

# 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 l'AFM-Téléthon 2021, 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) > Concerné par la maladie > Maladie de Steinert (dystrophie myotonique de type 1)



## 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>Une recherche intense malgré la crise sanitaire .....</b>	<b>5</b>
Une dynamique associative internationale .....	5
Le réseau clinique français fortement mobilisé.....	6
De nombreuses publications scientifiques.....	7
<b>Des bases de données.....</b>	<b>8</b>
L'Observatoire DM-Scope .....	8
Le projet I-DM-Scope.....	9
D'autres registres dans le monde.....	9
<b>Des avancées cliniques .....</b>	<b>11</b>
Retentissement de la DM1 sur les activités de la vie quotidienne .....	11
L'atteinte du système nerveux central .....	12
Troubles cognitifs.....	15
L'atteinte cardiaque.....	16
Le risque de complications thromboemboliques veineuses.....	16
La douleur .....	17
Fatigue et somnolence.....	17
Des troubles de l'occlusion dentaire .....	17
Troubles digestifs.....	18
La grossesse .....	18
Identifier de bons critères d'évaluation pour les essais cliniques .....	19
<b>Des essais cliniques .....</b>	<b>22</b>
L'AMO-02.....	23
La metformine.....	24
MYD-0124.....	25
ERX-963.....	26
Le traitement de la somnolence.....	26
Le pitolisant.....	26
MYODM.....	27
Le traitement médicamenteux de la myotonie .....	27
La mexilétine.....	27
Cannabis thérapeutique.....	28
La thérapie cognitivo-comportementale .....	29
La ventilation non invasive .....	30
<b>De nouvelles pistes de traitement.....</b>	<b>32</b>
Agir sur le gène <i>DMPK</i> .....	33
Agir sur l'ARN <i>DMPK</i> .....	35
Avec le système CRISPR-Cas.....	35
Des oligonucléotides antisens optimisés.....	35
Agir sur les protéines régulatrices perturbées.....	36
<b>Des avancées génétiques.....</b>	<b>38</b>
Instabilité des répétitions <i>CTG</i> .....	38
Méthylation du gène <i>DMPK</i> .....	39
Mieux comprendre les mécanismes pathologiques.....	39

\*

\*        \*



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.
- Les médecins distinguent 5 formes de la maladie en fonction de l'âge de début 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.**

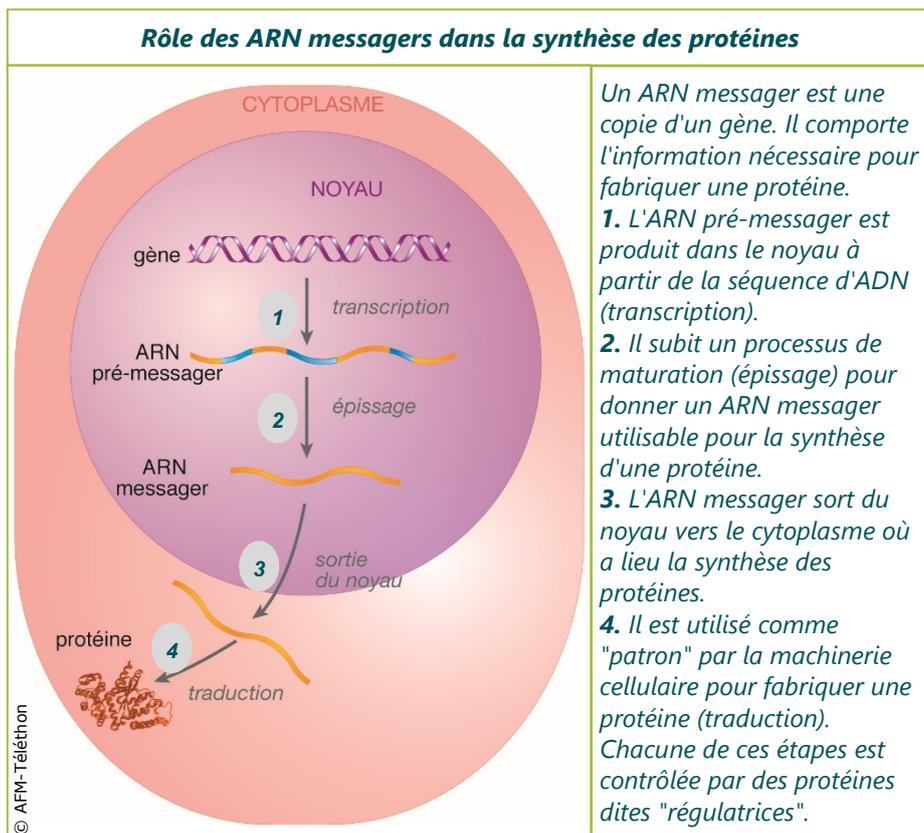
Pour produire la protéine DMPK, il faut disposer de son plan de montage. C'est le rôle de l'ARN messenger *DMPK*.

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

Après maturation (épissage), l'ARN messenger 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.



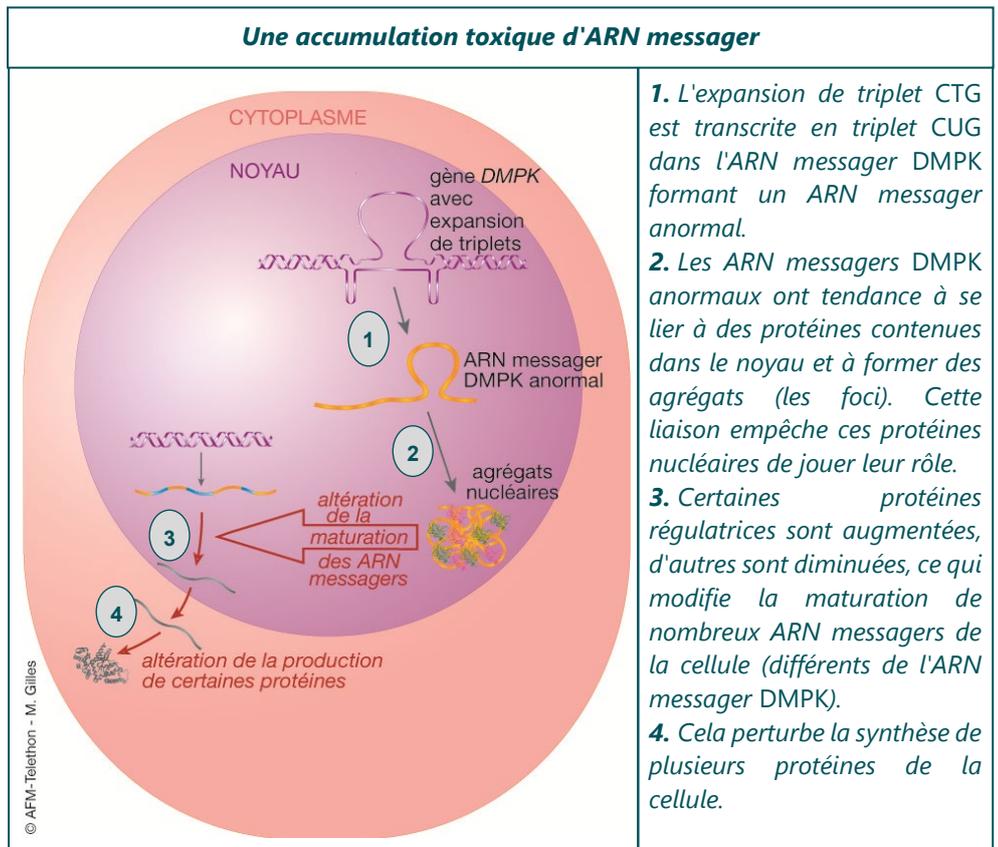


▪ Dans la DM1, les répétitions anormales de triplets CTG sont aussi recopiées dans les ARN messagers où ils forment des structures anormales en « tige-boucle ». Ces ARN mutés ne sortent plus dans le cytoplasme mais s'accumulent dans le noyau, constituant des agrégats qui perturbent notamment les fonctions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





## Une recherche intense malgré la crise sanitaire

La recherche sur la maladie de Steinert rassemble une importante communauté de chercheurs issus aussi bien du monde médical que de la recherche fondamentale.

Habituellement, des 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. Ces derniers mois, du fait de la pandémie de Covid-19, certains événements ont été reportés, d'autres organisés en format numérique.

- Ainsi, en septembre 2020 s'est déroulée la première édition virtuelle de la conférence annuelle de l'association américaine *Myotonic Dystrophy Foundation*, réunissant près de 700 participants.

**WEB** <https://www.myotonic.org/myotonic-dystrophy-foundation-2020-virtual-conference>

Au cours du printemps 2021, cette même association a organisé une série de visioconférences permettant aux familles concernées par les dystrophies myotoniques d'interagir avec les sociétés pharmaceutiques ayant des projets en cours dans ces maladies. Cela témoigne de l'implication forte des laboratoires pharmaceutiques dans la recherche sur la maladie de Steinert.

**WEB** <https://www.myotonic.org/meet-dm-drug-developers>

- Le consortium international consacré aux dystrophies myotoniques (IDMC) se réunit tous les deux ans. La 13<sup>ème</sup> édition (**IDMC-13**) prévue pour juillet 2021 a été reportée d'un an. Elle se déroulera au Japon.

**WEB** <https://idmc13.org/>

## Une dynamique associative internationale



Créée en 2019, Euro-DyMA (*European Dystrophy Myotonic Association*) fédère dix associations de patientes 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.

Euro-DyMA s'est dotée au cours de l'année 2020 d'un conseil scientifique réunissant 8 neurologues, généticiens et scientifiques à la pointe de la recherche dans ces maladies.

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



### Une bibliothèque en ligne dédiée aux dystrophies myotoniques

Le site internet d'Euro-DyMA présente un onglet bibliothèque (« *library* ») répertoriant différents liens vers des documents et des sites pour s'informer sur les dystrophies myotoniques.

- Un lien direct propose un accès aux références bibliographiques sélectionnées par **Myobase**, le catalogue en ligne du fond documentaire de l'AFM-Téléthon dédié aux maladies neuromusculaires.

- 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 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

### 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)



des malades, ainsi qu'accélérer le développement des candidats-médicaments. La première édition aura lieu le 15 septembre 2021.

▪ Du côté d'Euro-DyMA :

- Un « *pharmas'day* » sera organisée la veille pour que les compagnies pharmaceutiques présentent à la communauté médicale et scientifique leur candidats-médicaments en développement.

- Le conseil scientifique va décerner une récompense à un jeune chercheur ou clinicien ayant publié au cours de l'année.

- Une chaîne YouTube diffusera des témoignages et des interventions des associations membres d'Euro-DyMA, dont l'AFM-Téléthon qui présentera son modèle d'accompagnement des familles (groupe d'intérêt, référent parcours de santé et délégations départementales).

Le programme de la journée sera disponible sur le blog du groupe d'intérêt (GI) AFM-Téléthon Steinert DM1 DM2.

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

Les rendez-vous à venir		
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 2021</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>• 14 septembre 2021</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>

*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](http://www.filnemus.fr)

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

### Le réseau clinique français fortement mobilisé

▪ Depuis le début de la pandémie, la filière des maladies rares neuromusculaires Filnemus mène, avec le concours de l'AFM-Téléthon, un suivi national des cas de Covid-19 parmi les personnes atteintes de maladies neuromusculaires, et notamment de dystrophies myotoniques. En mai 2021, 172 malades atteints d'une maladie neuromusculaire ont été recensés comme ayant eu la Covid-19.

**WEB** [http://www.filnemus.fr/](http://www.filnemus.fr)

▪ Toujours avec le concours de l'AFM-Téléthon, Filnemus a lancé durant l'été 2020 une première enquête pour mesurer l'impact du confinement sur l'état de santé, la qualité de vie, la vie sociale et familiale des personnes malades adultes (1 351 répondants). Une seconde enquête a été initiée au premier trimestre 2021 afin d'évaluer le vécu des enfants et adolescents suivis par la filière et notamment l'impact de la pandémie sur leur prise en charge et leur scolarité.

### Va-C-Nemus, une étude sur la Covid et la vaccination dans les maladies neuromusculaires

▪ Mi-mars 2021, le CHU de Bordeaux a déployé l'étude nationale Va-C-Nemus, coordonnée par Filnemus, afin de mieux connaître les effets de la Covid-19 et de ses vaccins chez les malades neuromusculaires. Toute personne âgée de 18 ans ou plus, vaccinée ou non et atteinte de maladie neuromusculaire peut répondre en ligne à cette enquête.



Un mois après sa création, l'Observatoire Va-C-Nemus comptait déjà plus de 780 inscrits. Ils étaient 60% à avoir choisi de se faire vacciner contre la Covid-19 (vaccin Pfizer, Moderna ou AstraZeneca). Parmi eux, 56% n'avaient alors signalé aucun effet secondaire, selon des résultats préliminaires annoncés lors d'une visioconférence organisée par l'AFM-Téléthon mi-avril 2021.

Les autres (44% des vaccinés) n'avaient fait état d'aucun effet secondaire grave. Les seuls effets déclarés étaient bénins, le plus souvent des douleurs au point d'injection, de la fatigue, des maux de tête ou encore des frissons.

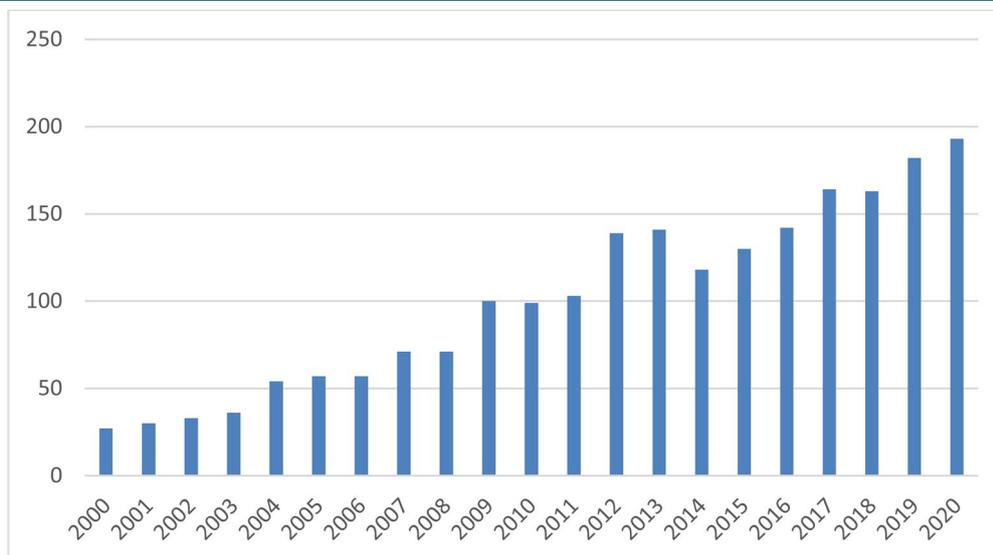
**WEB** [Va-C-Nemus du site du CHU de Bordeaux](#)

**WEB** [Visioconférence « Vaccination Covid-19 et Maladies neuromusculaires »](#)

## 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 candidat-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, 258 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 est de plus en plus active.*



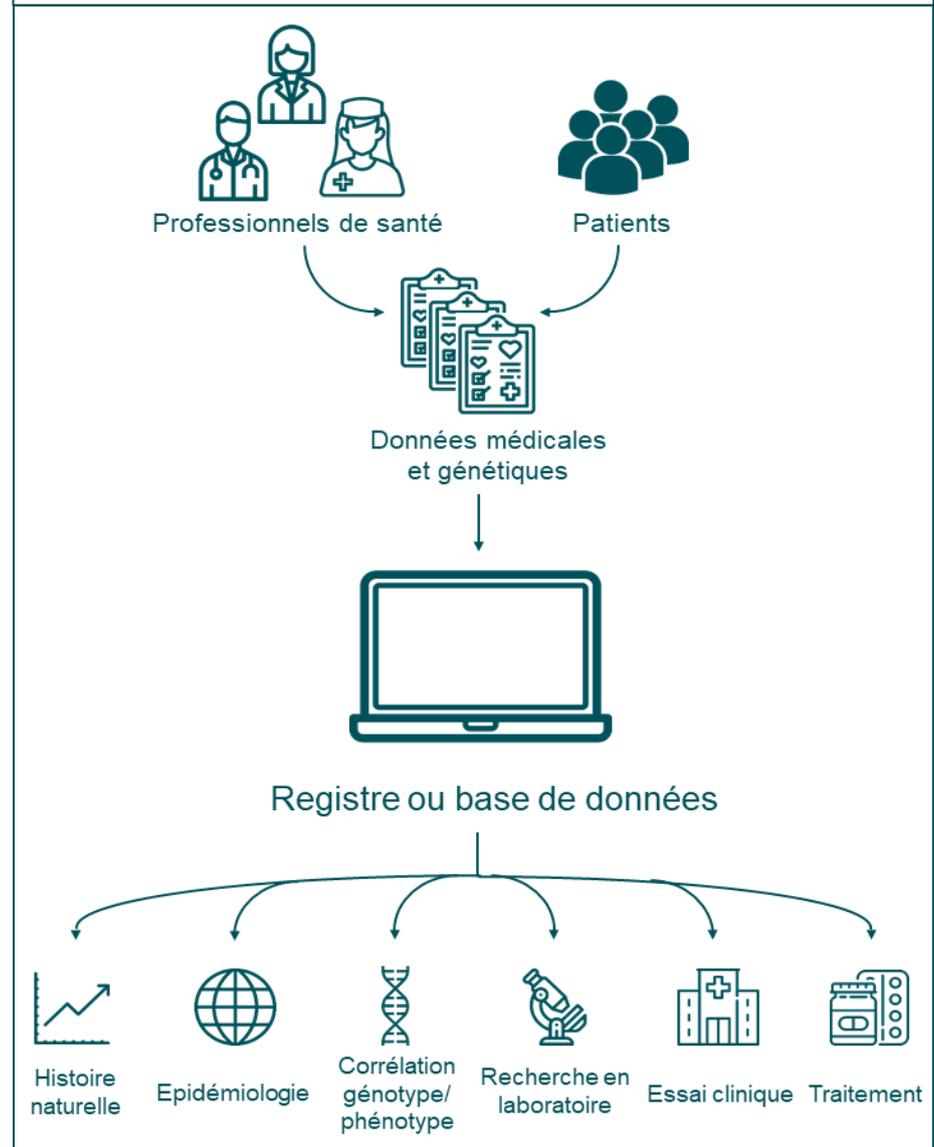
Ce que les médecins appellent l'**histoire naturelle d'une maladie** est la description des différentes manifestations d'une maladie et de leur évolution au cours du temps en l'absence de traitement.

## 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.



DM-Scope recueille à ce jour les données démographiques, cliniques et biologiques de 3 359 personnes atteintes de dystrophie myotonique : 3 174 personnes atteintes de DM1 (363 enfants et 2 811 adultes au moment de l'inclusion) et 185 personnes atteintes de DM2 (1 enfant et 184 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** <http://www.dmscope.fr>

### Observatoire français des dystrophies myotoniques DM-Scope



En France



Créée en janvier 2008



Recrutement en cours



3174 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 la base de données québécoise incluant la région de Québec et du Saguenay.

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



Au Canada



Créée en 2002



Recrutement en cours



1410 patients

### D'autres registres dans le monde

D'autres bases de données existent dans d'autres pays. Elles portent soit spécifiquement sur les dystrophies myotoniques, soit sur les maladies neuromusculaires dans leur ensemble.

La base de données en ligne MDFR (pour *Myotonic Dystrophy Family Registry*) a été lancée en 2013 par l'association américaine *Myotonic dystrophy foundation* pour collecter des informations médicales et démographiques sur les personnes atteintes de dystrophies myotoniques (DM) afin d'aider les chercheurs à développer de nouveaux traitements efficaces et à identifier des participants à d'éventuelles études de recherche. L'objectif est de recueillir les données de 3 000 personnes âgées de 11 à 70 ans, suivies sur 5 ans (fin prévue en février 2021).

*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.*



### 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>

- En Allemagne, un questionnaire en ligne a été envoyé aux malades inscrits dans le registre national des dystrophies myotoniques ou aux membres de l'association contre les maladies neuromusculaires (*Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V.*) ayant un diagnostic de dystrophie myotonique.

Les réponses de 207 personnes atteintes de maladie de Steinert (DM1) ont pu être analysées. Ce sont les symptômes musculaires qu'elles ont ressenti en premier (la faiblesse musculaire pour 44% des malades et la myotonie pour 39%). Si la fatigue est peu présente au début de la maladie, elle devient de plus en plus gênante par la suite.

Les résultats de cette enquête en ligne sont comparables à ceux observés lors des études cliniques, suggérant que les deux manières de faire peuvent être associées pour suivre l'évolution de la maladie.

#### ***Utility and Results from a Patient-Reported Online Survey in Myotonic Dystrophies Types 1 and 2***

Wenninger S, Stahl K, Montagnese F, Schoser B  
*Eur Neurol.* 2020;83(5):523-533.

- Un article présente les principaux résultats obtenus après analyse du registre canadien des maladies neuromusculaires entre 2010 et 2019. Parmi les 4 306 participants à cette base de données, 451 sont atteints de dystrophie myotonique (10% des participants). Par le passé, deux études ont été menées dans les dystrophies myotoniques portant sur les freins à l'utilisation des outils informatiques et sur le retentissement des formes congénitales et infantiles de la maladie.

#### ***The Canadian Neuromuscular Disease Registry 2010-2019: A Decade of Facilitating Clinical Research Through a Nationwide, Pan-Neuromuscular Disease Registry.***

Hodgkinson V, Lounsberry J, M'Dahoma S *et al.*  
*J Neuromuscul Dis.* 2021;8(1):53-61.



## Des avancées cliniques

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

Des médecins allemands ont publié en 2021 une analyse des articles récents sur les manifestations non musculaires de la DM1. Ils soulignent l'importance de traiter les symptômes non musculaires de la maladie par une prise en charge multidisciplinaire pour améliorer le bien-être des personnes atteintes de DM1.

### *New developments in myotonic dystrophies from a multisystemic perspective*

Montagnese F, Schoser B.

*Curr Opin Neurol.* 2021 May 14.

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 d'un candidat-médicament si celui-ci est efficace ou non. Cela demande aussi de disposer d'outils performants pour suivre cette évolution.

## Retentissement de la DM1 sur les activités de la vie quotidienne

- L'étude PhenoDM1 a recruté 192 personnes atteintes de DM1, en majorité une forme « classique » de l'adulte, même si toutes les formes étaient représentées.

Une publication précédente avait montré que les personnes atteintes de DM1 rencontrent des difficultés à réaliser les gestes de la vie quotidienne à leur domicile ou pour leurs loisirs, en particulier lors d'activités demandant de la force musculaire, de la stabilité et de la coordination (marcher dans une montée, courir, porter et déposer un objet lourd...). Malgré ces difficultés, la plupart des gestes et activités du quotidien (manger, se laver, faire les courses, rencontrer des amis...) sont possibles et le restent longtemps, même lorsque la maladie évolue.

### *Activities of daily living in myotonic dystrophy type 1.*

Landfeldt E, Nikolenko N, Jimenez-Moreno C *et al.*

*Acta Neurol Scand.* 2019 (Déc)

- Une nouvelle publication datée de juin 2020 montre comment le niveau d'activités au quotidien, évalué par le score *DM1-Activ*, évolue au cours du temps. Cent cinquante participants ont été suivis pendant une durée variable (en moyenne plus d'un an) : 33% sont restés stables au cours du temps, 43% étaient devenus moins actifs et 24% plus actifs. Ces variations



font partie de l'évolution naturelle de la maladie et doivent être anticipées lors des essais cliniques.

**Change over time in ability to perform activities of daily living in myotonic dystrophy type 1.**

**Landfeldt E, Nikolenko N, Jimenez-Moreno C et al.**

*J Neurol.* 2020 Nov;267(11):3235-3242.

▪ Dans un article publié en novembre 2020, des chercheurs québécois se sont intéressés à la participation sociale (dans le cadre familial, amical, professionnel...) et au risque d'isolement des personnes atteintes de DM1. L'étude a duré 9 ans et a recruté 114 adultes atteints de la maladie (principalement la forme classique).

Des facteurs prédictifs d'un risque de restriction de participation sociale ont été identifiés, tant au niveau individuel (l'index de masse corporelle, le niveau de revenus, les capacités de marche...) qu'environnemental (accessibilité, accès aux transports adaptés, perception d'obstacles...).

**Predictors of participation restriction over a 9-year period in adults with myotonic dystrophy type 1**

K Raymond, M Levasseur, B Gallais et al.

*Disabil Rehabil.* 2020 Nov 2:1-17.

▪ La même équipe a publié en avril 2021 une étude réalisée auprès de 11 adultes atteints d'une forme infantile de la maladie. Elle a montré que ces adultes avaient des difficultés à réaliser seuls certaines activités nécessaires à la vie quotidienne : gérer son budget, entretenir son logement et se déplacer en transport. Ces difficultés sont plus importantes lorsque l'atteinte cognitive est prononcée.

**Accomplishment of instrumental activities of daily living and its relationship with cognitive functions in adults with myotonic dystrophy type 1 childhood phenotype: an exploratory study**

Marjolaine Tremblay, Samar Muslemani, Isabelle Côté et al.

*BMC Psychol.* 2021 Apr 17;9(1):56.



**L'accompagnement, pensez-y !**

Les activités de la vie quotidienne (par exemple, aller à l'école, faire ses courses, se promener, faire du sport...) peuvent demander de l'organisation et des outils adaptés et nécessiter un accompagnement par une tierce personne. Cela s'envisage avec un ergothérapeute, en concertation avec la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH) et l'équipe multidisciplinaire du centre de référence Maladies neuromusculaires. Les Services Régionaux de l'AFM-Téléthon et les services sociaux peuvent également vous accompagner dans cette démarche.

**WEB** <https://www.afm-telethon.fr/services-aux-familles-malades>

**L'atteinte du système nerveux central**

▪ Deux revues de la littérature sur l'atteinte du système nerveux central dans la DM1 ont été publiées. Si l'on sait qu'elle 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.

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.8

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.



### **Central Nervous System Involvement as Outcome Measure for Clinical Trials Efficacy in Myotonic Dystrophy Type 1**

Costanza Simoncini, Giulia Spadoni, Elisa Lai *et al.*  
*Front Neurol.* 2020 (Oct)

### **Human brain pathology in myotonic dystrophy type 1: A systematic review**

Ralf Weijs, Kees Okkersen, Baziel van Engelen *et al.*  
*Neuropathology.* 2021 (Fév)

## **L'IRM cérébrale**

- Une étude auprès de 22 adultes atteints de la forme classique de DM1 suggère un lien entre la localisation des atteintes de la substance blanche et une atteinte de la mémoire visuelle,

### **Cognitive Decline and White Matter Integrity Degradation in Myotonic Dystrophy Type 1**

Maria Margarita Lopez-Titla, Amanda Chirino, Sara Vanessa Cruz Solis *et al.*  
*J Neuroimaging.* 2020 (Sep)

- Une étude sur 4 ans a pu suivre l'évolution des capacités cognitives et des anomalies de la substance blanche chez 33 personnes atteintes de DM1. Elle a montré :
  - une diminution progressive de la mémoire de travail (mémoire à court terme qui permet de résoudre un problème, d'exécuter une tâche...) et des capacités dites « visuo-constructives » (structurer un dessin, assembler les pièces d'un puzzle ou lire une carte et choisir le meilleur itinéraire...)
  - ainsi que des anomalies de la substance blanche chez près de la moitié des participants,
  - qui semblent évoluent de la même manière dans le temps.

Les auteurs suggèrent que la DM1 est une maladie neurodégénérative.

### **Longitudinal study in patients with myotonic dystrophy type 1: correlation of brain MRI abnormalities with cognitive performances**

T Cabada, J Díaz, M Iridoy *et al.*  
*Neuroradiology.* 2020 (Nov)

- Une étude réalisée auprès de 50 personnes atteintes de DM1 et 69 personnes témoins suggèrent que des anomalies de la substance blanche sont corrélées à des difficultés motrices : diminution de la force de préhension (pour serrer un objet) et de la dextérité.

Les auteurs proposent d'utiliser l'IRM cérébrale pour suivre l'évolution de la maladie dans les essais cliniques.

### **White matter microstructure relates to motor outcomes in myotonic dystrophy type 1 independently of disease duration and genetic burden**

Timothy R Kosciak, Ellen van der Plas, Laurie Gutmann *et al.*  
*Sci Rep.* 2021 (Mar)

- Une équipe américaine propose un nouvel outil informatique utilisant l'intelligence artificielle pour interpréter rapidement et efficacement les images d'IRM cérébrales des personnes atteintes de dystrophies myotoniques. Les recherches ont utilisés les données de 63 adultes et 18 enfants atteints de DM1, 16 adultes atteints de DM2 et 96 personnes témoins. Ces travaux pourraient à terme aider à suivre l'évolution de la maladie dans les essais cliniques.

### **Diagnosis of Myotonic Dystrophy Based on Resting State fMRI Using Convolutional Neural Networks**

Tahereh Kamali, Katharine A Hagerman, John W Day *et al.*  
*Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2020 (Juil)

La **substance blanche** est avec la substance grise un des constituants du système nerveux central. Elle est composée de fibres nerveuses, qui relient différentes régions du système nerveux et assurent la transmission des messages nerveux entre les neurones.



- Une étude a comparé les résultats de l'IRM cérébral chez :
  - 50 adultes atteints de DM1 (diagnostic génétique), dont 13 ne présentaient pas encore de signe d'une atteinte musculaire d'après l'échelle *MIRS* (pour *Muscular Impairment Rating Scale*), même s'ils pouvaient déjà avoir quelques signes non musculaires de DM1 (cataracte, somnolence, apathie...),
  - et 68 personnes non malades.

L'IRM a mis en évidence des modifications précoces et spécifiques de la substance blanche chez les malades qui n'avaient encore que peu de symptômes.

#### **Neurocognitive Features of Motor Premanifest Individuals With Myotonic Dystrophy Type 1**

Ellen van der Plas, Timothy R Kosciak, Vincent Magnotta *et al.*  
*Neurol Genet.* 2021 (Mar)

- Une étude est en préparation en France pour évaluer le lien entre les anomalies de la substance blanche visibles à l'IRM et l'atteinte cognitive ainsi que rechercher de possibles mécanismes (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 préparation**



**4 ans de suivi**



**Jan 2021 – Jan 2028**

NCT04656210

#### **L'électro-encéphalogramme**

- Dans un article publié en mai 2020, des chercheurs néerlandais associés au consortium OPTIMISTIC rapportent une étude indirecte du fonctionnement cérébral par des mesures de l'activité électrique du cerveau. Vingt-huit patients adultes atteints de DM1 ont ainsi bénéficié d'un électro-encéphalogramme (EEG), couplé à un bilan neurocognitif. Les résultats ont été comparés à ceux d'un groupe contrôle de vingt-six individus sains. Une analyse fine (reposant sur de nouveaux algorithmes pour l'interprétation des signaux électriques) a montré des différences, par rapport au groupe témoin, dans le fonctionnement des échanges entre les différentes régions du cerveau (connectivité fonctionnelle).

#### **Characterization of EEG-based functional brain networks in myotonic dystrophy type 1.**

Biere J, Okkersen K, van Alfen N *et al.*  
*Clin Neurophysiol.* 2020 (Mai)

#### **Dévoiler les mécanismes biologiques**

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

Dans un article publié en mai 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 (*DMD*), de l'alpha-synucléine (*SNCA*) et de la protéine tau (*MAPT*) en particulier. Les anomalies de la protéine tau observées dans la DM1 sont différentes d'une personne à l'autre et ne ressemblent pas à celles connues dans la maladie d'Alzheimer. Plusieurs gènes intervenant au niveau des synapses semblent aussi impliqués.

### **Transcriptional Signatures of Synaptic Vesicle Genes Define Myotonic Dystrophy Type I Neurodegeneration**

Antonio Jimenez-Marin, Ibai Diez, Garazi Labayru *et al.*  
*Neuropathol Appl Neurobiol.* 2021 May 5.

### **Troubles cognitifs**

- Une étude a recherché des difficultés de lecture ou d'orthographe (dyslexie) chez 57 adultes atteints de DM1. Onze d'entre eux (soit 19,3%) étaient dyslexiques, sans que cela soit associé à une baisse de quotient intellectuel (QI). Pour les auteurs, ces difficultés seraient liées à la possible atteinte du cerveau et peuvent apparaître progressivement à l'âge adulte, mais d'autres études sont nécessaires pour mesurer leur évolution dans le temps.

### **Dyslexia and cognitive impairment in adult patients with myotonic dystrophy type 1: a clinical prospective analysis**

K Gutschmidt, S Wenninger, F Montagnese *et al.*  
*J Neurol.* 2021 Feb;268(2):484-492.

- Une étude réalisée auprès de 35 adultes atteints de DM1 (forme classique) s'est intéressée spécifiquement à la capacité à reconnaître et identifier les émotions des autres, en particulier sur leur visage. D'après cette étude, il n'y a pas de difficulté spécifique dans la DM1 à percevoir ces émotions, par contre les difficultés cognitives peuvent retentir sur les relations sociales

### **Encoding of facial expressions in individuals with adult-onset myotonic dystrophy type 1**

Claire Johnson, Kathleen E Langbehn, Jeffrey D Long *et al.*  
*J Clin Exp Neuropsychol.* 2020 Nov;42(9):932-940.

- Une étude neuropsychologique d'enfants atteints de forme infantile de maladie de Steinert, soutenue par l'AFM-Téléthon, s'est déroulée en France à l'Institut de Myologie. Les données sont en cours d'analyse.

La **synapse** est la zone de contact entre deux cellules nerveuses ou entre une cellule nerveuse et une autre cellule (musculaire, récepteur sensoriel...), par laquelle la cellule en amont (pré-synaptique) transmet l'influx nerveux à la cellule en aval (post-synaptique).

### **Étude Psy DM1**



En France



30 participants  
(âgés de 6 à 20 ans)



Essai terminé, données en cours d'analyse



1 jour de suivi



Oct. 2015 – Mars 2020



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.

## 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.

- Une étude japonaise auprès de 506 patients suivis entre 2006 et 2016 a montré qu'il pouvait y avoir d'autres risques de mort subite que les troubles de la conduction. Les auteurs soulignent en particulier l'importance de la prise en charge respiratoire pour une meilleure prévention de ce risque chez les personnes atteintes de maladie de Steinert.

### Cardiac Conduction Disorders as Markers of Cardiac Events in Myotonic Dystrophy Type 1.

Itoh H, Hisamatsu T, Tamura T, Segawa K *et al.*  
*J Am Heart Assoc.* 2020 (Sep)

- Une équipe italienne a analysé les données cardiaques de 151 patients atteints de DM1 suivis pendant 35 ans. Cinquante-cinq d'entre eux ont développé des troubles cardiaques, plus souvent des hommes que des femmes.

### Gender effect on cardiac involvement in Myotonic Dystrophy type 1 (DM1)

Matteo Garibaldi, Antonio Lauletta, Elisabetta Bucci *et al.*  
*Eur J Neurol.* 2020 (Déc)

- Une autre équipe italienne a cherché à établir la fréquence de survenue d'un trouble du rythme cardiaque spécifique, la fibrillation auriculaire, dans la DM1, en analysant tous les articles publiés sur le sujet entre 2002 et 2020. Ils ont compilé les données de 3 677 patients atteints de DM1, dont 404 atteints de fibrillation auriculaire, soit une prévalence de 10,9%. Elle est plus fréquente chez les hommes, chez les personnes ayant des troubles de la conduction et lorsque certains signes caractéristiques sont visibles à l'échocardiographie.

### Prevalence of atrial fibrillation in myotonic dystrophy type 1: A systematic review

Vincenzo Russo, Andrea Antonio Papa, Michele Lioncino *et al.*  
*Neuromuscul Disord.* 2021 (Jan)

## Le 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 ».

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. 2021

NCT03424460

### La douleur

D'après une étude norvégienne réalisée auprès de 50 personnes atteintes de DM1, 71% des hommes et 96% des femmes ressentait des douleurs chroniques (régulièrement depuis au moins 3 mois), le plus souvent d'intensité modérée. La localisation des douleurs n'était la même dans les deux sexes, les femmes ayant en particulier plus souvent mal au dos que les hommes.

Chez les femmes, les douleurs semblent plutôt associées aux difficultés respiratoires ou motrices et à la corpulence alors que chez les hommes, elles semblent liées aux difficultés psychologiques.

#### [Pain in adult myotonic dystrophy type 1: relation to function and gender](#)

Gro Solbakken, Sissel Løseth, Anne Froholdt *et al.*  
*BMC Neurol.* 2021 (Mar)

### Fatigue et somnolence

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

- Un article publié en mars 2021 rapporte les résultats d'une évaluation du sommeil réalisée chez 59 personnes atteintes de DM1. La majorité d'entre elles (77,8%) somnolaient pendant la journée et avaient un sommeil de mauvaise qualité la nuit. Le manque de sommeil réparateur est dû, entre autre, à l'existence de pauses respiratoires de courte durée (apnées) pendant le sommeil chez la moitié des participants (51,6%).

#### [Altered REM sleep architecture in patients with Myotonic dystrophy type 1: is related to sleep apnea?](#)

Seshagiri DV, Huddar A, Nashi S *et al.*  
*Sleep Med.* 2021 (Mar)

### Des troubles de l'occlusion dentaire

L'occlusion dentaire désigne le positionnement et l'alignement des dents les unes par rapport aux autres. Une étude auprès de 36 enfants et adolescents atteints de DM1 a observé que des troubles de l'occlusion dentaire (quand les dents des mâchoires du haut et du bas ne s'emboîtent pas correctement ou que les dents sont trop serrées...) étaient plus fréquents chez eux que chez des enfants indemnes de maladie de Steinert. Pendant les 9 années de suivi, ces difficultés avaient peu évoluées.

#### [Occlusal traits and longitudinal dental changes in children and adolescents with congenital or childhood onset myotonic dystrophy](#)



Clara Fontinha, Monica Engvall, Lotta Sjögren *et al.*  
*Eur J Orthod.* 2020 (Nov)

### Troubles digestifs

Une étude auprès de 61 personnes atteintes de DM1 a montré que les troubles gastro-intestinaux étaient fréquents dans la maladie de Steinert. Ils étaient présents chez 44 personnes (72,1%). Il s'agissait le plus souvent d'une constipation (45,9%), d'un reflux gastro-œsophagien (39,3%) ou d'une diarrhée (39,3%).

#### High Prevalence and Gender-Related Differences of Gastrointestinal Manifestations in a Cohort of DM1 Patients: A Perspective, Cross-Sectional Study.

Perna A, Maccora D, Rossi S *et al.*  
*Front Neurol.* 2020 (Juin)

### La grossesse

Des médecins français ont publié une revue de la littérature sur la grossesse dans les maladies neuromusculaires.

- La grossesse peut retentir sur l'évolution de la maladie de Steinert : l'atteinte musculaire (manque de force et myotonie) est plus prononcée pendant la grossesse, en général après le 6<sup>ème</sup> mois. La plupart des femmes récupèrent bien et complètement après l'accouchement.

Le suivi cardiaque doit être renforcé pendant la grossesse pour prévenir d'éventuelles complications.

- La maladie de Steinert retentit sur la grossesse : en plus du risque que l'enfant soit lui-même atteint de DM1, il y a un risque de fausse-couche ou d'accouchement difficile (travail prématuré, le déroulement du travail peut être ralenti avec un risque de survenue de saignements importants) du fait du manque de force de l'utérus.

#### Pregnancy and myopathies: Reciprocal impacts between pregnancy, delivery, and myopathies and their treatments. A clinical review

B Zagorda, J-P Camdessanché, L Féasson  
*Rev Neurol (Paris).* 2021 (Mar)



#### Trouver un centre expert

Une femme enceinte atteinte de la maladie de Steinert doit être suivie de près par une équipe médicale avertie des complications potentielles liées à la maladie pour que la grossesse et la venue au monde de l'enfant se passent dans de bonnes conditions.

Pour trouver un centre expert près de chez vous :

**WEB** <https://www.filnemus.fr/carte-interactive/ou-consulter>

- Une équipe japonaise a suivi le devenir de 54 nouveau-nés atteints de la forme congénitale de la maladie à partir de données hospitalières et de publications médicales. Elle a montré que les enfants nés prématurés ou ayant une répétition de triplets plus longue était généralement plus sévèrement atteints. Lorsque la mère est elle aussi atteinte de DM1, le risque que l'enfant naisse avant terme est plus élevé.

#### Impact of prematurity and the CTG repeat length on outcomes in congenital myotonic dystrophy

Yu Saito, Kenta Matsumura, Misao Kageyama *et al.*  
*BMC Res Notes.* 2020 (Juil)



## Le diagnostic prénatal

Un diagnostic prénatal (DPN) permet de déterminer, au début d'une grossesse, si l'enfant à naître est porteur ou non de l'anomalie génétique en cause dans la maladie de Steinert.

Le DPN peut être proposé lorsqu'un des parents est lui-même atteint de DM1 et qu'il y a donc un risque que la maladie se transmette à sa descendance ou lorsque des anomalies vues à l'échographie font suspecter une forme congénitale de la maladie.

### Analyser l'ADN du fœtus

Le diagnostic prénatal repose sur l'analyse génétique de l'ADN extrait soit à partir d'un prélèvement du tissu qui entoure le fœtus (les villosités chorales, qui vont devenir le placenta au cours de la grossesse), soit à partir d'un prélèvement de liquide amniotique. Il existe un risque, même faible, que le prélèvement provoque une fausse-couche.

Le dépistage prénatal non invasif est une nouvelle technique qui permet d'étudier l'ADN du fœtus à partir d'une prise de sang chez la mère (des fragments d'ADN fœtal sont présents en petite quantité dans le sang de la mère). Disponible pour le diagnostic de la trisomie, cette technique est en cours de développement dans d'autres maladies génétiques.

- Des généticiens de Montpellier étudient la faisabilité du diagnostic prénatal non invasif dans des maladies à triplets, dont la DM1.

### Le diagnostic prénatal non invasif dans les maladies à triplets



## Identifier de bons critères d'évaluation pour les essais cliniques

### Trouver des biomarqueurs

- Une revue de la littérature fait le point sur les micro-ARN dans la maladie de Steinert (DM1). Plusieurs micro-ARN sont modifiés dans la DM1 et ont été proposés comme biomarqueurs depuis une vingtaine d'années. 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.

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

Les micro-ARN 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.

Un **marqueur biologique**, aussi appelé **biomarqueur**, est une caractéristique mesurable qui indique un processus biologique normal ou pathologique. L'identification de nouveaux marqueurs biologiques d'une maladie est très importante pour surveiller l'évolution d'une maladie et l'efficacité de nouveaux traitements, que ces marqueurs soient physiologiques (modification de la pression sanguine, du rythme cardiaque...) ou moléculaires (modification de l'expression d'une protéine...).



Des équipes développent en laboratoire des micro-ARN synthétiques ciblant les micro-ARN dérégulés afin d'inhiber leur action. Les micro-ARN font partie des pistes thérapeutiques à l'étude dans la DM1.

**[The Biomarker Potential of miRNAs in Myotonic Dystrophy Type I](#)**

Emma Koehorst, Alfonsina Ballester-Lopez, Virginia Arechavala-Gomez et al.  
*J Clin Med.* 2020 (Déc)

- Une autre publication propose d'utiliser les images d'IRM musculaire comme biomarqueur pour suivre l'évolution de la maladie. Réalisée sur 36 personnes atteintes de DM1, une IRM musculaire a mis en évidence des modifications précoces au niveau des muscles des jambes.

**[Quantitative muscle MRI as a sensitive marker of early muscle pathology in myotonic dystrophy type 1](#)**

Ellen van der Plas, Laurie Gutmann, Dan Thedens et al.  
*Muscle Nerve.* 2021 (Jan)

- Une troisième publication conseille l'usage d'un outil d'analyse de la marche. Une étude auprès de 40 personnes, dont la moitié était atteinte de DM1, a montré que le score « *Functional Ambulation Profile* » met en évidence des troubles de la marche chez les malades (démarche plus lente et instable) reflétant l'atteinte des muscles des jambes.

**[Functional Ambulation Profile \(FAP\) Score as a Potential Marker of Gait Analysis in Myotonic Dystrophy Type 1.](#)**

Kim S, Lim YH, Kang K, Park D, Lee HW, Park JS.  
*Front Neurol.* 2020 (Mai)

**Suivre l'évolution des biomarqueurs**

- Des auteurs danois ont réalisé différents tests pour évaluer la mobilité et l'équilibre chez 63 adultes atteints de DM1 (hors forme congénitale) à un an d'intervalle. Ils recommandent d'utiliser de préférence des dynamomètres pour mesurer la force musculaire, le test « *Timed Up and Go* » (ou TUG, la personne est chronométrée pendant qu'elle se relève d'une chaise, marche 3 mètres et retourne s'asseoir) et le test « *modified clinical test of sensory integration and balance* » (ou mCTSIB qui mesure le temps pendant lequel une personne peut rester debout dans différentes conditions).

**[Responsiveness of outcome measures in myotonic dystrophy type 1.](#)**

Knak KL, Sheikh AM, Witting N, Vissing J.  
*Ann Clin Transl Neurol.* 2020 (Juil)

- Une étude internationale auprès de 47 enfants de moins de 13 ans atteints de la forme congénitale de la maladie de Steinert, évalués à un an d'intervalle, recommande l'utilisation de tests chronométrés pour les essais cliniques chez ces enfants (marcher 6 minutes, courir 10 mètres, monter 4 marches).

Constatant qu'entre l'âge de 3 ans et de 6 ans, les performances motrices progressent naturellement, ils préconisent que les essais cliniques soient réalisés chez des enfants plus âgés car il sera alors plus facile de mettre en évidence un éventuel effet bénéfique d'un candidat-médicament.

**[12-Month Progression of Motor and Functional Outcomes in Congenital Myotonic Dystrophy](#)**

Kellen H Quigg, Kiera N Berggren, Melissa McIntyre et al.  
*Muscle Nerve.* 2020 (Déc)



- Une équipe québécoise a suivi 23 personnes atteintes de DM1 (forme juvénile et adulte) pendant 3 ans. Sur une telle durée, les auteurs ont trouvé que le *testing* musculaire quantitatif (avec un dynamomètre pour mesurer la force) était plus efficace pour suivre l'évolution de la maladie que les tests fonctionnels (au cours desquels la personne doit réaliser une ou plusieurs tâches comme marcher 10 mètres).

**Assessment of muscular strength and functional capacity in the juvenile and adult myotonic dystrophy type 1 population: a 3-year follow-up study**

Marie-Pier Roussel, Marie-Michèle Fiset, Laurie Gauthier *et al.*  
*J Neurol.* 2021 (Avr)

- La même équipe québécoise avait déjà publié une enquête conduite chez 115 adultes atteints de DM1 suivies pendant 9 ans, montrant une augmentation lente au fil du temps de la fatigue et de l'endormissement pendant la journée.

Dans une nouvelle publication, ils ont regardé quels outils étaient capables de mettre en évidence une modification du niveau de fatigue et de somnolence et confirment que les échelles *Daytime Sleepiness Scale* (somnolence diurne) et *Fatigue Severity Scale* (sévérité de la fatigue) sont suffisamment performantes pour détecter une éventuelle amélioration ou stabilisation de la fatigue dans un essai clinique.

**Responsiveness of daytime sleepiness and fatigue scales in myotonic dystrophy type 1**

Luc Laberge, Benjamin Gallais, Julie Auclair *et al.*  
*Can J Neurol Sci.* 2021 (Avr)

- Une étude internationale est en cours pour établir 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



## 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.



• Cinq candidats-médicaments sont à l'essai dans la maladie de Steinert (ou dystrophie myotonique de type 1, 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)		
MYD-0124 (30 participants, essai en cours)		
Pitolisant (135 participants, en préparation)		
ERX-963 (12 participants, publication en attente)		



Des auteurs espagnols ont passé en revue les différentes molécules à l'essai dans la maladie de Steinert.

Huit molécules sont ou ont été testées, dont trois pourraient recevoir une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la DM1 dans un avenir proche.

En parallèle, de nouvelles molécules sont en cours de développement (approches d'édition du génome ou thérapie antisens) et susceptibles d'être évaluées au cours d'un essai clinique dans les années à venir.

#### **Myotonic dystrophy type 1 drug development: a pipeline toward the market**

Marta Pascual-Gilbert, Arturo López-Castel, Ruben Artero

*Drug Discov Today. 2021 (Mar)*

Une enquête a été menée auprès de 24 personnes atteintes de DM1 pour savoir quels étaient leurs attentes concernant les candidats-médicaments. Les deux symptômes que les patients espèrent le plus pouvoir améliorer sont le manque de force musculaire et la fatigue et la somnolence. Viennent ensuite les troubles de l'équilibre, les difficultés cognitives et l'atteinte digestive.

#### **Patient Preferences in Rare Diseases: A Qualitative Study in Neuromuscular Disorders to Inform a Quantitative Preference Study**

A Cecilia Jimenez-Moreno, Eline van Overbeeke, Cathy Anne Pinto et al.

*Patient. 2021 (Fév)*

## 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.

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).

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 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.

*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*



**A Phase 2 Study of AMO-02 (Tideglusib) in Congenital and Childhood-Onset Myotonic Dystrophy Type 1 (DM1)**

J Horrigan, T B Gomes, M Snape *et al.*  
*Pediatr Neurol.* 2020 (Août). 112:84-93.

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 2020 – Mars 2022

NCT03692312

*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/)

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

**Résumé**

- 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 un traitement de 48 semaines chez 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

Phase II  
 Effet/Dose



(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.

**Improved mobility with metformin in patients with myotonic dystrophy type 1: a randomized controlled trial.**

Bassez G, Audureau E, Hogrel JY, Arrouasse R, Baghdoyan S, Bhugaloo H, Gourlay-Chu ML, Le Corvoisier P, Peschanski M.

*Brain.* 2018 Oct 1;141(10):2855-2865.

- 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.

**Diabetes, Metformin, and Cancer Risk in Myotonic Dystrophy Type I.**

Alsaggaf R, Pfeiffer RM, Wang Y et al.

*Int J Cancer.* 2019 (Nov)

Ces résultats sont d'autant plus importants que des études font état d'un risque plus élevé de développer des tumeurs cancéreuses ou bénignes chez les personnes atteintes de DM1.

- Une étude coréenne se basant sur les données de santé enregistrées dans le système de santé publique national a répertorié 7 294 patients atteints de DM1 sur une période de 8 ans. Parmi eux, 103 ont eu un cancer (soit 1,41%), ce qui correspond à une fréquence un peu plus élevée que dans la population générale. Le cancer le plus fréquent était le cancer de la thyroïde, suivi par le cancer colorectal et le cancer pulmonaire. Chez les femmes atteintes de DM1, le cancer du sein était le plus fréquent.

**Cancer frequency among the patients with myotonic dystrophy in the South Korean population using the national health insurance database**

Jin-Sung Park, Donghwi Park, Jin-Mo Park

*J Neurol Sci.* 2020 (Nov)



**Un dépistage essentiel**

Un suivi médical régulier et des examens de dépistage spécifiques à certains cancers (mammographie, test immunologique des selles,...) permettent de diagnostiquer précocement les cancers les plus fréquents. Détectés plus tôt, ils seront mieux soignés et les traitements seront moins lourds.

Signalez à votre médecin tout signe inquiétant (présence de sang dans les selles, amaigrissement inexplicable, apparition d'une masse/boule dans un sein, toux persistante, évolution de l'aspect d'un grain de beauté...).

**MYD-0124**

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



régulatrices MBNL et la correction des anomalies de la maturation des ARN messagers cibles des protéines MBNL.

- Un essai clinique est en cours au Japon.

Phase II  
Effet/Dose

**Essai de phase II**



**Au Japon**



**30 participants (20 à 55 ans)**



**Recrutement en cours**



**6 mois de suivi**



**Débuté en sept 2019.**

JPRN-IRCT2051190069

### ERX-963

Administré par voie intraveineuse, l'ERX-963 (Flumazénil) est déjà commercialisé. Il agit au niveau du système nerveux central sur une voie de signalisation impliquée dans la fatigue et la somnolence (neurotransmetteur GABA).

- Un essai conduit par *Expansion Therapeutics* s'est déroulé aux États-Unis pour évaluer contre placebo la sécurité d'utilisation de ce médicament chez 12 adultes atteints de DM1. Les résultats préliminaires ont été communiqués sous forme de poster au congrès annuel de l'Académie Américaine de Neurologie. Le produit est bien toléré, mais aucun des critères d'évaluation de la molécule n'a détecté d'effet bénéfique du traitement. La société continue à travailler sur la DM1 en développant des petites molécules ciblant les répétitions CGT du gène *DMPK*.

**Results of Double-blind, Placebo-controlled, Dose Range Finding, Crossover Study of Single Day Administration of ERX-963 (IV Flumazenil) in Adults with Myotonic Dystrophy Type 1**

Jacinda Sampson, Eric Wang, John Day  
AAN virtual meeting 2021 (avr).

*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.*

Phase I  
Tolérance

**Essai de phase I**



**Aux États-Unis**



**12 participants (18 à 65 ans)**



**Essai terminé, données en cours de publication**



**2 mois de suivi**



**Juin 2019 – Avril 2020**

NCT03959189

### Le traitement de la somnolence

#### Le pitolisant

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



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

**Pitolisant**



Aux États-Unis



135 participants (âgés de 18 ans à 65 ans)



En préparation



11 semaines de suivi



Juin 2021 – Oct 2022

NCT04886518

### MYODM

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

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

**MYODM**



En Espagne



30 participants (âgés de 18 ans et +)



Recrutement en cours



6 mois de suivi



Nov 2020 – Sep 2021

NCT04634682

### Le traitement médicamenteux de la myotonie

Dans la maladie de Steinert, la myotonie, présente surtout au niveau des mains, peut rendre plus difficile les gestes de la vie quotidienne. Sa prise en charge repose sur quelques molécules employées au long cours : la mexilétine, la lamotrigine, la carbamazépine et la phénytoïne. Pour autant, le résultat n'est pas toujours satisfaisant.

- Des chercheurs américains ont réalisé une enquête auprès de 142 personnes atteints d'un syndrome myotonique, dont 89 atteints de la maladie de Steinert. Parmi eux, seul 24 avaient pris des médicaments contre la myotonie et la moitié les avait arrêtés à cause d'un manque d'efficacité ou d'effets secondaires.

#### [Genotype-Phenotype Correlations and Characterization of Medication Use in Inherited Myotonic Disorders.](#)

Meyer AP, Roggenbuck J, LoRusso S *et al.*  
*Front Neurol.* 2020 (Juin)

### La mexilétine

 Dans un article publié en octobre 2020, une équipe américaine rapporte les résultats d'un essai clinique visant à juger l'efficacité, dans la DM1, de la mexilétine. L'essai s'est déroulé en double

Phase II  
Effet/Dose



aveugle sur deux groupes de vingt adultes atteints de DM1, avec comme critère de jugement principal le test de six minutes de marche. L'évolution jugée à six mois n'a enregistré aucun bénéfice au niveau de la marche, à la différence de la myotonie manuelle qui était objectivement améliorée pendant la période d'exposition au produit. Les auteurs soulignent enfin la bonne tolérance du médicament, notamment au niveau cardiaque.

**Mexiletine in myotonic dystrophy type-1: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial**

C Heatwole, E Luebke, S Rosero *et al.*  
*Neurology. 2020 (Oct).*

- Une étude italienne confirme la bonne tolérance de la mexilétine au niveau cardiaque.

Les données cliniques, notamment cardiaques, de 18 patients atteints de DM1 sous mexilétine ont été comparées à celles de 68 patients contrôles, avec un recul médian de quatre ans et demi. Les auteurs n'ont pas observé davantage de troubles du rythme cardiaque chez les patients traités, concluant que le mexilétine, au moins à la dose standard recommandée (200 mg deux fois par jour), peut être prescrite en toute sécurité.

**Evaluation of mexiletine effect on conduction delay and bradyarrhythmic complications in patients with myotonic dystrophy type 1 over long-term follow-up**

Vio R, Zorzi A, Bello L, *et al.*  
*Heart Rhythm. 2020.*

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 vient de démarrer 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.

Phase III  
Efficacité

**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

**Cannabis thérapeutique**

Des études pilotes conduites sur un petit nombre de personnes atteintes de DM1 suggèrent un effet positif du cannabis thérapeutique sur la myotonie et sur les douleurs musculaires.



▪ Une équipe québécoise a interrogé par téléphone 72 adultes atteints de DM1 pour savoir s'ils consommaient du « cannabis récréatif » et pour quelles raisons (au Canada, la consommation du cannabis est autorisée par la loi, qu'elle soit à visée thérapeutique ou récréative).

Plus de 20% de personnes avaient consommé du cannabis de manière régulière dont plus de la moitié souhaitait atténuer les symptômes de la maladie (douleurs, myotonie, sommeil).

**Characterization of cannabis use by patients with myotonic dystrophy type 1: A pilot study**

William Beauchesne, Catherine Savard, Marika Côté-Hamel *et al.*  
*Neuromuscul Disord.* 2021 (Jan)

### 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 plus 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 active et de retrouver le moral. Après l'arrêt de la thérapie, ces effets positifs ont eu tendance à s'atténuer avec le temps.

▪ Afin de déterminer plus finement les effets sur le muscle de cette augmentation de l'activité physique, une IRM musculaire a été réalisée chez 27 participants à l'essai OPTIMISTIC.

*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.*



#### À l'IRM dans la maladie de Steinert

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

Les auteurs ont mis en évidence une augmentation du volume musculaire chez les personnes ayant bénéficié d'une thérapie cognitivo-comportementale, alors que l'infiltration graisseuse demeure inchangée.

**Quantitative Muscle MRI Depicts Increased Muscle Mass after a Behavioral Change in Myotonic Dystrophy Type 1.**

Heskamp L, Okkersen K, van Nimwegen M *et al.*  
*Radiology.* 2020 Oct.

▪ Le projet ReCognitION (**R**ecognition and validation of druggable targets from the response to **c**ognitive behaviour therapy in myotonic dystrophy type 1 patients from **i**ntegrated **o**mics **n**etworks) s'inscrit dans le prolongement de l'essai OPTIMISTIC. La fédération européenne Euro-DyMA y est impliquée. 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.



## La ventilation non invasive

▪ 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 survie augmenter de manière statistiquement significative.

### [New Insights in Adherence and Survival in Myotonic Dystrophy Patients Using Home Mechanical Ventilation](#)

Charlotte Seijger, Joost Raaphorst, Judith Vonk *et al*  
*Respiration. 2021 (Jan)*

▪ La même équipe 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.

### [Noninvasive Home Mechanical Ventilation in Adult Myotonic Dystrophy Type 1: A Systematic Review](#)

Bettine A H Vosse, Charlotte Seijger, Nicolle Cobben *et al*  
*Respiration. 2021 (Mai)*

▪ Une étude française, soutenue par l'AFM-Téléthon, a évalué la mise en place précoce d'une ventilation non invasive chez les personnes atteintes par la maladie de Steinert. Les données sont en cours d'analyse.

**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, de fréquentes infections respiratoires (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...).

Phase III  
Efficacité

**Étude DYVINE**



**En France**



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



**Essai terminé, données en cours d'analyse**



**5 ans de suivi**



**Oct. 2010 – Déc. 2018**

NCT0122561

**WEB** [www.afm-telethon.fr/essai-dyvine-dans-maladie-steinert-1411](http://www.afm-telethon.fr/essai-dyvine-dans-maladie-steinert-1411)

▪ Une autre étude est en cours en France pour rechercher 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...

### 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



## De nouvelles pistes de traitement

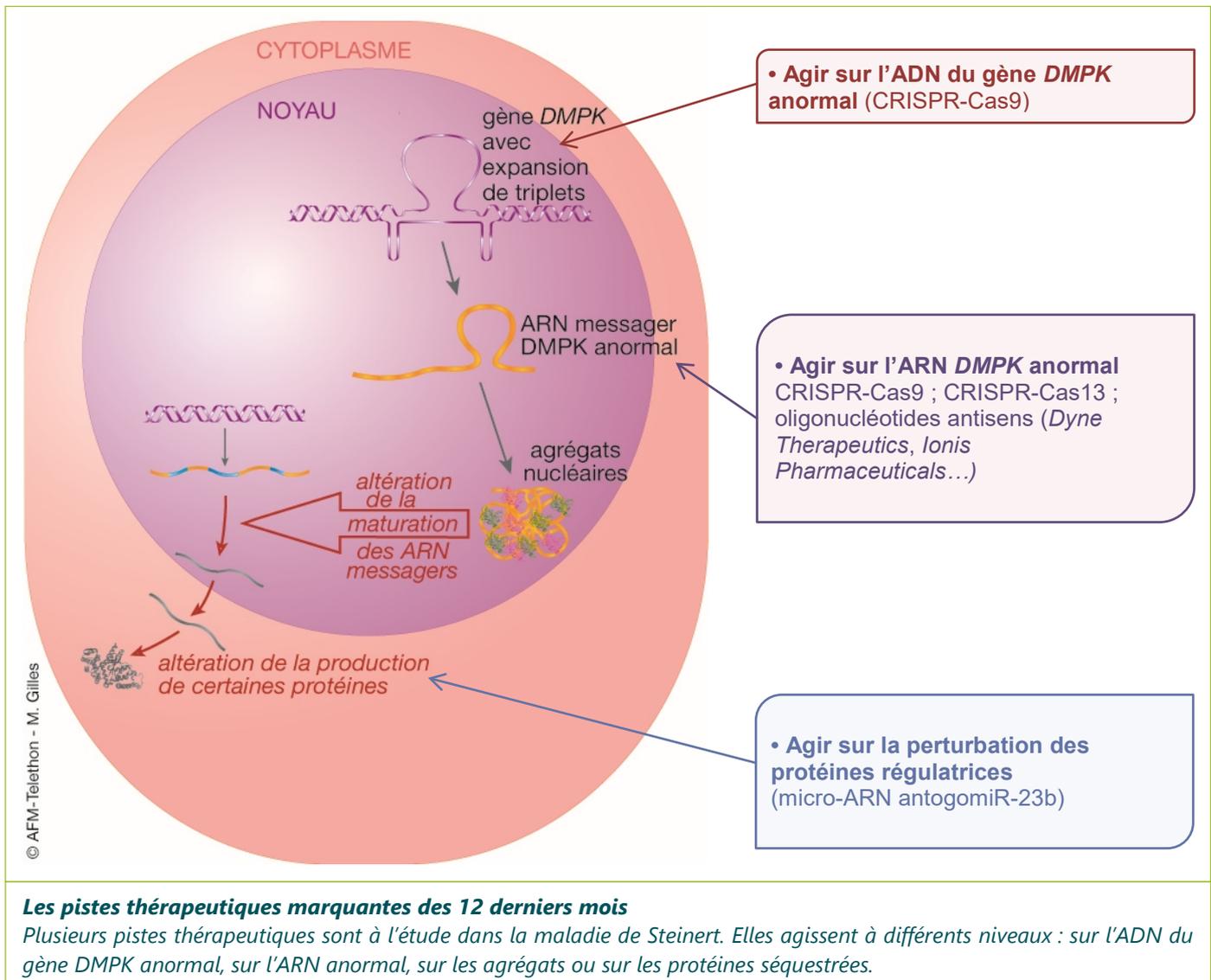
L'avancée des connaissances sur les mécanismes moléculaires et l'histoire naturelle de la maladie de Steinert (DM1) permettent d'envisager différentes pistes thérapeutiques.

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 animaux.



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

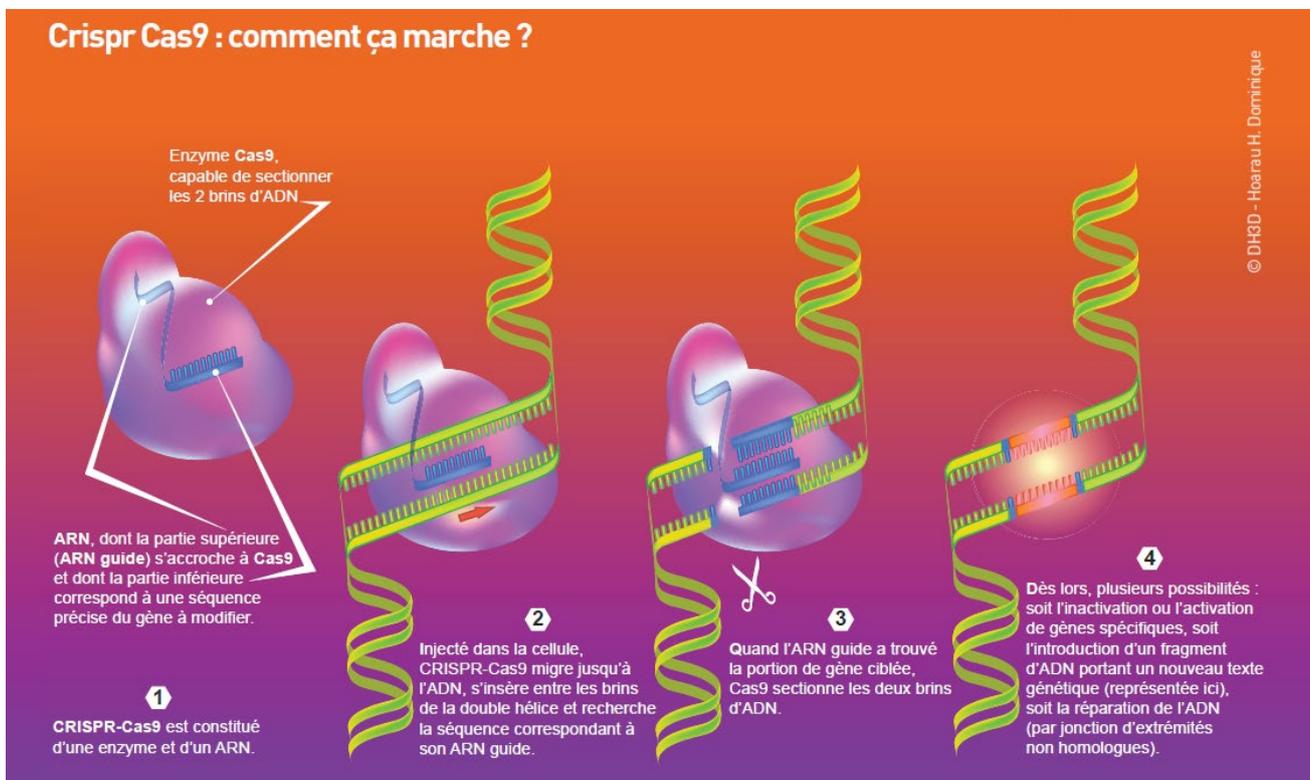
- sur l'ADN (et les répétitions CTG) du gène *DMPK* anormal,
- sur l'ARN (et les répétitions CUG) anormal,
- sur les agrégats nucléaires,
- sur les protéines séquestrées
- ou encore sur les conséquences de ces anomalies sur le fonctionnement de la cellule.





## 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.

**Genome Editing of Expanded CTG Repeats within the Human *DMPK* Gene Reduces Nuclear RNA Foci in the Muscle of DM1 Mice.**

Lo Scudato M, Poulard K, Sourd C et al.  
*Mol Ther.* 2019 (Juin)

Une équipe de l'Institut Pasteur (Paris) a montré qu'utiliser le système CRISPR-Cas 9 pour exciser les répétitions CTG entraîne un risque de perte du matériel chromosomique. En effet, afin d'ôter les répétitions en excès, la double-hélice d'ADN est coupée en 2 points au niveau de la séquence répétée, puis la double-hélice est « réparée », sans les répétitions CTG. Toutefois, la portion excisée est parfois plus large, entraînant une perte importante au niveau de l'ADN. Ce risque est d'autant plus grand dans la DM1 que les mécanismes de réparation de l'ADN sont moins performants.

*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).*



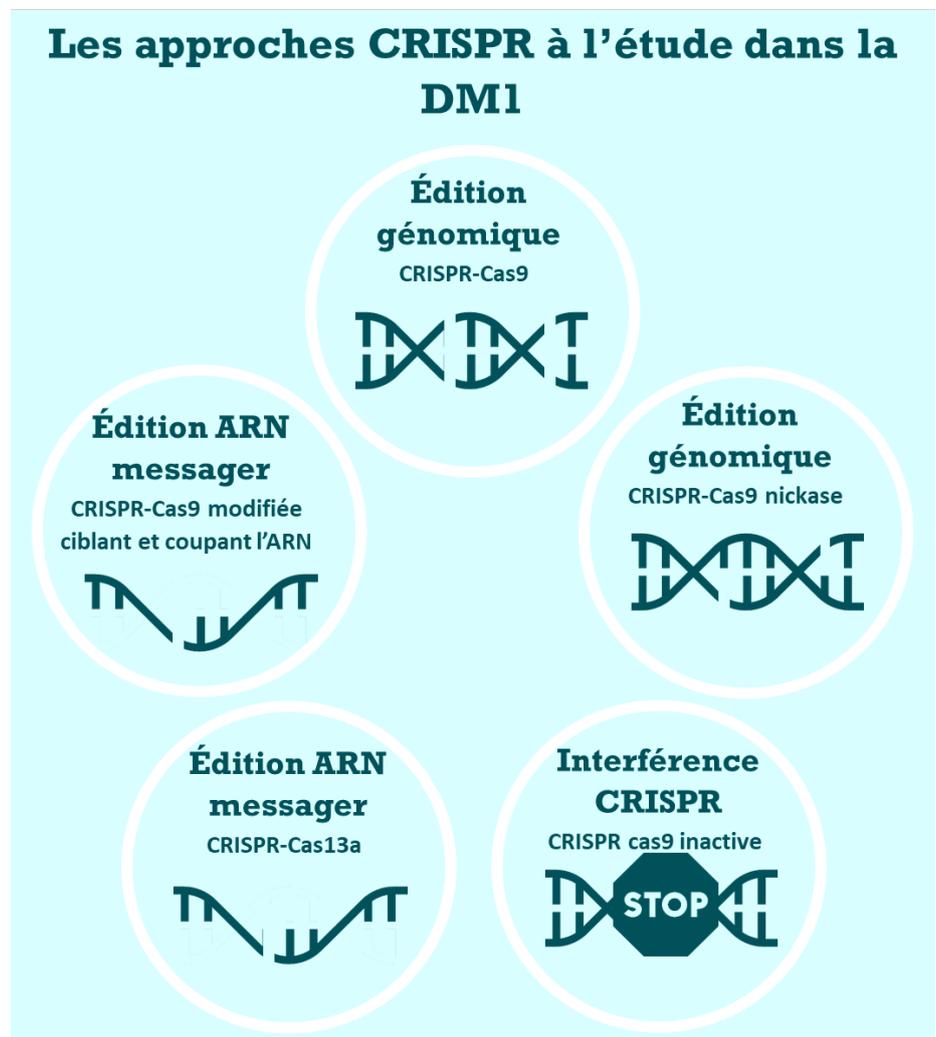
**Resection and repair of a Cas9 double-strand break at CTG trinucleotide repeats induces local and extensive chromosomal deletions.**

Mosbach V, Viterbo D, Descorps-Declère S *et al.*  
*PLoS Genet.* 2020 (Juil)

- Témoin du nombre croissant d'études sur le sujet, une revue de la littérature a été publiée en octobre 2020 faisant le point sur les premiers résultats et les difficultés encore à résoudre. Le risque de perte du matériel génétique est aussi mis en avant, ainsi que l'existence de nouvelles applications de l'outil CRISPR ne passant pas par une double coupure de l'ADN et présentant ainsi moins de risques.

**Application of CRISPR-Cas9-Mediated Genome Editing for the Treatment of Myotonic Dystrophy Type 1**

Seren Marsh, Britt Hanson, Matthew J A Wood *et al.*  
*Mol Ther.* 2020 (Oct)



- Des chercheurs japonais ont comparé différentes approches reposant sur le système CRISPR-Cas 9 dans la DM1 :
  - l'approche classique
  - une approche utilisant une Cas 9 qui ne coupe que l'un des deux brins d'ADN (Cas 9 nickase). Cela réduit en théorie le risque de modifications non souhaitées, même si cela diminue aussi la probabilité d'exciser la répétition de triplets.



- une approche utilisant une Cas 9 inactivée : l'ensemble CRISPR-Cas9 se fixe sur l'ADN au niveau des répétitions de triplets, ce qui bloque la fabrication de l'ARN messager *DMPK*. Il n'y a pas de coupure de l'ADN.

Les chercheurs ont observé avec les trois approches une diminution des agrégats nucléaires dans un modèle cellulaire de la DM1. Les deux premières approches, qui reposent sur le fait d'exciser une partie de l'ADN, présentent un risque d'enlever des sections non ciblées.

**[Unexpected Mutations by CRISPR-Cas9 CTG Repeat Excision in Myotonic Dystrophy and Use of CRISPR Interference as an Alternative Approach.](#)**

Ikeda M, Taniguchi-Ikeda M, Kato T *et al.*  
*Mol Ther Methods Clin Dev.* 2020 (Mai)

### Agir sur l'ARN *DMPK*

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

### Avec le système CRISPR-Cas

- Des chercheurs américains ont mis au point une approche de thérapie génique qui utilise un système CRISPR-Cas9 modifié afin de cibler et dégrader l'ARN contenant des expansions *CUG*.

En injectant leur produit de thérapie génique à des souris atteintes de DM1, les chercheurs ont observé une diminution des agrégats nucléaires, une correction des défauts d'épissage et une amélioration de la myotonie pendant au moins 3 mois.

**[The sustained expression of Cas9 targeting toxic RNAs reverses disease phenotypes in mouse models of myotonic dystrophy type 1](#)**

Ranjan Batra, David A Nelles, Daniela M Roth *et al.*  
*Nat Biomed Eng.* 2020 (Sep)

**[Cas9 targeting of toxic foci of RNA repeats](#)**

Denis Furling  
*Nat Biomed Eng.* 2021 (Fév)

- Des travaux soutenus par l'AFM-Téléthon ont montré qu'un autre système CRISPR associé à la Cas13a (au lieu de Cas9) peut également cibler l'ARN muté et éliminer les agrégats toxiques dans un modèle cellulaire de DM1.

**[A CRISPR-Cas13a Based Strategy That Tracks and Degrades Toxic RNA in Myotonic Dystrophy Type 1](#)**

Nan Zhang, Brittani Bewick, Guangbin Xia *et al.*  
*Front Genet.* 2020 (Déc)

### Des oligonucléotides antisens optimisés

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

- 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) suite à une administration systémique.

Des résultats présentés au 24<sup>e</sup> congrès annuel de la Société américaine de thérapie génique et cellulaire (ASGCT) montrent que :

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 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.

**[The FORCETM Platform Achieves Robust Knock Down of Toxic Human Nuclear DMPK RNA and Foci Reduction in DM1 Cells and in Newly Developed hTfR1/DMSXL Mouse Model](#)**

Stefano Zanotti, Cody Desjardins, Nelson Hsia *et al.*

*American Society of Gene & Cell Therapy congress 2021 (Mai)*

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

Une version améliorée de l'oligonucléotide antisens suite à l'ajout d'un acide gras a été développée. Cette nouvelle molécule, IONIS 877864, a été administrée à des souris atteintes de DM1. Elle permet de réduire la toxicité de l'ARN *DMPK* muté en préservant la capacité des cellules musculaires à se régénérer au cours du temps (en l'absence de régénération, les cellules musculaires dégénèrent petit à petit et sont remplacé par du tissu fibreux/gras).

**[Systemic Therapy in a RNA Toxicity Mouse Model with an Antisense Oligonucleotide Therapy Targeting a non-CUG sequence within the DMPK 3'UTR RNA.](#)**

Yadava RS, Yu Q, Mandal M *et al.*

*Hum Mol Genet. 2020 (Avr)*

**[Modeling muscle Regeneration in RNA toxicity mice](#)**

Ramesh S Yadava, Mahua Mandal, Jack M Giese *et al.*

*Hum Mol Genet. 2021 (Avr)*

- Un oligonucléotide antisens a été associé à un programme d'activité physique chez des souris âgées, atteintes de DM1. Après 3 mois de traitement, les souris étaient moins fatiguées. Le même oligonucléotide antisens administré sans être accompagné d'activité physique n'a pas eu autant d'effet bénéfique.

**[Antisense oligonucleotide and adjuvant exercise therapy reverse fatigue in old mice with myotonic dystrophy](#)**

Ningyan Hu, Eunjoo Kim, Layal Antoury *et al.*

*Mol Ther Nucleic Acids. 2020 (Nov)*

### **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 influence 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.

- Le micro-ARN miR-23b régule l'expression de la protéine MBNL1. Afin de bloquer son activité, un micro-ARN appelé antagonomiR a été fabriqué pour se lier spécifiquement à miR-23b et empêcher son action.



Injecté à des cellules atteintes de DM1 organisées en un « micro-muscle », l'antogomiR-23b a restauré l'architecture, l'épaisseur et les paramètres moléculaires des cellules musculaires.

Administré en sous-cutané à des souris atteintes de DM1, il a permis d'augmenter l'expression de MBNL1 ce qui a eu pour conséquence de corriger les anomalies de maturation et réduire la myotonie des souris modèle de la maladie.

***Bioengineered in vitro 3D model of myotonic dystrophy type 1 human skeletal muscle***

Xiomara Fernández-Garibay, María A Ortega, Estefanía Cerro-Herreros *et al.*  
*Biofabrication* 2021 (Avr)

***Therapeutic Potential of AntagomiR-23b for Treating Myotonic Dystrophy***

Estefanía Cerro-Herreros, Irene González-Martínez, Nerea Moreno-Cervera *et al.*  
*Mol Ther Nucleic Acids*. 2020 (Juil)



## 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 avoir jusqu'à 4 000 répétitions), plus les manifestations de la maladie sont sévères, multiples et précoces, même si la corrélation n'est pas stricte.

- Une étude publiée en février 2021 a 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, 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.

### Population Based Prevalence of Myotonic Dystrophy Type 1 Using Genetic Analysis of State-wide Blood Screening Program

Nicholas E Johnson, Russell J Butterfield, Katie Mayne *et al.*  
*Neurology.* 2021 (Jan)

## 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 et même pour chaque individu atteint, il varie au cours du temps et selon les organes, voire même 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 chercheurs de l'Institut de Myologie (Paris) ont mis au point une nouvelle technique pour mesurer de manière plus robuste le nombre de répétitions, le degré de mosaïcisme chez les personnes (est-ce que toutes les cellules ont le même nombre de répétitions ?) et détecter l'existence de variation à l'intérieur des répétitions CTG. Toutes ces informations sont utiles pour le conseil génétique.

### Robust Detection of Somatic Mosaicism and Repeat Interruptions by Long-Read Targeted Sequencing in Myotonic Dystrophy Type 1

Antoine Mangin, Laure de Pontual, Yu-Chih Tsai *et al.*  
*Int J Mol Sci.* 2021 (Mar)

- Une étude a mesuré le nombre de répétitions chez 43 personnes, 3 fois à plusieurs années d'intervalles (de 8 à 15 ans). Le nombre moyen de répétition augmente avec le temps. Cette augmentation est moins rapide lorsqu'il y a moins de 100 répétitions.

### Longitudinal increases in somatic mosaicism of the expanded CTG repeat in myotonic dystrophy type 1 are associated with variation in age-at-onset.

Morales F, Vásquez M, Corrales E, *et al.*  
*Hum Mol Genet.* 2020 (Juin)

- 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

*Le conseil génétique s'adresse aux personnes confrontées à une maladie d'origine génétique qu'elles soient elles-mêmes atteintes ou qu'un de leur proche soit atteint. Le but est de renseigner la personne sur le risque qu'elle a de développer et/ou de transmettre la maladie dans l'avenir et d'évaluer les possibilités de diagnostic prénatal ou préimplantatoire et de dépistage des individus à risque (diagnostic pré-symptomatique). La consultation du conseil génétique est souvent entreprise avant un projet de procréation. Elle peut l'être aussi sans lien direct avec celui-ci pour lever une inquiétude sur son propre statut génétique.*

*La consultation de conseil génétique peut s'accompagner d'une consultation psychologique pour aider la personne à anticiper l'impact du résultat du test dans sa vie future et lui permettre d'exprimer ses interrogations et ses inquiétudes vis-à-vis d'elle-même, de sa famille, de son avenir.*



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 pareillement des bénéfices de la thérapie cognitive et comportementale.

**Genetic determinants of disease severity in the myotonic dystrophy type 1 OPTIMISTIC cohort.**

Cumming SA, Jimenez-Moreno C, Okkersen K *et al.*  
*Neurology.* 2019 (Aout)

**Associations Between Variant Repeat Interruptions and Clinical Outcomes in Myotonic Dystrophy Type 1**

Stephan Wenninger, Sarah A Cumming, Kristina Gutschmidt *et al.*  
*Neurol Genet.* 2021 (Mar):

### 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 équipe québécoise s'est intéressée aux effets du niveau de méthylation et de la présence de variants dans les répétitions de triplet CTG sur l'atteinte cognitive dans la maladie de Steinert. Un bilan cognitif a été réalisé à 9 ans d'écart sur 115 personnes atteintes de DM1. L'évolution de l'atteinte cognitive semble pouvoir être en partie prédite par le degré de méthylation de l'ADN.

Pour les 12 personnes chez qui la répétition de triplet CTG est interrompue par des variants, le profil est différent, tant au niveau cognitif qu'au niveau de la méthylation.

**DNA methylation at the *DMPK* gene locus is associated with cognitive functions in myotonic dystrophy type 1**

Édith Breton, Cécilia Légaré, Gayle Overend *et al.*  
*Epigenomics.* 2020 (Déc)

- Un haut niveau de méthylation du gène *DMPK* semble impliqué dans la forme congénitale de la DM1.

Une équipe danoise s'est intéressée au niveau de méthylation du gène *DMPK* dans les autres formes de la maladie. Le degré de méthylation a été mesuré chez 68 personnes atteintes de DM1 et 73 personnes sans la maladie. Ces mesures ont été répétées à plusieurs années d'écart (de 2 à 26 ans) chez 24 des personnes atteintes de DM1 et 12 des contrôles.

Le niveau de méthylation est plus élevé chez les personnes atteintes de DM1 et reste assez stable dans le temps.

**Stable Longitudinal Methylation Levels at the CpG Sites Flanking the CTG Repeat of *DMPK* in Patients with Myotonic Dystrophy Type 1**

Mathis Hildonen, Kirsten Lykke Knak, Morten Dunø *et al.*  
*Genes (Basel).* 2020 (Aout)

### Mieux comprendre les mécanismes pathologiques

En découvrant les mécanismes impliqués dans les différentes atteintes liées à la DM1, il est possible d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques

*Des facteurs épigénétiques sont des facteurs relatifs à l'organisation de la molécule d'ADN (plus ou moins condensée), mais non à son contenu (la séquence nucléotidique est conservée). Des modifications épigénétiques de l'expression des gènes peuvent se produire spontanément, en réponse à l'environnement et être réversibles. Elles peuvent aussi être transmises au cours des divisions cellulaires.*



potentielles intéressantes pour le développement de candidat-médicaments.

- La clathrine est située sous la membrane des cellules. C'est une protéine de structure qui permet à la membrane de former des vésicules ou des plaques en fonction du type cellulaire.

Des chercheurs de l'Institut de myologie ont montré que l'exon 31 de la clathrine est clé dans le choix de la cellule de favoriser la formation de vésicules ou de plaques. Dans la forme congénitale de la DM1, un défaut d'épissage de cet exon altère la formation de plaques de clathrine dans les fibres musculaire et contribue à l'immaturité du muscle observé dans les formes sévères de la maladie.

**Alternative splicing of clathrin heavy chain contributes to the switch from coated pits to plaques.**

Moulay G, Lainé J, Lemaître M *et al.*  
*J Cell Biol.* 2020 (Sep)

- Des chercheurs québécois ont mis en évidence des anomalies fonctionnelles de deux canaux ioniques ( $\text{Na}^+$  et  $\text{Ca}^{2+}$ ) dans des cardiomyocytes en culture. Ces défauts pourraient contribuer aux troubles de la conduction présents dans la DM1.

**iPSC-derived cardiomyocytes from patients with myotonic dystrophy type 1 have abnormal ion channel functions and slower conduction velocities**

Hugo Poulin, Aurélie Mercier, Mohammed Djemai *et al.*  
*Sci Rep.* 2021 (Jan)

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.



- 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) > Voir toutes les actus > Maladies

- 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** <http://steinert.blogs.afm-telethon.fr>