

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

Un nouvel essai de phase II/III est en cours en Angleterre, en Australie, au Canada, aux États-Unis et en Nouvelle-Zélande auprès de 56 enfants atteints de la forme congénitale de la DM1. Il évalue pendant 5 mois et 2 semaines l'efficacité et la bonne tolérance d'AMO-02.

Phase II/III  
Effet/Dose  
Efficacité

### Essai de phase II/III



À l'étranger



56 participants  
(6 à 16 ans)



Recrutement en cours



22 semaines de suivi



Mars 2021 – Février 2023

NCT03692312

### La metformine



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

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

Phase III  
Efficacité

### Essai de phase III



En Italie



194 participants (18 à 64 ans)



Recrutement terminé



2 ans de suivi



Débuté en juillet 2019

EudraCT number: 2018-000692-32

### Une molécule étudiée depuis 2015

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



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

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

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

- Une étude américaine publiée en novembre 2019 a montré que la metformine diminuerait le risque de cancers chez les personnes atteintes de DM1 et diabétiques. À partir des dossiers de 913 patients atteints de DM1, les auteurs ont observé qu'il existe :

- un risque de diabète de type 2 plus élevé dans la DM1 que dans la population générale,
- un risque accru de tumeurs malignes chez les patients atteints de DM1 et diabétiques,
- un risque statistiquement diminué de tumeurs malignes chez les patients atteints de DM1 et diabétiques qui prennent de la metformine.

- Dans un article publié en avril 2020, des chercheurs espagnols rapportent la mise en évidence d'anomalies du fonctionnement des mitochondries et du métabolisme énergétique dans des cellules de personnes atteintes de DM1. L'ajout de metformine à ces cellules en culture permet de faire disparaître ces anomalies.

**Un mécanisme d'action à clarifier**  
 Le rôle des mitochondries dans la DM1 n'est pas connu. Les auteurs font l'hypothèse que des altérations du métabolisme et du fonctionnement des mitochondries ressemblant à un vieillissement accéléré existeraient dans la DM1 et que la metformine pourrait en partie les corriger.

*García-Puga M et al. Int J Mol Sci. 2022 Mar.*

### MYD-0124

Le MYD-0124 est un antibiotique commercialisé de longue date (l'érythromycine), qui a un effet bénéfique sur la myotonie de souris atteintes de DM1. Cette petite molécule serait capable de se lier aux répétitions CUG de l'ARN DMPK muté, entraînant la libération des protéines régulatrices MBNL et la correction des anomalies de la maturation des ARN messagers cibles des protéines MBNL.

- Un essai clinique est en cours au Japon.

**Essai de phase II**



**Au Japon**



**30 participants (20 à 55 ans)**



**Recrutement terminé**



**6 mois de suivi**



**Débuté en sept 2019.**

JPRN: JRCT2051190069

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

*I-Stem travaille à la fois sur la thérapie cellulaire pour restaurer la fonction d'un tissu ou d'un organe grâce à une greffe de cellules souches et sur des outils développés à partir de cellules souches pour mieux comprendre les mécanismes des maladies rares et découvrir de nouveaux médicaments.*

- WEB** [www.istem.eu](http://www.istem.eu)
- WEB** [www.institut-biotherapies.fr/](http://www.institut-biotherapies.fr/)

*Les mitochondries sont les centrales énergétiques de la cellule. Grâce à leur chaîne respiratoire, elles fournissent l'énergie utilisée par la cellule. Le nombre de mitochondrie au sein d'une cellule est variable - il est fonction des besoins de la cellule en énergie - allant de quelques centaines à près d'un million. Une fibre musculaire, très demandeuse en énergie, contient plusieurs milliers de mitochondries.*

Phase II  
Effet/Dose



## Le traitement de la somnolence

### Le pitolisant



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

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

**Essai de phase II**



Aux États-Unis



**135 participants** (âgés de 18 ans à 65 ans)



Recrutement en cours



11 semaines de suivi



Juin 2021 – Oct 2022

NCT04886518

### MYODM



Le MYODM est un complément alimentaire développé par la société *Myogem Health Company*. Il contient du cacao (*Theobroma cacao*) enrichi en caféine.

- Une étude s'est déroulée en Espagne pour voir si le MYODM consommé 3 fois par jour améliore la somnolence et la qualité de vie dans la DM1.

**Essai de supplémentation nutritionnelle**



En Espagne



**30 participants** (âgés de 18 ans et +)



Essai terminé, résultats en attente de publication



6 mois de suivi



Nov. 2020 – Déc. 2021

NCT04634682

## La mexilétine dans le traitement médicamenteux de la myotonie



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

- Des médecins anglais ont étudié les dossiers médicaux de 20 patients atteints de maladie de Steinert et 5 patients atteints de dystrophie myotonique de type 2, traités avec de la mexilétine. La durée du traitement allait d'un mois à 18 ans (2,5 ans en moyenne).



Vingt-et-une personnes ont jugé le traitement efficace (« myotonie moins sévère », « épisodes moins longs et/ou moins fréquents »), tandis que trois autres l'ont jugé partiellement efficace et seulement une, inefficace.

- Comme pour des études précédentes (un essai américain et un essai italien, chacun sur une vingtaine de personnes), le traitement est bien toléré sur le plan cardiaque. S'il peut exister des effets secondaires au niveau gastro-intestinal, ils sont améliorés par des médicaments à visée digestive. *Mousele C et al. Neurol Clin Pract. 2021 Oct.*

Le saviez-vous ?

**Namuscla®**

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

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

**Essai du Namuscla® dans les troubles myotoniques**



En France



14 participants (âgés de 6 à 17 ans).



Recrutement en cours



56 jours de suivi



Juin 2021 – Avril 2023

2019-003758-97/FR

Phase III  
Efficacité

**La thérapie cognitivo-comportementale**

La thérapie cognitivo-comportementale (TCC) est un accompagnement psychologique déjà évalué dans la maladie de Steinert au cours de l'essai international OPTIMISTIC.

- Cet essai européen, mené d'avril 2014 à juillet 2018, auprès de 231 personnes atteintes de DM1 et souffrant de fatigue chronique sévère a montré que celles ayant bénéficié de la thérapie cognitive et comportementale réalisaient davantage d'activités physiques au cours de leurs journées et avaient une meilleure participation sociale (dans le cadre familial, amical, professionnel...). Leur niveau de fatigue et de somnolence pendant la journée était également diminué.

La thérapie cognitive et comportementale leur a permis de se remotiver pour être plus actives et de retrouver le moral. Après l'arrêt de la thérapie, ces effets positifs ont eu tendance à s'atténuer avec le temps.

La réalisation d'une IRM musculaire chez 27 participants de l'essai OPTIMISTIC a mis en évidence une augmentation du volume musculaire chez les personnes ayant bénéficié d'une thérapie cognitivo-comportementale.

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



### Mesurer l'impact et l'évolution de la maladie

Une analyse rétrospective des résultats de l'essai a montré que parmi les 27 critères d'évaluation mesurés lors de l'essai, le questionnaire DM1-Activ est efficace pour mettre en évidence une amélioration de l'état de santé des personnes ayant bénéficié d'une TCC. Ce questionnaire, récemment mis au point, est donc un outil pertinent pour les futurs essais cliniques dans la DM1, même s'il est moins performant sur certains symptômes en lien avec la DM1 comme l'apathie et le retentissement de la maladie sur la vie sociale.

*van As D et al J Neuromuscul Dis. 2021 Jul.*

### Le projet ReCognitION

Le projet ReCognitION (**Recognition and validation of druggable targets from the response to cognitive behaviour therapy in myotonic dystrophy type 1 patients from integrated omics networks**) s'inscrit dans le prolongement de l'essai OPTMISTIC.

L'objectif est d'identifier et d'évaluer sur des modèles animaux des molécules déjà commercialisées capables de reproduire les effets biologiques bénéfiques obtenus grâce à la thérapie cognitivo-comportementale.

Une première publication en mars 2022 rapporte un lien possible entre la réponse immunitaire et la sévérité de la maladie.

*Nieuwenhuis S et al. Int J Mol Sci. 2022 Mar.*

### La ventilation non invasive

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

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

- Dans un article publié en janvier 2021, des spécialistes néerlandais de la DM1 se sont penchés sur l'observance des techniques d'assistance ventilatoire, c'est-à-dire la manière dont le patient suit ou non les recommandations de son médecin pour utiliser l'appareil de ventilation, et son retentissement éventuel sur la survie.

Les dossiers de 224 patients atteints de DM1 ont été analysés, dont 111 ont bénéficié d'une ventilation non-invasive nocturne, le plus souvent du fait de la présence d'une hypercapnie (la respiration ne permet pas d'évacuer le gaz carbonique CO<sub>2</sub> produit par l'organisme) diurne.

Contrairement aux idées reçues, l'observance s'est avérée globalement satisfaisante (autour de 85%). Seuls les patients utilisant leur machine de ventilation plus de cinq heures par nuit voient leur espérance de vie augmenter de manière statistiquement significative.

*Seijger C. et al Respiration. 2021 Jan.*

- Ces données sont à comparer avec les résultats d'une étude rétrospective anglaise auprès de 40 personnes atteintes de DM1 chez qui une ventilation non-invasive a été prescrite : la moitié des participants a déclaré avoir ressenti une amélioration de leur état grâce à la VNI (moins de somnolence).

La **réaction immunitaire** est la réponse du système de défense de l'organisme face à un élément qu'il considère comme étranger (virus, bactérie...).



Ces participants avaient une meilleure observance que les autres, avec en moyenne 4 heures de VNI par jour, contre 1,6 heure pour ceux qui ne ressentait aucune amélioration. Onze pour cent des participants avait complètement abandonnée la VNI.

*Rautemaa V et al. ERJ Open Res. 2021 Jul.*

**Les bénéfices de la VNI : que sait-on ?**

Une équipe néerlandaise a passé en revue toutes les études ayant évalué les effets de la ventilation assistée non invasive dans la DM1. Neuf études cliniques ont été analysées, ce qui a permis aux auteurs de conclure que la ventilation non invasive améliore les échanges gazeux entre l'air et le sang (le sang veineux chargé en CO<sub>2</sub> est transformé en sang artériel riche en O<sub>2</sub> au niveau des poumons) et peut améliorer la survie des personnes ayant une insuffisance respiratoire chronique et une maladie de Steinert.

Les auteurs soulignent que d'autres études sont nécessaires pour définir plus finement les critères de mise en route et les effets de la ventilation sur la survie ainsi que pour en améliorer l'acceptation par les malades.

*Bettine A H et al. Respiration. 2021 May.*

- Deux études sont en cours en France pour mieux caractériser l'atteinte respiratoire.
  - La première recherche des facteurs associés à une hypoventilation alvéolaire (une diminution du volume d'air circulant dans les alvéoles des poumons): paramètres respiratoires, atteinte cognitive, somnolence dans la journée
  - La seconde étudie ceux associés à un essoufflement: force musculaire, poids, dépression...

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

*L'insuffisance respiratoire se définit comme l'incapacité de l'appareil respiratoire d'enrichir en oxygène (O<sub>2</sub>) le sang veineux (chargé en gaz carbonique CO<sub>2</sub>) qui arrive aux poumons. Selon son importance, elle peut n'entraîner aucune gêne, ou se manifester par un essoufflement exagéré à l'effort, des bronchites à répétition, des maux de tête au réveil...*

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

**Facteurs associés à une hypoventilation dans la DM1**



**En France**



**160 participants (18 ans et +)**



**Essai en cours de recrutement**



**5 ans de suivi**



**Juin 2010 – Sep 2023**

NCT03764150

**Facteurs associés à un essoufflement dans la DM1**



**En France**



**80 participants (18 ans et +)**



**Essai en cours de recrutement**



**6 mois de suivi**



**Juil. 2020 – Juil. 2023**

NCT04835298



## De nouvelles pistes de traitement

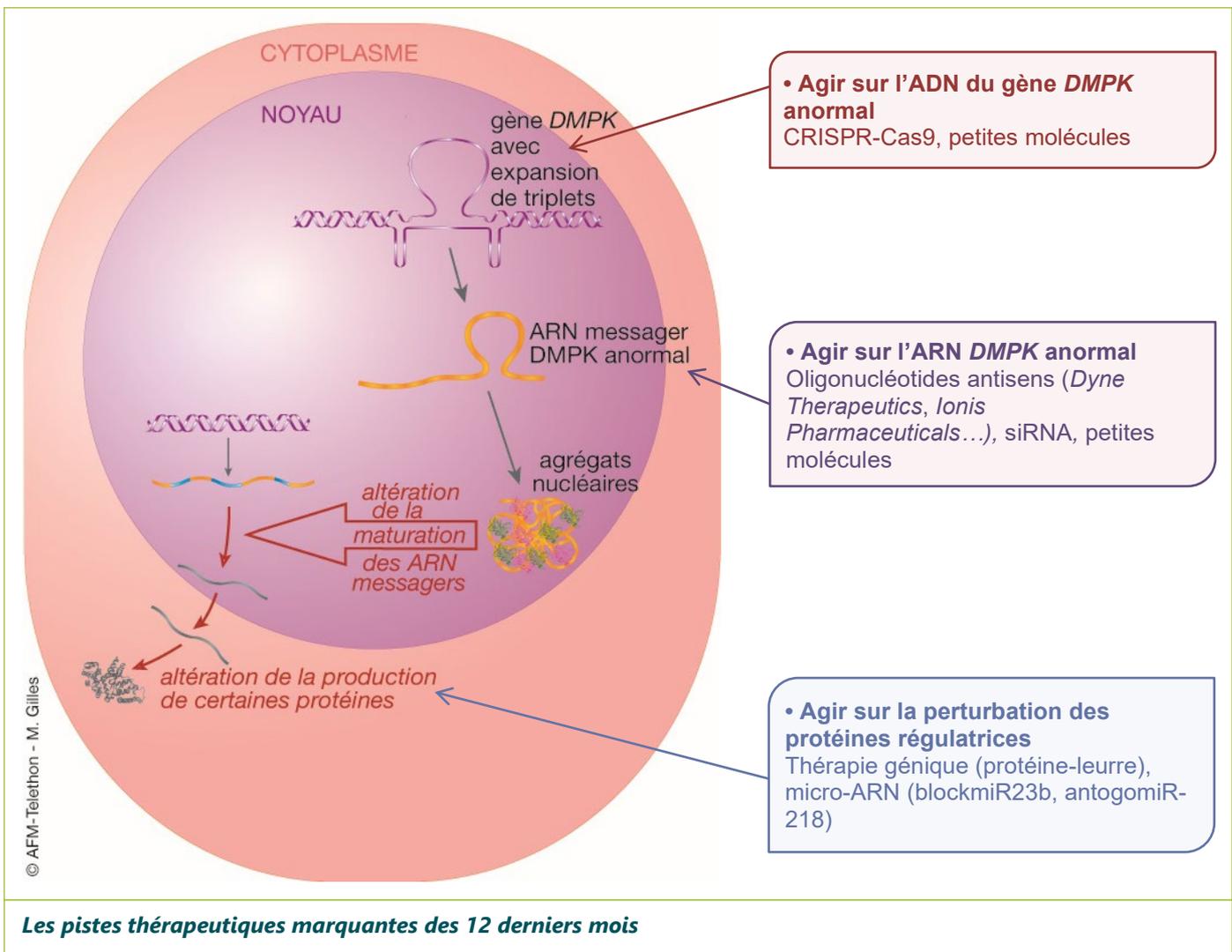
L'avancée des connaissances sur les mécanismes moléculaires et l'histoire naturelle de la maladie de Steinert (DM1) permettent d'envisager différentes voies thérapeutiques.

Ces pistes, avant d'être validées chez l'homme dans le cadre d'essais cliniques, doivent d'abord être testées sur des modèles cellulaires et animaux.



### Les pistes thérapeutiques à l'étude dans la maladie de Steinert visent à agir à différents niveaux :

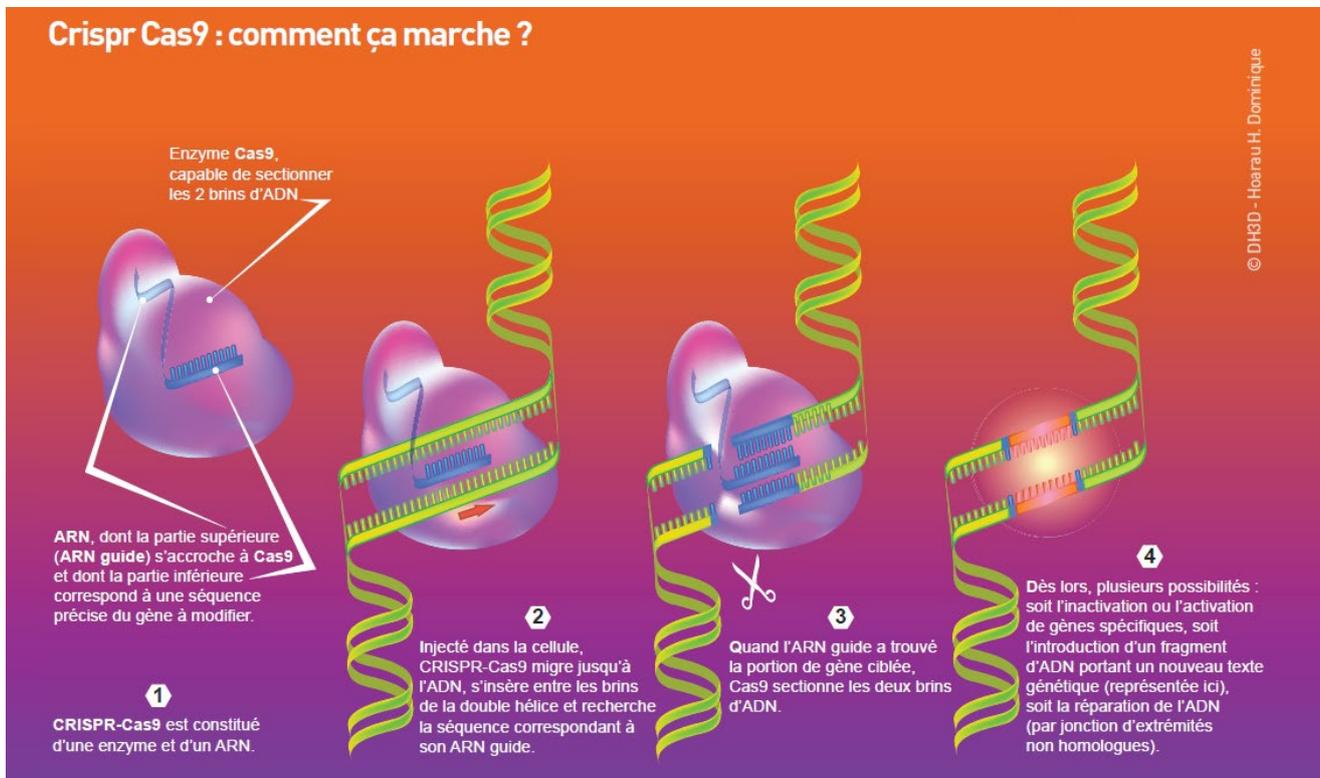
- sur l'ADN (et les répétitions CTG) du gène *DMPK* anormal,
- sur l'ARN (et les répétitions CUG) anormal,
- sur les agrégats nucléaires,
- sur les protéines séquestrées,
- sur les conséquences de ces anomalies sur le fonctionnement de la cellule.





## Agir sur le gène *DMPK*

Le système CRISPR-Cas9 est un nouvel outil très performant de modification localisée de l'information génétique (édition du génome). Il peut être utilisé pour exciser les répétitions *CTG* au niveau du gène *DMPK*.



Plusieurs études sont en cours dans la DM1, notamment par l'équipe d'Ana Buj Bello au Généthon qui, en collaboration avec l'équipe de Denis Furling et Geneviève Gourdon à l'Institut de Myologie, a développé et évalué une approche de thérapie génique utilisant CRISPR-Cas9. Soutenus par l'AFM-Téléthon, leurs travaux ont montré que cette approche permet de supprimer les répétitions *CTG* du gène *DMPK* et d'éliminer les agrégats d'ARN toxiques dans un modèle cellulaire de la maladie. Le produit de thérapie génique a été injecté dans des muscles de souris atteintes de DM1. Une diminution des agrégats toxiques d'ARN *DMPK* muté a été observée dans le noyau des cellules musculaires des souris malades. Forts de ces résultats encourageants, les chercheurs poursuivent depuis leurs travaux afin d'améliorer l'efficacité de cette approche et d'envisager une administration systémique pour traiter le corps dans son ensemble.

*Scudato LM et al Mol Ther. 2019 June.*

Le saviez-vous ?

### Lutter contre les dystrophies myotoniques en équipe

Depuis 2019, les équipes de Denis Furling, expert des dystrophies myotoniques, de Geneviève Gourdon, spécialiste de la répétition du triplet *CTG*, d'Arnaud Ferry, spécialiste en physiologie musculaire, et de Guillaume Bassez, neurologue et chercheur-clinicien expérimenté de la maladie de Steinert qui coordonne le registre DM-Scope, se sont rassemblées au sein de l'Institut de Myologie pour former une seule et même équipe complémentaire afin de mettre en commun les efforts déployés pour combattre la maladie, accélérer la recherche et faire émerger de nouvelles pistes thérapeutiques.

**La voie systémique** est un mode d'administration d'un médicament. Injecté par voie veineuse ou artérielle, le médicament diffuse rapidement à tout l'organisme via la circulation sanguine (on parle de circulation systémique, ou grande circulation).

**L'Institut de Myologie** est un centre de recherche et développement créé et soutenu par l'AFM-Téléthon, regroupant plus de 250 experts du muscle et de ses maladies.

<https://www.institut-myologie.org/>



Les **cellules souches pluripotentes induites (cellules iPS)** sont des cellules qui peuvent s'auto-renouveler indéfiniment en culture et se différencier en n'importe quelles cellules spécialisées de l'organisme.

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

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

- Travaillant en lien avec l'équipe française, des chercheurs italiens ont développé une approche permettant de cibler quand et dans quelles cellules (musculaires et cardiaques, neurones) le système CRISPR-Cas 9 est actif et coupe les répétitions CTG. Cela permet de réduire les risques potentiels liés à cette méthode (développer une réaction immunitaire contre l'enzyme Cas9, enlever un fragment d'ADN plus large que voulu). Ils ont montré que leur technique permettait de diminuer le nombre de répétitions CTG et de réduire la quantité d'agrégats nucléaires sur des cellules prélevées chez des malades et dans des muscles de souris malades traitées.

*Cardinali B et al. Mol Ther Nucleic Acids. 2021 Nov.*

- L'équipe française a aussi collaboré avec des chercheurs belges pour étudier l'effet d'une approche CRISPR-Cas9 sur des cellules cardiaques. À partir des cellules prélevées chez des personnes atteintes de DM1, ils ont mis au point des cellules iPS reproduisant les caractéristiques des cellules cardiaques. Ils ont montré que couper les répétitions CTG grâce au système CRISPR-Cas9 réduisait les perturbations de l'épissage propres à la DM1.

*Dastidar S et al. Mol Ther. 2021 Aug.*

Le saviez-vous ?

#### Un outil efficace aussi sur l'ARN

En modifiant la Cas9, ou en la remplaçant par une Cas13, il est possible de cibler et dégrader l'ARN contenant des expansions CUG. Plusieurs approches sont en développement dans la DM1.

*Batra R et al. Nat Biomed Eng. 2020 Sep*

*Zhang N et al. Front Genet. 2020 (Déc)*

#### Avec de petites molécules

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

*de Pontual L et al. Med Sci (Paris). 2021 Nov.*

#### Agir sur l'ARN DMPK

De nombreuses approches ciblant l'ARN messager DMPK muté sont en développement. Leur objectif est de libérer les protéines anormalement piégées dans les agrégats nucléaires en agissant sur l'ARN DMPK anormal.

#### Des oligonucléotides antisens optimisés

Plusieurs oligonucléotides antisens sont en développement dans la DM1. Capables de se lier spécifiquement aux répétitions CUG de l'ARN messager DMPK, ils peuvent entraîner sa dégradation.

Le saviez-vous ?

#### Qu'est-ce qu'un oligonucléotide antisens ?

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



- La société *Dyne Therapeutics* a développé un oligonucléotide antisens couplé à un fragment d'anticorps afin d'améliorer sa pénétration dans les cellules musculaires (en ciblant le récepteur hTfR1, présent en grande quantité à leur surface) après administration systémique.

Des résultats présentés au congrès annuel de la Société américaine de thérapie génique et cellulaire (ASGCT) en 2021 et 2022 montrent que :

- la molécule de *Dyne therapeutics* diminue la quantité d'agrégats nucléaires et améliore les défauts d'épissage sur des modèles cellulaires de DM1 ;

- l'injection par voie intraveineuse du produit à des souris atteintes d'une forme sévère de DM1 diminue de 40% à 60% la quantité d'ARN *DMPK* toxique dans différents muscles squelettiques ainsi que dans le cœur.

- injecté à des primates, le produit a été bien toléré et a réduit la quantité d'ARN *DMPK*.

[Zanotti S et al. American Society of Gene & Cell Therapy congress 2021 May.](#)

[Zanotti S. et al. American Society of Gene & Cell Therapy congress 2022 May.](#)

- Des chercheurs américains, en collaboration avec *Ionis Pharmaceuticals*, ont testé un oligonucléotide antisens (IONIS 486178) qui cible l'ARN *DMPK*, en-dehors de la séquence répétée. Injecté à des souris atteintes de DM1 par voie systémique, le produit a amélioré les capacités locomotrices, la myotonie et les troubles de la conduction cardiaque.

[Yadava RS et al. Hum Mol Genet. 2020 Apr.](#)

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

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

- Des chercheurs espagnols ont mis au point plusieurs peptides qui ciblent les répétitions *CUG*. Testés chez des mouches modèles de DM1, ils ont montré des résultats encourageants.

[Rapisarda A. et al. Sci Rep. 2021 Sep.](#)

### Avec de petites molécules

Une autre piste consiste à utiliser des petites molécules capables de se fixer à la structure en forme de boucles que forment les répétitions *CUG* de l'ARN messager *DMPK*. Cela permet de libérer les protéines régulatrices (la protéine MBNL en particulier) ou d'interrompre la fabrication de l'ARN messager muté.

- Différentes molécules créées en laboratoire ont montré une certaine efficacité sur des cellules modèles de DM1.

[Vezina-Dawod S et al. ACS Med Chem Lett. 2021 Mar.](#)

[Li K. et al. ChemMedChem. 2021 Jun.](#)

[Lee JY et al. ACS Chem Biol. 2022 Apr.](#)

### Agir sur les protéines régulatrices perturbées

Dans la maladie de Steinert, des protéines régulatrices de la famille MBNL sont séquestrées dans les agrégats formés par les ARN *DMPK* anormaux. Ces protéines MBNL régulent la maturation d'autres ARNs et influencent ainsi l'activité de nombreuses autres protéines de la cellule,

Dans la DM1, la séquestration de ces protéines MBNL par les agrégats nucléaires anormaux les rend moins disponibles, entraînant par ricochet de nombreuses perturbations dans les cellules musculaires.

*La voie systémique est l'un des modes d'administration possible d'un médicament. On parle aussi de voie « générale », par opposition à « voie locale » (pommade, spray...). Un médicament administré par voie systémique ou générale peut être injecté (dans une veine, un muscle...), avalé (comprimés, gélule...) ou pris par voie rectale (suppositoires). Il rejoint la circulation sanguine (ou circulation systémique) pour atteindre le ou les sites où il doit agir.*



*Le virus adéno-associé (AAV pour adeno-associated virus) est un petit virus à ADN, qui peut infecter l'être humain. Toutefois, il ne provoque pas de maladie et n'entraîne qu'une réponse immunitaire de défense modérée. Une fois à l'intérieur des cellules, le virus AAV, comme tous les virus, incorpore ses gènes dans l'ensemble des gènes de la cellule infectée. Il est utilisé en génie génétique comme vecteur pour la thérapie génique.*

### Avec la thérapie génique

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

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

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

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

*Arandel L. et al. Nat Biomed Eng. 2022 Feb.*

### Avec des micro-ARN

**Le saviez-vous ?**

#### Les micro-ARN (miARN)

Les micro-ARN sont des petits ARNs capables de réguler la fabrication d'une protéine cible en se fixant spécifiquement sur son ARN messager. Ils interviennent dans le contrôle de nombreux processus biologiques. Ils sont aussi étudiés comme des cibles thérapeutiques potentielles. Agir sur les micro-ARN spécifiquement dérégulés dans la DM1 pourrait permettre de compenser certaines perturbations liées à la maladie. Des équipes développent en laboratoire des micro-ARN synthétiques ciblant les micro-ARN dérégulés afin d'inhiber leur action.

▪ Une équipe espagnole a développé des micro-ARN ciblant miR23b ou miR-218, deux micro-ARN qui régulent la synthèse de la protéine MBNL1.

Un micro-ARN appelé blockmiR a été fabriqué pour se lier spécifiquement à la séquence régulatrice indispensable à la fabrication de miR-23b et empêcher sa synthèse. Administré par voie intra-veineuse à des souris atteintes de DM1, il a permis d'augmenter l'expression de MBNL1 ce qui a eu pour conséquence d'améliorer la force musculaire des souris.

*Overby SJ. Et al. Mol Ther Nucleic Acids. 2022 Feb.*

Un autre micro-ARN appelé antagomiR-218 a été fabriqué pour se lier spécifiquement à miR-218 et empêcher son action. Injecté en sous-cutané à des souris atteintes de DM1, il améliore leur force et réduit la myotonie, grâce à une augmentation de la quantité de protéine MBNL.

*Cerro-Herreros E. et al. Mol Ther Nucleic Acids. 2021 Jul.*



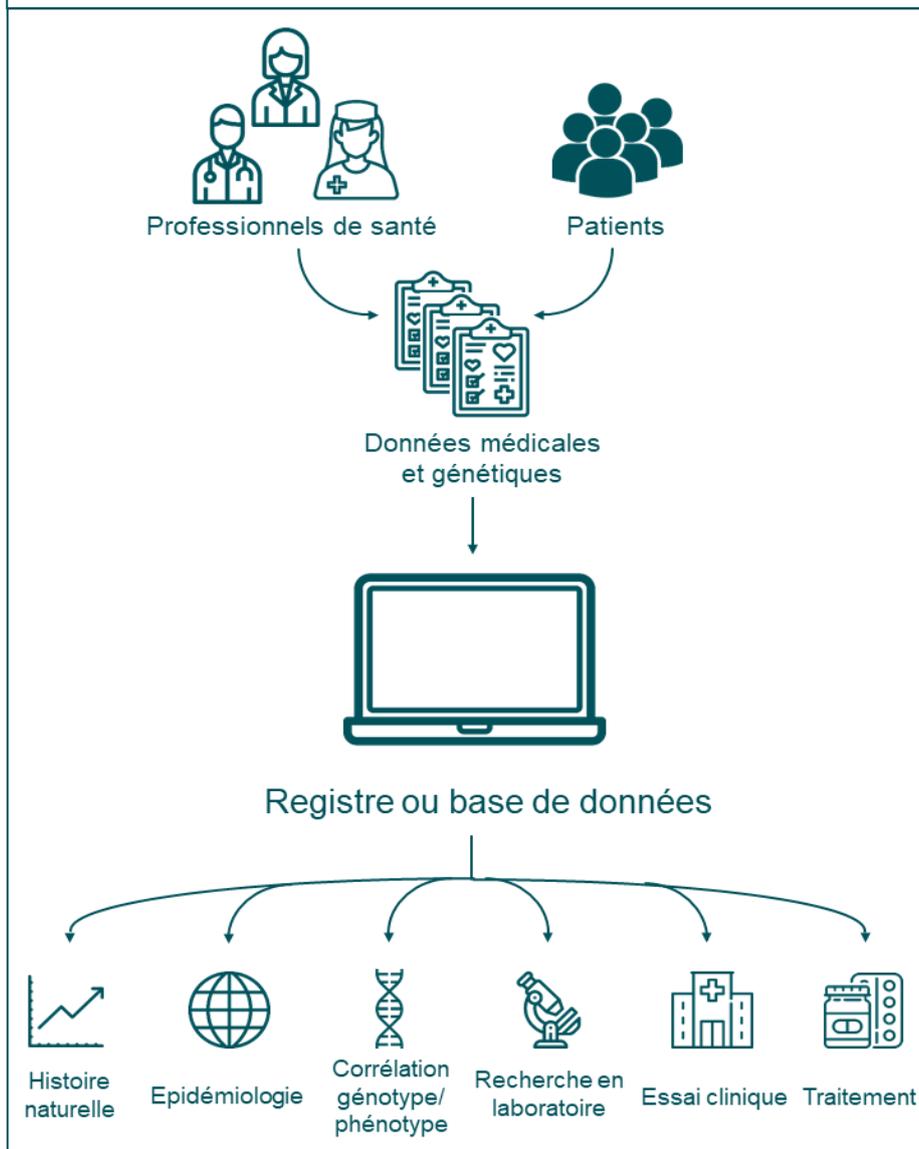
## Des outils cliniques pour les prochains essais

### Des bases de données

Le développement de bases de données de patients permet d'effectuer un recensement (exhaustif en cas de registre) des personnes atteintes d'une même maladie, de préciser l'histoire naturelle de celle-ci, d'établir des corrélations génotype/phénotype et de faciliter le recrutement de patients dans les essais cliniques.

#### **Registre, base de données**

*Un registre de patients ou une base de données sont des recueils de données moléculaires et médicales de personnes atteintes d'une même maladie (avec leur autorisation).*



#### **L'Observatoire DM-Scope**

La base de données DM-Scope, soutenue par l'AFM-Téléthon, a été mise en place en 2008 en France dans le but de collecter les données des personnes atteintes de dystrophie myotonique et de favoriser la recherche clinique dans ces maladies. Elle est devenue la plus grande base de données mondiale sur les dystrophies myotoniques.



Les **Centres de référence des maladies neuromusculaires** sont des consultations spécialisées dans les maladies neuromusculaires labellisées par le ministère de la santé. Outre le suivi médical des personnes atteintes de maladies neuromusculaires, les consultations centres de références peuvent être sollicitées pour leur expertise dans le domaine du diagnostic ou de la prise en charge, par rapport à des situations médicales complexes. Elles contribuent à la réalisation d'essais cliniques et à l'amélioration des pratiques professionnelles.

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

Grâce à une étroite concertation avec 55 centres de référence ou de compétences neuromusculaires, elle est à l'origine de 12 études cliniques (étude observationnelle, recherche fondamentale, recrutement de patients pour des essais cliniques...).

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

### Observatoire français des dystrophies myotoniques DM-Scope



En France



Créée en janvier 2008



Recrutement en cours



3640 patients

### Le projet I-DM-Scope

Un consortium franco-qubécois appelé I-DM-Scope a pour objectif de créer une **plateforme internationale** pour les dystrophies myotoniques afin de faciliter la mise en place d'études multicentriques, réaliser des études d'histoire naturelle, identifier des marqueurs biologiques, développer des traitements potentiels...

Mis en place en juillet 2016, il regroupe l'Observatoire DM-Scope et une base de données québécoise incluant la région de Québec et du Saguenay.

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



Au Canada



Créée en 2002



Recrutement en cours



1410 patients

### D'autres registres dans le monde

- Au Japon, le recensement des malades s'effectue au travers du registre neuromusculaire national Remudy :
    - le sous-registre consacré aux dystrophies myotoniques répond aux normes internationales telles qu'édictées par l'alliance Treat-NMD et l'ENMC,
    - il comprend 976 patients (en mars 2020) dont un seul est atteint de dystrophie myotonique de type 2,
    - les formes congénitales semblent particulièrement prévalentes et représentent 11% de l'ensemble des cas de DM1 recensés,
- Ce registre s'avère utile pour édicter des standards de soins et étudier l'histoire naturelle de la maladie.

*Sugimoto M et al J Neurol Sci . 2022 Jan*



La base de données en ligne MDFR (pour *Myotonic Dystrophy Family Registry*) a été lancée en 2013 par l'association américaine *Myotonic dystrophy foundation* pour collecter des informations médicales et démographiques sur les personnes atteintes de dystrophies myotoniques (DM) afin d'aider les chercheurs à développer de nouveaux traitements efficaces et à identifier des participants pour d'éventuelles études de recherche. Près de 2400 personnes ont été incluses.

**Base de données de familles Dystrophies myotoniques (MDFR)**



Aux États-Unis



Créée en février 2013



Recrutement en cours



3 000 (objectif)

NCT02398786

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

## Identifier de bons critères d'évaluation

### Trouver des biomarqueurs

Une revue de la littérature fait le point sur les examens utilisés pour mesurer la force musculaire dans la maladie de Steinert (DM1). À partir de 80 études publiées, ses auteurs ont trouvé que la fraction d'éjection cardiaque du ventricule gauche est le paramètre le plus utilisé pour mesurer la force du muscle cardiaque, La force des muscles inspiratoires (diaphragme...) et expiratoires (abdominaux) est évaluée par la mesure des pressions inspiratoire et expiratoire maximales, lors de l'examen spirométrique. Pour la force des muscles squelettiques, elle peut être mesurée par un dynamomètre.

*Mateus T. et al Neuromuscul Disord . 2021 Oct.*

### Les micro-ARN

Le saviez-vous ?

#### Les micro-ARN (miARN)

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

Ils interviennent dans le contrôle de nombreux processus biologiques.

Présents dans le sang et l'urine, ils peuvent facilement être détectés.

Plusieurs micro-ARN sont modifiés dans la DM1 et ont été proposés comme biomarqueurs. Ils peuvent être dosés dans le sang ou les muscles pour confirmer le diagnostic, voire suivre l'évolution de la maladie. Toutefois, ces résultats ne sont pas toujours reproductibles d'une étude à l'autre. Il est nécessaire de standardiser les techniques de dosage.

Une publication de septembre 2021 a identifié 2 biomarqueurs, *miR-223-3p* et *miR-24-3p* pertinents chez 9 personnes atteintes de DM1, puis confirmé leur intérêt sur une soixantaine de personnes.

*Koutalianos D et al. Mol Ther Methods Clin Dev . 2021 Sep.*

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...).

La **fraction d'éjection cardiaque** est le reflet de la capacité du cœur à propulser le sang dans la circulation. Plus le cœur se contracte efficacement, plus la fraction d'éjection est grande.



**L'IRM**

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



**L'IRM dans la maladie de Steinert**

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

- Une autre publication propose d'utiliser les images d'IRM musculaire comme biomarqueur pour suivre l'évolution de la maladie. Réalisée sur 134 personnes atteintes de DM1, une IRM musculaire a mis en évidence une atteinte des muscles spécifique à la DM1 : des modifications précoces au niveau des muscles des jambes. Le degré d'infiltration grasseuse est corrélé à la sévérité de l'atteinte musculaire et à son ancienneté.

*Garibaldi M et al. Eur J Neurol. 2021 Nov*

**Suivre l'évolution des biomarqueurs**

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

**Étude END-DM1**



**En France  
et à l'étranger**



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



**Recrutement sur invitation**



**2 ans de suivi**



**Jan. 2019 – Avril 2025**

NCT03981575

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

**Biomarqueurs ARN dans le sang ou les urines**



**Aux États-Unis**



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



**Recrutement en cours**



**4 ans de suivi**



**Déc. 2020 – Déc. 2024**

NCT05020002



## Pour une meilleure prise en charge de la maladie

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

Tel signe ou symptôme apparaîtra chez une personne à un moment de l'évolution de la maladie alors qu'il apparaîtra plus tard, plus tôt ou même pas du tout chez une autre personne.

### ... N'hésitez pas à parler de tout

Lors de la consultation de suivi annuel, il est important d'aborder toutes les difficultés ou gênes ressenties, même si celles-ci ne vous semblent pas liées à la maladie. Cela permet aux médecins d'orienter au mieux la prise en charge.

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

Le saviez-vous ?

### Observer, un grand moteur de progrès

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

## Des recommandations pour la prise en charge de 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...).

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

*Groh WJ et al Heart Rhythm, 2022 Apr.*



### Un suivi cardiologique régulier indispensable

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

## Un risque de complications thromboemboliques veineuses

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

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

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

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



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

### Complications thromboemboliques veineuses dans la DM1



En France



69 participants  
(âgés de 18 ans et +)



Recrutement en cours.



2 ans de suivi



Juin 2018 – Déc. 2024

NCT03424460

### L'atteinte du 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.

Les **troubles cognitifs** regroupent les difficultés dans le traitement d'informations (raisonnement, mémoire, attention, langage, écriture, orientation, capacités visuo-spatiales, planification...) et l'acquisition de connaissances. Ils peuvent être présents dès la naissance entraînant des retards de développement psychomoteur. Lorsqu'ils apparaissent pendant l'enfance ou à l'âge adulte, ils entraînent des difficultés scolaires et/ou professionnelles.

L'atteinte du système nerveux central dans la DM1 intervient dans les troubles cognitifs et dans les troubles du sommeil et participe aussi aux troubles moteurs (de la marche et de l'équilibre). Les mécanismes en jeu sont mal connus.

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



#### Des difficultés pour interagir avec les autres

Une revue de la littérature fait le point sur les difficultés dans les interactions sociales ressenties par certaines personnes atteintes de DM1 (on parle de cognition sociale) : reconnaître les émotions et désirs d'une autre personne, exprimer ses propres sentiments... Elles peuvent être source d'embarras méconnu dans la vie quotidienne.

Les auteurs passent en revue différents outils pour évaluer ces troubles et les prendre en charge : rééducation cognitive, stimulation magnétique transcrânienne, thérapie cognitivo-comportementale....

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

- Des chercheurs japonais ont analysé les IRM cérébrales de 112 patients atteints de la forme classique de DM1 et les ont comparées à celles de 50 individus témoins. Ils ont montré une dilatation des ventricules latéraux du cerveau, survenant avec l'âge, sans que ses conséquences neuropsychologiques soient très claires.

[Iida S. et al. BMC Neurosci. 2021 Oct.](#)

- Une étude est en cours en France pour évaluer le lien entre les anomalies de la substance blanche visibles à l'IRM et l'atteinte cognitive ainsi que pour rechercher de possibles mécanismes de l'atteinte cognitive (retentissement d'un diabète, d'une accumulation de protéine Tau, connue pour être toxique dans la maladie d'Alzheimer).



**Étude MD-VASCOG**



**En France**



**150 participants**  
(âgés de 18 à 75 ans)



**Essai en cours de recrutement**



**4 ans de suivi**



**Oct. 2021 – Jan. 2029**

NCT04656210

### Évaluer l'atteinte cognitive

- Une étude américaine réalisée dans 6 centres auprès de 113 adultes DM1 suggèrent d'utiliser des tests neuropsychologiques informatisés pour évaluer les capacités cognitives des malades. Ils pourraient s'avérer un outil de suivi utile lors des essais cliniques.

Leurs résultats montrent une diminution de la mémoire de travail (mémoire à court terme qui permet de résoudre un problème, d'exécuter une tâche...)

[\*Deutsch GK. Et al., Muscle Nerve. 2022 Feb\*](#)

 **Des difficultés pour parler**

Les personnes atteintes de DM1 peuvent éprouver des difficultés pour parler, liées à la fois à l'atteinte cognitive (difficultés pour trouver ses mots) et à l'atteinte des muscles du visage et du cou (parler lent, difficultés pour articuler). Ces difficultés pourraient être utilisées comme biomarqueurs dans les essais cliniques.

[\*Hanoun S. et al. J Clin Neurosci. 2021 Nov.\*](#)

### Des spécificités chez l'enfant

- Dans la forme congénitale de la maladie, des anomalies cérébrales sont visibles dès la naissance. Les enfants présentent très souvent un retard important des acquisitions psychomotrices. Les difficultés cognitives et troubles de l'apprentissage nécessitent, dans la plupart des cas, un accompagnement et un suivi spécifique tout au long de la vie.

Une équipe québécoise a publié une revue de la littérature pour décrire les spécificités de l'atteinte du système nerveux central dans la forme congénitale de la DM1, les mécanismes possibles et les modèles animaux ou cellulaires sur lesquels l'étudier et chercher d'éventuels traitements.

[\*De Serres-Bérard T. et al Neurobiol Dis. 2021 Oct.\*](#)

### Fatigue et somnolence

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

- Une étude italienne réalisée auprès de 63 adultes atteints de DM1 a montré qu'entre un tiers et la moitié des malades étaient concernés par la somnolence, selon le questionnaire utilisé.

[\*Sansone VA et al. J Clin Sleep Med. 2021 Jun.\*](#)

- Une étude internationale auprès de 39 personnes atteintes de DM1 a combiné l'analyse du sommeil et l'IRM cérébrale. Leurs résultats suggèrent que le sommeil de mauvaise qualité et la somnolence pendant la journée



sont les conséquences, au moins en partie, d'une atteinte du système nerveux central.

À noter que pour plus de la moitié des personnes, l'existence de pauses respiratoires de courte durée (apnées) pendant le sommeil participait au manque de sommeil réparateur.

[\*Hamilton MJ. Et al. Neuromuscul Disord. 2022 Feb.\*](#)

- Une seconde étude américaine auprès de 39 personnes atteintes de DM1 semble confirmer ces résultats : l'hyper-somnolence serait en lien avec une atteinte du système nerveux central, tout comme des difficultés cognitives et l'apathie (lorsqu'elles sont présentes). Si des troubles anxieux voire dépressifs peuvent être présents, ils sont plutôt la conséquence du retentissement de la maladie sur la santé et le moral.

[\*Miller JN et al. Front Neurol. 2021 Jul.\*](#)



### Des recommandations de prise en charge

L'Académie américaine de médecine du sommeil a publié en septembre 2021 des recommandations pour le traitement de l'hyper-somnolence due à une atteinte centrale.

Pour la dystrophie myotonique, elle suggère l'usage du modafinil, même si des études supplémentaires sont nécessaires pour connaître son degré d'efficacité.

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

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

### Des raisons de chuter

- Deux études ont recherché les facteurs en cause dans les difficultés à la marche et les chutes dans la DM1, la première auprès de 34 personnes suivies pendant 10 ans, la seconde auprès de 52 personnes.

Les personnes les plus à risque de tomber étaient celles qui avaient une faiblesse des muscles releveurs des pieds (au niveau des chevilles) entraînant des difficultés à lever l'avant du pied ainsi qu'une marche lente. La fatigue et l'âge jouent aussi un rôle dans le risque de tomber.

À noter que d'après la première étude, les hommes chutaient plus fréquemment que les femmes (91% avait rapporté au moins une chute au cours de l'année passée contre 35% pour les femmes).

Les deux équipes proposent une prise en charge associant un renforcement des muscles des chevilles, l'utilisation d'orthèses de type releveur de pied et des mesures contre la fatigue afin de faciliter la marche et prévenir les chutes.

[\*Hammarén E et al. J Neuromuscul Dis. 2021 Jun.\*](#)

[\*Bélaïr N et al. Muscle Nerve. 2022 Feb.\*](#)

### Des troubles digestifs et génito-urinaires dus à l'atteinte des muscles lisses

- Des auteurs canadiens ont passé en revue la littérature médicale sur l'atteinte des muscles lisses dans la DM1. Si le nombre de publications sur le sujet est restreint, elles montrent que les personnes atteintes de DM1 peuvent être gênées par une incontinence urinaire, un trouble de l'érection, de la diarrhée ou de la constipation.

Le nombre limité d'études sur le sujet ne permet pas de conclure quant à la meilleure prise en charge de ces atteintes.

[\*Fisette-Paulhus I. et al Neuromuscul Disord. 2022 Jan.\*](#)

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



## Des perturbations hormonales

▪ Une revue de la littérature sur l'atteinte endocrine (liée aux hormones) a été publiée en juin 2021. Elle peut se manifester par un risque accru de présenter une hyperlipidémie (un taux élevé de lipides comme le cholestérol et les triglycérides dans le sang), une stéatose hépatique non alcoolique (une accumulation excessive de graisses dans le foie, ce qui perturbe son fonctionnement et peut évoluer en cirrhose en l'absence de prise en charge), des troubles de l'érection, des nodules thyroïdiens, une fragilité osseuse, un accouchement difficile (travail prématuré, le déroulement du travail peut être ralenti).

[Winters SJ. J Clin Endocrinol Metab. 2021 Jun.](#)

▪ Un focus sur les complications métaboliques dans la DM1 a été réalisé à partir des patients inscrits dans le registre japonais.

Sur près de 300 personnes, plus de la moitié (56%) avait des niveaux élevés de triglycérides et de cholestérol. La prise en charge consistait en un traitement médicamenteux pour 36% ou une modification du régime alimentaire pour 23%, les 41% restant n'ayant aucun traitement (ou un traitement interrompu).

Du fait de leurs possibles effets néfastes sur le muscle (entraînant douleurs et faiblesse musculaires), le recours aux traitements pour lutter contre l'hyperlipidémie est moins fréquent dans la DM1 que dans la population générale.

[Hama M. et al. J Neurol Sci. 2021 May.](#)

## L'atteinte cutanée

▪ Un article publié en février 2022 passe en revue les principaux signes d'atteinte cutanée dans la DM1 : calvitie précoce chez les hommes, pillomatricomes, c'est-à-dire des tumeurs cutanées de petite taille (toujours bénignes, il est parfois nécessaire, dans un but esthétique, de les faire retirer, sous anesthésie locale, par un dermatologue), un risque légèrement accru de développer des tumeurs cancéreuses de la peau nécessitant une surveillance dermatologique régulière.

L'article passe en revue les mécanismes possibles de cette atteinte.

[Kong HE et al. JAAD Int. 2022 Feb.](#)



## Des avancées génétiques

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

### Instabilité des répétitions CTG

Le nombre de répétition CTG n'est pas stable : il peut varier d'une génération à l'autre dans une même famille, pour chaque individu au cours du temps et selon les organes, voire à l'intérieur d'un même organe, selon les cellules. On parle de « mosaïcisme ». En général, le nombre de répétitions augmente au cours du temps.

- Des études génétiques menées dans le cadre de l'essai OPTIMISTIC avaient montré que, lorsque la répétition de triplets CTG est interrompue par d'autres triplets (CCG ou CGG le plus souvent), sa taille est plus stable au cours du temps et dans les différents organes. Les personnes qui présentent de telles variations à l'intérieur de la répétition CTG développent des symptômes moins sévères de la maladie (âge de début, atteinte cardiaque et respiratoire, manque de mobilité).

Une nouvelle publication de mars 2021 confirme ces résultats et montre que les personnes avec ou sans ces variations à l'intérieur de la répétition de triplet profitent autant des bénéfices de la thérapie cognitive et comportementale.

[Wenninger S. et al. Neurol Genet. 2021 Mar.](#)



### L'avenir du diagnostic génétique

Les régions répétées sont particulièrement compliquées à séquencer. Des nouvelles techniques de séquençage à longue lecture, développées depuis quelques années, permettent de séquencer des régions difficiles telle que les séquences répétées sur le gène *DMPK* (travaux soutenus par l'AFM-Téléthon). Utilisées dans le cadre de la recherche, elles n'ont pas encore été validées comme outil diagnostique dans la DM1.

[Mangin A et al. Int J Mol Sci. 2021 Mar.](#)

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

### Méthylation du gène *DMPK*

La méthylation est une modification épigénétique de l'ADN. La méthylation d'une base nucléotidique de l'ADN (ajout d'un groupement méthyle CH<sub>3</sub> sur la cytosine) influence l'expression des gènes.

- Une analyse génétique à partir de 225 prélèvements sanguins de personnes atteintes de DM1 montre qu'un haut niveau de méthylation du gène *DMPK*, associé à un nombre très élevé de répétitions CTG, est généralement associé à la forme la plus sévère de DM1 (forme congénitale).

[Morales F et al. Hum Mol Genet. 2021 Aug.](#)



## Mieux comprendre les mécanismes pathologiques

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

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

[Mérien A et al. Hum Mol Genet. 2021 Jul.](#)

[Sta Maria NS et al. Commun Biol. 2021 Nov.](#)

## Trouver un mécanisme pour lequel des médicaments existent

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

- Une équipe a testé sur un ver de terre modèle de DM1 une petite molécule (acide aurintricarboxylique) connue pour bloquer le mécanisme de l'ARN interférence. Il s'agit d'un mécanisme par lequel une cellule peut détruire un ARN spécifique et arrêter la fabrication d'une protéine. Il jouerait un rôle dans la DM1. Le traitement a amélioré la vitesse de déplacement de vers malades.

[Braun M. et al. Toxins \(Basel\). 2021 Dec.](#)

- Une équipe chinoise a montré sur des souris modèles que la voie de signalisation de TNF (*tumor necrosis factors*) serait excessivement activée dans la DM1 et que son inhibition a un effet bénéfique sur les cellules musculaires modèles de DM1.

[Li M et al. Front Endocrinol \(Lausanne\). 2022 Apr.](#)

- Une équipe américaine a montré que la protéine PACT, qui active la protéine kinase activée par l'ARN (ou PKR pour *protein kinase RNA-activated*, l'acronyme PACT signifiant *PKR activator*) agissait sur l'intégrité des agrégats nucléaires. Toutefois, ils n'ont pas pu corriger les anomalies de l'épissage en modulant l'activité de PACT sur des cellules modèles de DM1.

[Neault N et al. PLoS One. 2021 Sep.](#)

## Au niveau du système nerveux central

Plusieurs équipes cherchent à mieux comprendre les conséquences de l'anomalie génétique en cause dans la DM1 sur le système nerveux central.

- Dans un article publié en décembre 2021, des chercheurs ont analysé les images cérébrales de 35 personnes atteintes de DM1 et 60 personnes contrôles et les ont croisés avec les données d'un « atlas du cerveau » détaillant les ARN messagers produits au niveau des différentes zones et structures cérébrales. Ils ont aussi analysé des prélèvements de cerveau réalisés chez 7 personnes atteintes de DM1 après leur décès.

Ils ont ainsi pu identifier des perturbations propres à la DM1 : des modifications des ARN messagers de la dystrophine, de l'alpha-synucléine

*Les voies de signalisation cellulaire permettent de transmettre un message à l'intérieur d'une cellule pour moduler son activité (croissance, division, différenciation, mort...). Le message peut provenir d'autres cellules de l'organisme ou de l'environnement extérieur. Son arrivée au niveau d'un récepteur de la cellule déclenche une cascade de réactions qui va modifier le comportement de la cellule.*

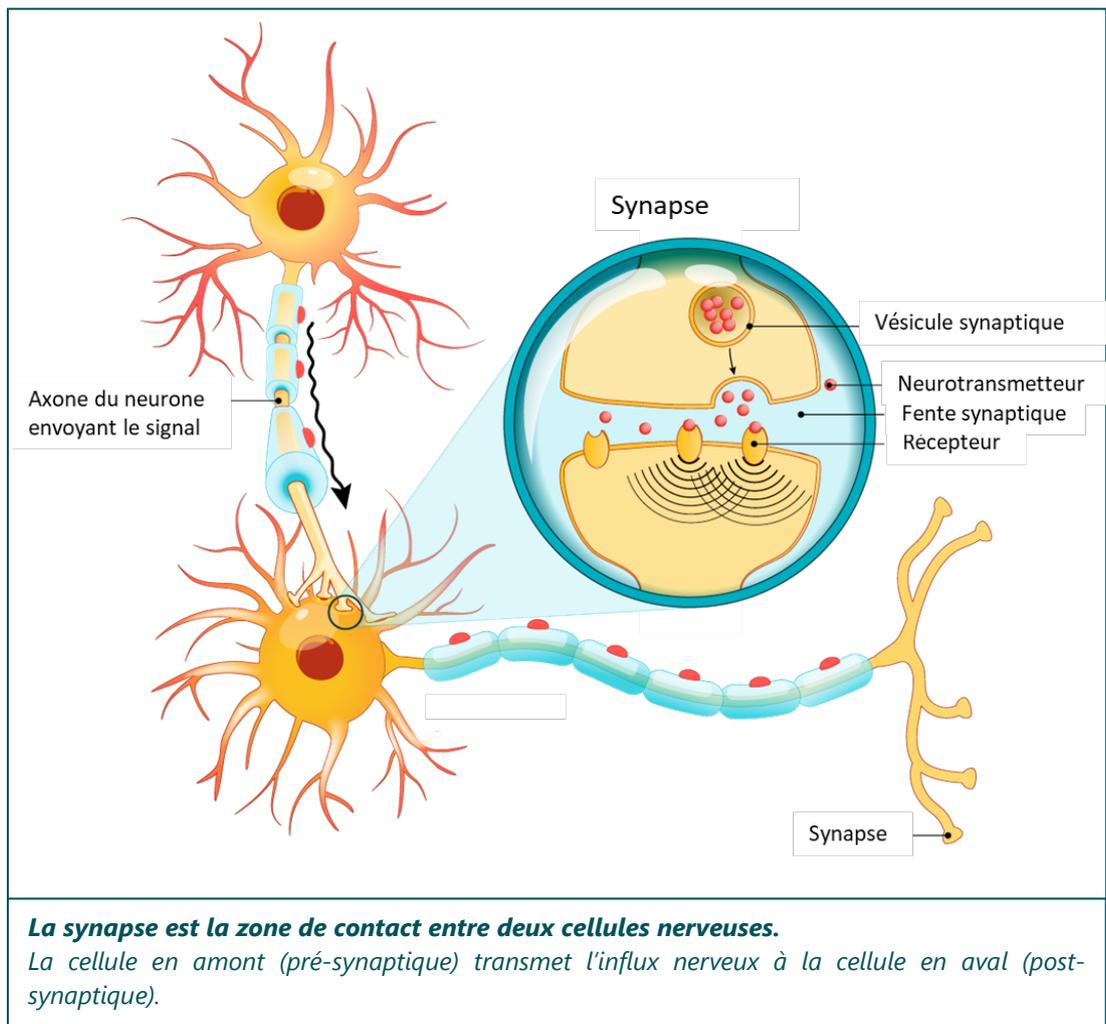


(SNCA) et de la protéine tau (MAPT) en particulier. Plusieurs gènes intervenant au niveau des synapses semblent aussi impliqués.

*Jimenez-Marin A et al Neuropathol Appl Neurobiol. 2021 Dec.*

- Trois équipes françaises soutenues par l'AFM-Téléthon ont elles aussi montré des perturbations au niveau des synapses du cerveau de souris atteintes de DM1 et des neurotransmetteurs, les molécules qui transmettent l'information d'un neurone à l'autre.

*Potier B et al. Int J Mol Sci. 2022 Jan.*





## De nombreux rendez-vous à venir

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

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



**Une dynamique associative internationale**  
 Créée en 2019, Euro-DyMA (*European Dystrophy Myotonic Association*) fédère dix associations de patients européennes impliquées dans la lutte contre les dystrophies myotoniques de type 1 et 2. L'AFM-Téléthon est représentée dans cette nouvelle association, notamment par le Groupe d'Intérêt Steinert DM1 et DM2. Son conseil scientifique réunit 8 neurologues, généticiens et scientifiques à la pointe de la recherche dans ces maladies.  
<https://euro-dyama.eu/scientific-advisory-board>

**Myotonic Dystrophy Foundation (MDF)** est une organisation à but non lucratif américaine dédiée aux dystrophies myotoniques. Elle s'est fixée pour mission de contribuer à l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de dystrophies myotoniques et de soutenir la recherche d'un traitement pour ces maladies.

**WEB** [www.myotonic.org](http://www.myotonic.org)

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

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

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

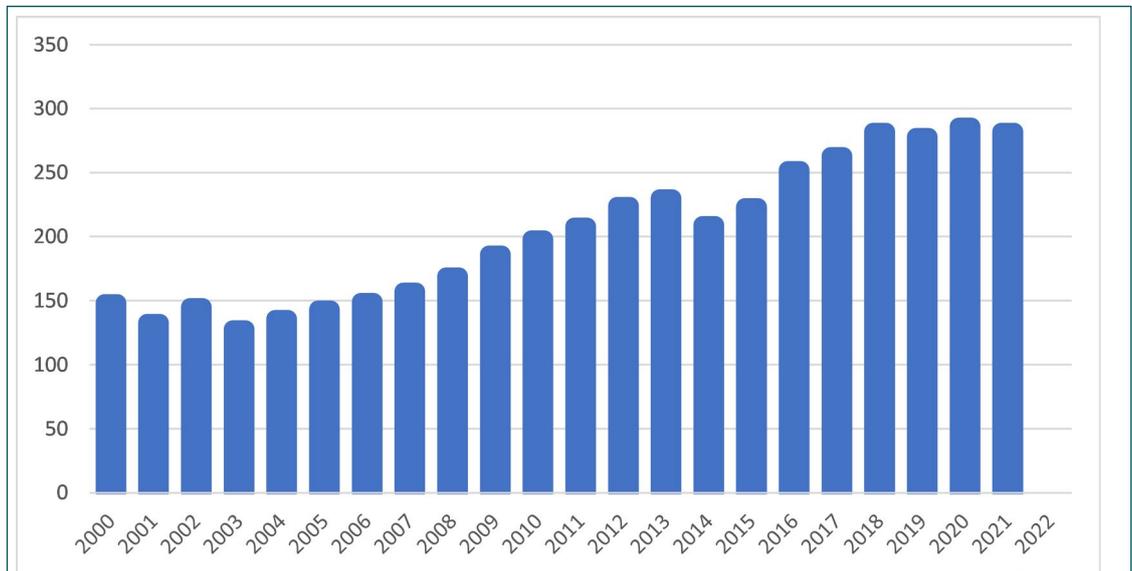
| <b>Les rendez-vous à venir</b><br>Pour voir le programme et s'inscrire : <a href="https://steinert.afm-telethon.fr/">https://steinert.afm-telethon.fr/</a>  |  |  |
|---|--|--|
| <p><b>La journée internationale</b></p>  <ul style="list-style-type: none"> <li>15 septembre 2022</li> <li>Plus de 20 associations impliquées dans le monde</li> </ul> | <p><b>Le Pharma's Day</b></p>  <ul style="list-style-type: none"> <li>29 juin 2022</li> <li>À l'initiative d'Euro-DyMA</li> <li>4 laboratoires pharmaceutiques</li> </ul> | <p><b>Des réunions d'information</b></p>  <ul style="list-style-type: none"> <li>Organisées tout au long de l'année par le Groupe d'Intérêt AFM-Téléthon Steinert DM1 DM2</li> <li>En visio ou en présentiel</li> </ul> |



## De nombreuses publications scientifiques

C'est au travers des articles dans des revues spécialisées que les chercheurs travaillant sur la maladie de Steinert (DM1) diffusent à la communauté scientifique et médicale leurs travaux et les conclusions ou hypothèses qu'ils peuvent en tirer. Le nombre de publications sur la DM1 réalisées chaque année démontre à quel point la recherche dans le domaine est active et diversifiée.

- Plusieurs grands axes de recherche ressortent :
  - mieux connaître la maladie de Steinert au niveau clinique (quelles sont les conséquences de la maladie sur l'organisme, quels sont les examens médicaux les plus utiles pour le suivi, au quotidien ou lors d'un essai clinique...);
  - proposer et évaluer différentes prises en charge et candidats-médicaments lors d'essais cliniques ;
  - mieux connaître la maladie de Steinert au niveau génétique ;
  - étudier les mécanismes pathologiques impliqués dans l'apparition de la maladie et proposer de nouvelles pistes thérapeutiques.



### **Nombre de publications médico-scientifiques sur la DM1 chaque année depuis 2000.**

*Au cours des 12 derniers mois, 246 articles sur la maladie de Steinert ont été enregistrés dans Pubmed, la base bibliographique de référence dans le domaine de la médecine et de la biologie. Année après année, la recherche dans la DM1 reste toujours active.*



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

**WEB** [www.afm-telethon.fr](http://www.afm-telethon.fr)

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

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