

JUIN 2024

SAVOIR &
COMPRENDRE

AVANCÉES
DE LA
RECHERCHE



Avancées 2024 dans la maladie de Steinert



Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2024, présente les actualités de la recherche de ces 12 derniers mois concernant la maladie de Steinert : essais ou études cliniques en cours, publications scientifiques et médicales...

AFMTÉLÉTHON
INNOVER POUR GUÉRIR





Sommaire

Rédaction

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

Validation

▪ Alain Geille pour le Groupe
d'Intérêt Steinert DM1 DM2
AFM-Téléthon, Évry
▪ Geneviève Gourdon
Centre de Recherche en
Myologie, Institut de Myologie,
Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
▪ Nathalie Loux
Direction des Opérations et de
l'Innovation Scientifiques de
l'AFM-Téléthon, Evry
▪ Sabrina Sayah
Service de Neuromyologie,
Institut de Myologie et Hôpital
Pitié-Salpêtrière, Paris

4 faits marquants de ces 12 derniers mois	3
La maladie de Steinert	4
Des essais cliniques	6
Le Del-desiran (AOC 1001) – essais MARINA et HARBOR	7
Le DYNE-101 – essai ACHIEVE	8
Le PGN-EDODM1 – essai FREEDOM-DM1	9
L'ARO-DM1	10
Le VX-670 – essai Galileo	10
L'ATX-01- essai ArthemIR	11
L'AMO-02 – essai REACH CDM	11
La metformine	12
Deux essais en Europe	13
MYD-0124	14
Le pitolisant	14
La mexilétine (Namuscla)	14
De nouvelles pistes de traitement	16
Agir sur le gène <i>DMPK</i>	17
Agir sur l'ARN <i>DMPK</i>	17
Agir sur les protéines régulatrices perturbées	18
Des médicaments repositionnés	18
Des outils pour les prochains essais	19
Des entrepôts de données	19
L'Observatoire DM-Scope	19
Le projet I-DM-Scope	20
Identifier de bons critères d'évaluation	20
Pour une meilleure prise en charge de la maladie	22
Une prise en charge multidisciplinaire	22
La prise en charge cardiaque : essentielle tout le long de la vie	23
Un risque de complications de la circulation sanguine	23
La ventilation non invasive	24
L'atteinte cognitive : de l'évaluation à la prise en charge	25
Chez l'adulte	25
Chez l'enfant	26
Un retentissement sur la vie sociale	26
L'activité physique	27
Adapter la prise en charge des douleurs	27
Des avancées génétiques	28
Méthylation du gène <i>DMPK</i>	28

*
* *



4

Faits marquants de ces 12 derniers mois

L'essor des médicaments à ARN

11 candidats-médicaments à l'essai dont 6 candidats-médicaments à base d'ARN.

Del-desiran
ATX-01 **DYNE-**
PGN-EDODM1 **101**
ARO-DM1 **VX-670**



Dans d'autres maladies rares (la SMA et l'amylose à transthyrétine), des médicaments utilisant cette technologie sont commercialisés depuis plusieurs années.

Une recherche clinique dynamique qui s'expose en congrès

- **L'IDMC-14** (le consortium international consacré aux dystrophies myotoniques) s'est tenu en avril 2024 aux Pays-Bas, avec le soutien de l'AFM-Téléthon, associé avec la 4ème édition du **Pharma's Day d'Euro-DyMA**.
- **7** présentations sur des candidats-médicaments à l'essai chez l'Homme mais aussi sur les bénéfices de la prise en charge cardiaque et respiratoire sur l'espérance de vie des malades.



Trait d'Union numéro 21 – mai 2024

- **Des informations sur les essais cliniques** dans d'autres congrès : Myology 2024, congrès annuel de l'Académie américaine de neurologie (AAN), meeting de la société américaine de thérapie génique et cellulaire (ASGT), conférence scientifique de la MDA...

Zoom sur Euro-DyMA

12 associations de patients européennes impliquées dans la lutte contre les DM1 et DM2.



- harmonise les bonnes pratiques et la connaissance sur ces maladies dans l'Union Européenne.
- apporte la voix des patients dans les études et essais cliniques réalisés ou envisagés en Europe.



2-3 mai 2025

Le pharma's day

Organisé conjointement par Euro-DyMA et l'association américaine *Myotonic Dystrophy Foundation*



La maladie de Steinert

DM1

Cette maladie, aussi appelée « dystrophie myotonique de type 1 » (DM1), affecte principalement les muscles et peut aussi toucher d'autres organes de façon plus ou moins importante.

Principaux symptômes

-  **Maladie dite « multisystémique »** qui touche plusieurs organes : les muscles, le cœur, l'appareil respiratoire, l'appareil digestif, le système hormonal, le système nerveux...
-  Les muscles diminuent de volume, s'affaiblissent (**dystrophie**) et se relâchent difficilement après un mouvement (**myotonie**).
-  **Très variables** d'une personne à l'autre, avec des formes qui peuvent rester asymptomatiques (aucun symptôme) jusqu'à un âge avancé ou à l'inverse à des formes sévères dès la naissance.

5 formes en fonction de l'âge aux premiers symptômes



➔ **La forme classique** est la plus fréquente, avec des premiers signes de l'atteinte musculaire à l'âge adulte (raideur musculaire, difficultés à marcher, fatigue grandissante...).

Traitements



- Traiter les différents symptômes avec **une prise en charge pluridisciplinaire** dans les Centres de références ou de compétence.
- Prévenir les éventuelles complications.
- Améliorer la qualité de vie.

En chiffres



10 à 50 personnes atteintes de DM1 sur 100 000



5 000 à 8 000 malades en France



+ de 200 articles scientifiques publiés de mai 2023 à mai 2024 (PubMed)



À quoi est-elle due ?

- ☑ Répétition anormalement élevée d'une petite séquence d'ADN (**triplet de nucléotides CTG**) au niveau du **gène DMPK** (pour *Dystrophia myotonica protein kinase*) sur le chromosome 19.

Personne indemne de la maladie

Entre 5 et 37 triplets CTG

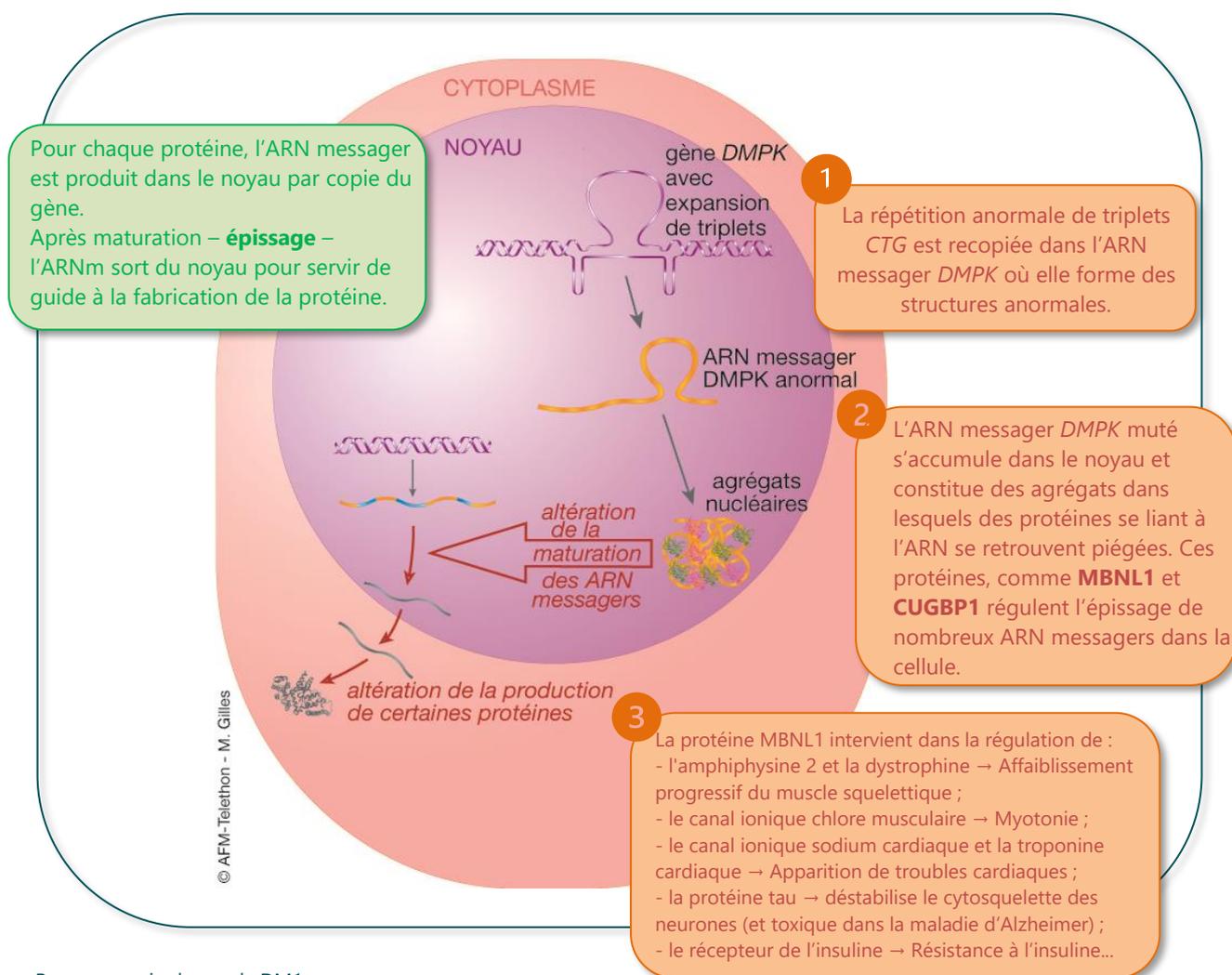
Personne atteinte de DM1

De 50 jusqu'à plusieurs milliers de triplets CTG

Comment se transmet-elle ?

- ☑ Transmission **autosomique dominante** : il suffit qu'un seul exemplaire du gène *DMPK* présente une anomalie pour que la maladie de Steinert se développe chez l'individu.
- ☑ **Phénomène d'anticipation** : lors de la transmission d'une génération à une autre, le nombre de triplets CTG augmente et peut aggraver la maladie (symptômes plus sévères ou apparaissant plus tôt).

De l'anomalie génétique aux symptômes de la DM1



Pour en savoir plus sur la DM1

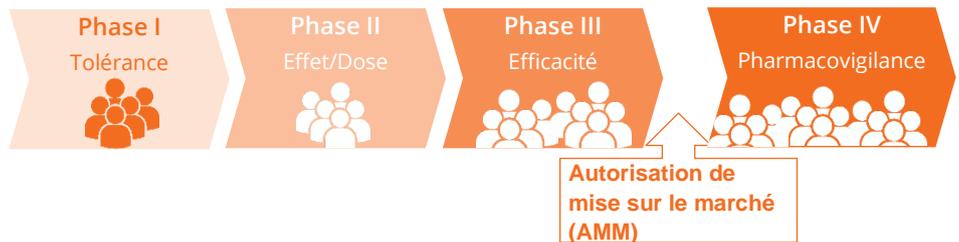
www.afm-telathon.fr/fr/fiches-maladies/maladie-de-steinert



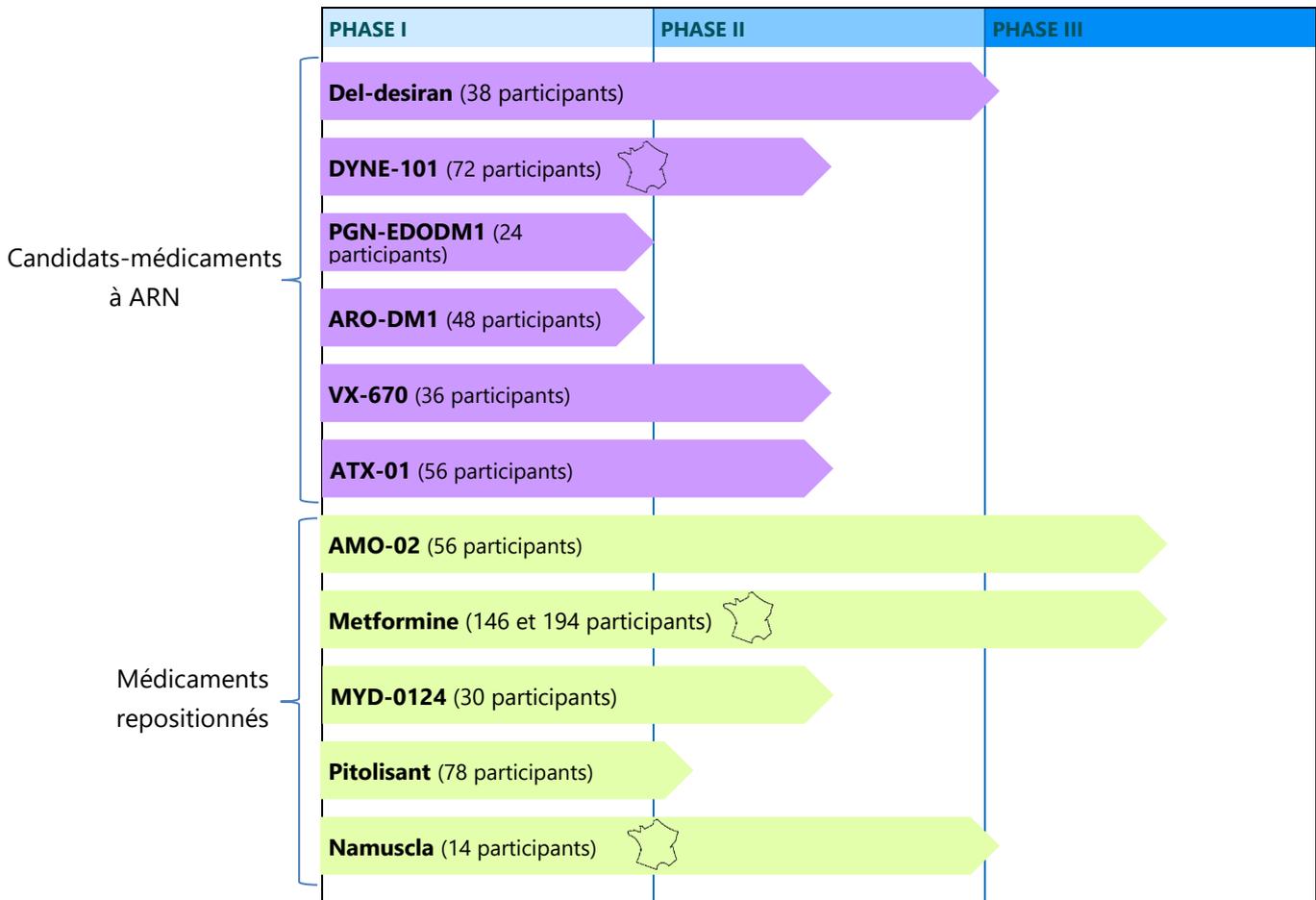
Des essais cliniques

Les essais cliniques consistent à évaluer un traitement potentiel (candidat-médicament, dispositif médical...) afin de s'assurer qu'il est bien toléré et efficace dans une maladie. Il est alors testé au cours d'essais successifs, correspondant à différentes phases (I, II, III, IV) qui vont donner des réponses spécifiques sur le produit : est-il bien toléré ? Quelle est la dose optimale ? Est-il efficace et sur quels critères (marche, fonctions motrices, respiration...). Après la mise sur le marché, le produit désormais utilisé en vie réelle continue d'être surveillé afin d'affiner les connaissances et d'identifier tout effet secondaire inattendu ou grave qui pourrait survenir.

www.afm-telathon.fr/fr/vivre-avec-la-maladie/mon-parcours-de-soins/les-essais-cliniques-en-pratique



- En juin 2024, 11 candidats-médicaments étaient à l'essai dans la maladie de Steinert (DM1). Il s'agit de molécules à base d'ARN développées spécifiquement pour cibler les anomalies en cause dans la DM1 ou de médicaments déjà connus et commercialisés pour traiter d'autres maladies et qui sont nouvellement évalués dans la DM1 (repositionnement).





Des candidats-médicaments à base d'ARN

Plusieurs laboratoires ont synthétisé des petits fragments d'ARN capables de se lier spécifiquement à l'ARN messager *DMPK* et d'entraîner sa dégradation.

En fonction de sa taille et de sa composition chimique, les chercheurs en distinguent plusieurs sortes : les oligonucléotides antisens, les petits ARN interférents (*small interfering RNA* en anglais, ou siRNA), les micro-ARN... Pour leur permettre de pénétrer plus efficacement à l'intérieur des cellules musculaires, ils ont été optimisés : le Del-desiran et le DYNE-101 sont associés à un fragment d'anticorps qui va se lier à un récepteur à la surface des cellules musculaires (le récepteur de la transferrine TfR1) tandis que le PGN-EDODM1 et le VX-670 sont liés à un peptide capable de franchir la membrane des cellules.

Le Del-desiran (AOC 1001) – essais MARINA et HARBOR



Développé par *Avidity Biosciences*, le Del-desiran (AOC 1001 ou Delpacibart etedesiran) est un petit ARN interférent spécifique de la répétition anormale présente sur l'ARN messager *DMPK*. Un essai est en cours aux États-Unis. Les informations communiquées par le laboratoire en mars 2024 semblent très encourageantes et montrent des bénéfices durables sur la myotonie et la force musculaire dans la maladie de Steinert.

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

Depuis mai 2024, au vu des résultats préliminaires des essais cliniques, le Del-desiran bénéficie aussi d'un statut prioritaire accordé par la *Food and Drug Administration* américaine (FDA) (*breakthrough therapy designation*) pour accélérer son développement.

[*Avidity Biosciences. Communiqué de presse du 8 mai 2024*](#)

- L'essai MARINA s'est déroulé aux États-Unis pour évaluer la tolérance du Del-desiran chez 37 personnes atteintes de DM1. Il a testé le candidat-médicament contre un placebo pendant six mois.

Les résultats de cette première phase ont été présentés au congrès de l'Académie américaine de neurologie en avril 2023.

- ➔ Chez tous les participants qui ont reçu l'AOC 1001, la diminution de *DMPK* observée au niveau du muscle (de 45% en moyenne) s'est traduite par une légère amélioration des anomalies de l'épissage caractéristiques de la DM1.

- ➔ La myotonie au niveau des mains a été diminuée, et ce dès six semaines de traitement pour certains d'entre eux.

- ➔ Leur force musculaire a progressé par rapport aux personnes ayant reçu le placebo.

- ➔ Chez la majorité, les effets secondaires sont restés modérés.

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

- Cette première étape a été suivie d'une extension en ouvert au cours de laquelle tous les participants ont reçu le Del-desiran pendant six mois supplémentaires. Les données à un an annoncées au congrès de l'association américaine *Muscular Dystrophy Association* en mars 2024 montrent un maintien des bénéfices du candidat-médicament sur la force

La désignation de « médicament orphelin » s'applique à des candidats-médicaments (qui n'ont pas encore fait la preuve de leur efficacité) dans les maladies rares, dans le but de faciliter les différentes étapes de leur développement.



musculaire et la myotonie durant cette période. Tous les participants sont plus actifs dans leur vie quotidienne qu'ils ne l'étaient au début de l'essai.

[Johnson N et al. MDA Clinical & Scientific Conference 2024](#)

Phase II
Effet/Dose

Essai MARINA-OLE



États-Unis



37
(18 à 66 ans)



En cours
(recrutement terminé)



Aout 2022 – Juin 2025
2 ans de suivi

NCT05479981

- Fort de ces résultats, *Avidity Biosciences* a démarré en juin 2024 un nouvel essai clinique de phase III, l'essai HARBOR, pour tester le Del-desiran sur un plus grand nombre de malades.

Phase III
Efficacité

Essai HARBOR



A l'étranger



150
(18 à 65 ans)



Recrutement
en cours



Mai 2024 – Avr. 2027
1 an de suivi

NCT06411288

Le DYNE-101 – essai ACHIEVE

Le DYNE-101 est un oligonucléotide antisens optimisé développé par la société *Dyne Therapeutics*. C'est un petit fragment d'ARN qui reconnaît l'ARN messager du gène *DMPK* muté pour entraîner sa dégradation. Un essai international est en cours dont une première analyse montre des signes positifs de son efficacité.

- L'essai ACHIEVE évalue pour la première fois le DYNE-101 chez des malades après des résultats encourageants sur des modèles animaux de la maladie de Steinert. Il a pour objectif de vérifier la sécurité d'utilisation de DYNE-101, de définir la dose et la fréquence d'administration qui seront recommandées pour les essais à venir et de rechercher contre placebo des preuves de son activité au niveau des cellules musculaires.

Son protocole a fait l'objet d'un travail collaboratif avec des associations de malades pour réduire la fatigue et les contraintes qu'entraîne la participation à un essai clinique.

[Furlong P et al. Res Involv Engagem. 2024](#)

- En mai 2023, le candidat-médicament a reçu le statut de médicament orphelin par les autorités sanitaires européennes afin de faciliter la poursuite de son développement.

[Dyne Therapeutics. Communiqué de presse du 25 mai 2023](#)

Phase I
Tolérance

Phase II
Effet/Dose

Essai ACHIEVE



France et
étranger



72
(18 à 49 ans)



Recrutement
en cours



Sept. 2022 – Juil. 2026
6 mois de suivi

NCT05481879



Dans un communiqué de presse de janvier 2024, la société *Dyne Therapeutics* a annoncé des résultats préliminaires de l'essai. Ils portent sur 48 participants répartis en trois groupes qui ont reçu des doses croissantes du produit ou un placebo.

48 malades inclus dans l'essai ACHIEVE		
<p>Dose faible</p> 	<p>Dose intermédiaire</p> 	<p>Dose élevée</p> 
<ul style="list-style-type: none"> • 16 participants traités avec le DYNE-101 ou le placebo une fois par mois • Données de suivi sur 6 mois 	<ul style="list-style-type: none"> • 24 participants traités avec le DYNE-101 ou le placebo tous les mois (16) ou tous les 2 mois (8) • Données de suivi sur 3 mois 	<ul style="list-style-type: none"> • 8 participants traités avec le DYNE-101 ou le placebo tous les 2 mois • Pas encore de données de suivi

© AFM-Téléthon

➔ Le traitement apparaît bien toléré aux trois doses évaluées. Aucun effet secondaire grave n'a été relevé jusqu'à présent.

➔ Les paramètres biologiques montrent un effet du DYNE-101 au niveau des cellules musculaires (diminution de la quantité d'ARN *DMPK* toxique et du pourcentage des anomalies d'épissages liées à l'ARN *DMPK* muté) dans les deux premières cohortes traitées avec des doses faibles et intermédiaires.

Dans le premier groupe traité à faible dose, les données recueillies au bout de 6 mois indiquent que :

➔ les participants mettent en moyenne presque quatre secondes de moins pour desserrer leurs poings fermés, un geste rendu plus lent par la myotonie ;

➔ les résultats du *Myotonic Dystrophy Health Index* (MDHI) sont meilleurs. Ce questionnaire spécifique à la DM1 évalue les répercussions de la maladie sur l'état de forme (en analysant 17 aspects différents dont le dynamisme, la douleur, la vision...). Des progrès ont été mesurés, notamment au niveau de la fatigue.

[DyneTherapeutics. Communiqué de presse du 3 janvier 2024](#)

▪ Un second communiqué de presse de mai 2024 confirme ces tendances positives tant sur la tolérance du produit (avec une quatrième dose en cours d'évaluation) que sur ses effets sur la myotonie, la force musculaire et la qualité de vie au quotidien. L'essai ACHIEVE est toujours en cours.

[DyneTherapeutics. Communiqué de presse du 20 mai 2024](#)

Le PGN-EDODM1 – essai FREEDOM-DM1

 Le PGN-EDODM1 est un oligonucléotide antisens optimisé développé par la société *PepGen*. Il a été développé pour pénétrer dans tous les types de cellules musculaires (squelettiques, lisses et cardiaques) et cibler la répétition *CUG* sur l'ARN *DMPK* muté et ainsi empêcher la fixation de la protéine MBNL1.

Les études précliniques ont montré que le candidat médicament est bien toléré et semble efficace sur différents modèles de la maladie.

Les **muscles squelettiques** sont les muscles attachés au squelette. Sous le contrôle de la volonté, ils font bouger les différentes parties de notre corps en se contractant. Les **muscles lisses** sont situés dans les parois des vaisseaux sanguins, du tube digestif, et de certains organes, notamment l'appareil urinaire. Ce sont des muscles à contraction involontaire. Leur organisation est différente de celle des muscles squelettiques.



- Un essai nord-américain évalue la bonne tolérance d'injection unique du PGN-EDODM1, à doses croissantes et contre placebo, chez un petit nombre d'adultes atteints de DM1.

Le recrutement a démarré en décembre 2023 aux États-Unis et au Canada.

Phase I
Tolérance

Essai FREEDOM-DM1



Étranger



24
(18 à 50 ans)



Recrutement
en cours



Déc 2023 – Avril 2025
4 mois de suivi

NCT06204809

L'ARO-DM1

L'ARO-DM1 est un petit ARN interférent conjugué à un peptide, destiné à réduire au silence l'ARN messager *DMPK* dans les cellules musculaires. Cet effet a été confirmé par des études précliniques présentées au congrès médical et scientifique de la *Muscular Dystrophy Association* en mars 2024. Ce candidat-médicament est développé par *Arrowhead Pharmaceuticals*.

[Van Dyke J et al. 2024 Muscular Dystrophy Association Clinical & Scientific Conference](#)

- Un essai évalue contre placebo la bonne tolérance et le devenir dans l'organisme d'injections uniques puis multiples, à doses croissantes du produit. Les premiers participants ont été inclus en mars 2024 et l'essai se poursuit en Australie et en Nouvelle-Zélande.

Phase I
Tolérance

Essai ARO-DM1



Étranger



48
(18 à 65 ans)



Recrutement
en cours



Mars 2024 – Oct. 2026
1 an de suivi

NCT06138743

Le VX-670 – essai Galileo

Le VX-670 est un oligonucléotide développé par la société *Vertex Pharmaceuticals Incorporated*. Il est associé à un peptide cyclique pour améliorer sa pénétration dans les cellules.

- Un essai contre placebo évalue la tolérance et le devenir dans l'organisme du VX-670 en deux temps : d'abord une injection unique en faisant augmenter les doses progressivement d'un participant à l'autre, puis des injections répétées, en fonction des données obtenues lors de l'étape précédente.

Son recrutement a démarré au Canada et en Australie en février 2024.

Phase I
Tolérance

Phase II
Effet/Dose

Essai Galileo



Étranger



36
(18 à 64 ans)



Recrutement
en cours



Févr. 2024 – Déc.2026
6 mois de suivi

NCT06185764



L'ATX-01- essai ArthemiR

Développé par la société ARTHEx Biotech, l'ATX-01 est un micro-ARN synthétique antimir : il inactive un micro-ARN naturel, *miR23b*, qui régule la synthèse de la protéine MBNL1. D'après les recherches précliniques, le produit agirait à la fois au niveau de la protéine MBNL (dont la production augmentée) et de l'ARN *DMPK* toxique (qui est dégradé). L'ATX-01 bénéficie du statut de médicament orphelin aux États-Unis et en Europe.

ARTHEx Biotech. Communiqué de presse du 19 avril 2024

Les micro-ARN (miARN)
 Les micro-ARN sont des petits ARNs capables de réguler la fabrication d'une protéine cible en se fixant spécifiquement sur son ARN messenger. Ils interviennent dans le contrôle de nombreux processus biologiques. Ils sont aussi étudiés comme des cibles thérapeutiques potentielles. Agir sur les micro-ARN spécifiquement dérégulés dans la DM1 pourrait permettre de compenser certaines perturbations liées à la maladie.

- Un essai clinique a démarré pour évaluer la tolérance de l'ATX-01, son devenir dans l'organisme et définir la meilleure dose à administrer.

Essai ArthemiR


Étranger


56
(18 à 64 ans)


Recrutement
en cours


Mai 2024 – Déc. 2025
4 mois de suivi

NCT06300307

Phase I
Tolérance

Phase II
Effet/Dose

L'AMO-02 – essai REACH CDM

L'AMO-02 (ou tideglusib) est un candidat-médicament développé par AMO Pharma. Il bénéficie depuis 2017 de la désignation de « médicament orphelin » aux États-Unis. En 2020, les résultats d'une première évaluation clinique chez 16 personnes atteintes de DM1, traitées pendant 3 mois avaient montré une amélioration du fonctionnement cognitif ainsi qu'une diminution de la fatigue et des troubles du comportement. Un nouvel essai chez une cinquantaine d'enfants atteints de la forme congénitale de DM1 a obtenu des résultats en demi-teinte.

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 améliorerait le fonctionnement général des cellules. L'AMO-02 corrige des anomalies cellulaires dans des modèles animaux de DM1 et améliore la force musculaire des souris, qu'elles soient traitées très tôt ou à l'âge adulte.

[Lutz M et al. Int J Mol Sci. 2023](#)

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

- Au cours de l'essai REACH CDM 56 enfants et adolescents atteints de la forme congénitale de la maladie de Steinert ont reçu soit l'AMO-02, soit un



placebo pendant 6 mois. Les résultats ont été annoncés par communiqué de presse en septembre 2023.

➔ Le critère principal d'évaluation était le score obtenu au « *Clinician-Completed Congenital DM1 Rating Scale* », un questionnaire clinique pour mesurer le retentissement général de la forme congénitale de la DM1 et rempli par le médecin. Il n'a pas décelé de différence entre les malades ayant reçu l'AMO-02 et ceux qui ont pris le placebo. En effet, dans les deux groupes, des bénéfices cliniques ont été notés.

➔ Toutefois, AMO Pharma annonce que des améliorations significatives ont été mesurées au niveau des capacités physiques (test de marche pendant 10 minutes) et cognitives (test de vocabulaire), ainsi qu'une diminution du taux de l'enzyme créatine phosphokinase (CPK), reflet de l'atteinte musculaire et cardiaque en faveur de l'AMO-02.

[AMO-Pharma. Communiqué de presse du 6 septembre 2023](#)



L'effet placebo dans les essais cliniques

Le fait de participer à un essai clinique peut à lui seul avoir un effet bénéfique sur les symptômes de la maladie. C'est ce qu'on appelle l'effet placebo. Pour avoir des résultats d'essais cliniques fiables, les candidats-médicaments sont souvent comparés à une molécule visuellement identique mais pharmacologiquement inactive (le placebo). L'effet placebo est bien réel, il devient en lui-même un sujet d'études, permettant d'améliorer les pratiques médicales à la fois lors des recherches cliniques mais aussi pour le suivi au quotidien des malades.

- L'essai se prolonge par une phase en ouvert au cours de laquelle tous les participants vont recevoir le traitement.

Phase II
Effet/Dose

Phase III
Efficacité

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.

www.istem.eu

Extension de l'essai REACH CDM



Étranger



76
(6 à 45 ans)



Recrutement
en cours



Aout 2021 – Mars 2025
jusqu'à 2,5 ans de suivi

NCT05004129

Par ailleurs, AMO Pharma annonce vouloir mener un essai de phase III auprès d'adultes atteints de la forme classique de la maladie pour poursuivre le développement de son candidat-médicament.

[AMO-Pharma. Communiqué de presse du 2 mai 2024](#)

La metformine



La metformine est un médicament utilisé dans le traitement du diabète de type 2. Elle est étudiée pour ses potentielles actions anticancéreuses, cardioprotectrices, neuroprotectrices (dans la maladie d'Alzheimer, la dépression...) et de lutte contre les effets du vieillissement et l'obésité. À la suite de recherches du laboratoire I-Stem, un premier essai clinique avait été mené en France, avec le soutien de l'AFM-Téléthon, montrant son intérêt thérapeutique dans la DM1. Un nouvel essai de phase III, l'essai METFORMYO est en préparation en France.



Des années de recherche sur la metformine dans la DM1		
<p>2015 : recherches en laboratoire</p>  <ul style="list-style-type: none"> • Correction des défauts d'épissage dans des cellules provenant de personnes atteintes de DM1. 	<p>2018 : premier essai clinique chez 40 malades</p>  <ul style="list-style-type: none"> • Amélioration de la marche • Pas de modification des autres paramètres (myotonie, force musculaire...) 	<p>2019 : étude des dossiers de plus de 900 patients DM1</p>  <ul style="list-style-type: none"> • Diminuerait le risque de cancers chez les personnes atteintes de DM1 et diabétiques.

© AFM-Téléthon

Un mécanisme d'action à clarifier

La metformine a plusieurs cibles au sein des cellules. Des chercheurs ont passé en revue les mécanismes qui pourraient expliquer ses éventuels effets bénéfiques dans des maladies neuromusculaires :

- diminution de l'inflammation (réaction qui permet au corps de se protéger face à une agression comme lorsque des cellules sont abimées),
- contrôle de l'autophagie (qui permet de recycler les cellules abimées),
- régulation des mitochondries (qui fournissent l'énergie utilisée par la cellule).

Les pistes sont multiples pour comprendre comment agit la molécule et comment en tirer le meilleur parti.

[Shang R et al. Front Neurol. 2023](#)

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.

www.filnemus.fr

Deux essais en Europe

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

Essai METFORMYO



France



142
(18 à 70 ans)



Essai en
préparation



Mar 2024 – Oct. 2026
1 an de suivi

NCT05532813

Phase III
Efficacité

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

Essai MetMyd



Italie



194
(18 à 64 ans)



Analyse en
cours



Début janvier 2020
2 ans de suivi

EudraCT number
2018-000692-32

Phase III
Efficacité



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 de phase II mené au Japon auprès de 30 patients a montré qu'un traitement de six mois a été bien toléré et corrige certaines des anomalies d'épissage caractéristiques des cellules DM1 des patients, reflet d'une possible efficacité du médicament.

Un nouvel essai de phase III est nécessaire pour le déterminer avec certitude.

[Nakamori M et al. *EClinicalMedicine*. 2023](#)

Le pitolisant



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

Le laboratoire *Harmony Biosciences* évalue son efficacité dans la maladie de Steinert. Des résultats préliminaires ont été présentés au congrès *SLEEP 2024*, spécialisé dans la recherche sur le sommeil. Au bout de 3 mois de traitement, les personnes qui ont consommé le pitolisant seraient moins fatiguées et moins somnolentes que les participants qui ont reçu le placebo. Le laboratoire envisage donc un essai de phase III pour confirmer ces résultats sur un plus grand nombre de malades, en utilisant une nouvelle formulation du candidat-médicament.

[Seiden D et al. – poster LBA 1278 annual meeting of the Associated Professional Sleep Societies. "SLEEP 2024"](#)

Phase II
Effet/Dose

Essai du pitolisant



États-Unis



30
(18 à 65 ans)



Analyses
en cours



Juin 2021 – Oct. 2024
11 semaines de suivi

NCT04886518

La mexilétine (Namuscla)



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



Le Namuscla® en France

La mexilétine est commercialisée par le laboratoire Lupin sous le nom de Namuscla®. Depuis juin 2021, elle est disponible en France dans le cadre de prescription compassionnelle pour traiter la myotonie dans les dystrophies myotoniques chez l'adulte. Le médicament, prescrit par un médecin hospitalier, est par ailleurs maintenant disponible en officine de ville.



- Des experts neurologues et cardiologues des centres de référence français ont publié un article pour aider les cardiologues qui suivent des personnes atteintes de DM1 à décider quand prescrire ou non la mexilétine.

Bien que les données des patients DM1 traités par mexilétine publiées dans la littérature médicale soient rassurantes, sa prescription s'accompagne d'un suivi cardiaque renforcé (évaluation cardiaque avant traitement puis chaque année).

Tout nouveau symptôme cardiaque amène à requestionner les bénéfices du traitement avec votre cardiologue et votre neurologue.

[Wahbi K et al. Arch Cardiovasc Dis. 2024](#)

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

Essai du Namuscla® dans les troubles myotoniques



France



12
(6 à 17 ans)



Recrutement
en cours



Juin 2021 – Avril 2023
56 jours de suivi

2019-003758-97

Phase III
Efficacité



De nouvelles pistes de traitement

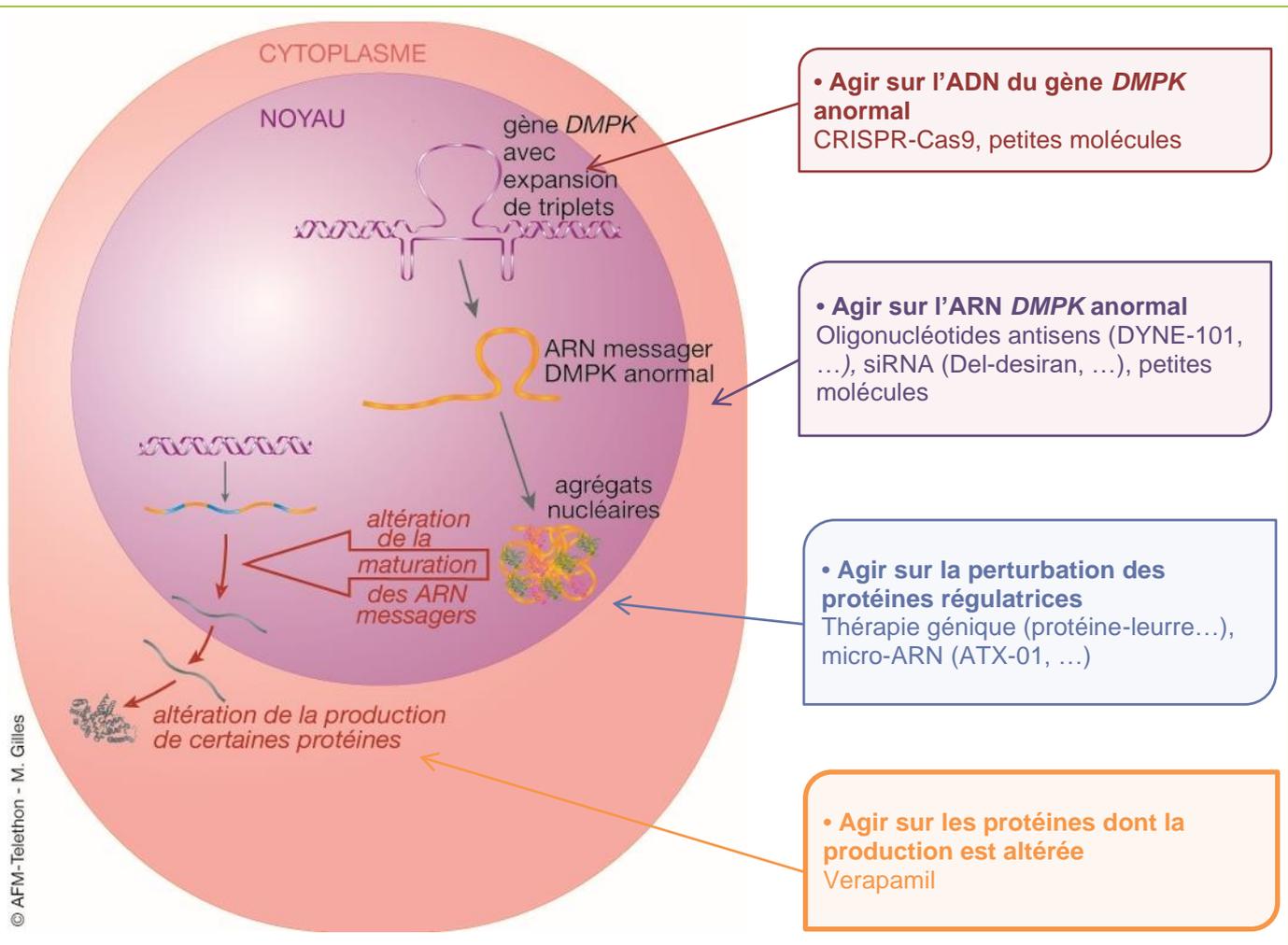
L'avancée des connaissances sur les mécanismes de la maladie de Steinert (DM1) permet d'envisager différentes voies thérapeutiques. Ces pistes thérapeutiques, avant d'être évaluées chez l'homme dans le cadre d'essais cliniques, doivent d'abord être testées et validées sur des modèles cellulaires et animaux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



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

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

Les pistes thérapeutiques marquantes dans la DM1





Agir sur le gène *DMPK*

Plusieurs approches sont à l'étude pour réduire la taille anormale de la répétition CTG au niveau du gène *DMPK*. Elles utilisent soit le système CRISPR-Cas9, un nouvel outil très performant de modification ciblée de l'information génétique, soit de petites molécules.

- Une équipe belge a évalué une nouvelle méthode appelée CRISPR interférence, pour bloquer l'expression d'un gène et freiner la synthèse de l'ARN messager *DMPK* à partir de son gène. Testée sur des cellules prélevées chez des personnes atteintes de DM1, cela a permis de réduire les anomalies d'épissage.

[Porquet F et al. Mol Ther Nucleic Acids. 2023](#)

- Des chercheurs japonais ont identifié un composé, le CWG-cPIP qui se lie sur les structures en « tige-boucle » que prend l'ADN au niveau de la répétition CTG, empêchant qu'elles soient copiées lors de la fabrication de l'ARN messager *DMPK*. Cela a été montré sur des cellules prélevées chez des personnes atteintes de DM1 ou d'une autre maladie à triplet, la maladie de Huntington.

[Ikenoshita S et al. J Clin Invest. 2023](#)

Agir sur l'ARN *DMPK*

Cinq approches sont déjà à l'essai chez l'Homme avec pour objectif de libérer les protéines anormalement piégées dans les agrégats nucléaires en agissant sur l'ARN *DMPK* muté, d'autres sont encore en développement en laboratoire.

- Deux approches évaluées avec succès sur des cellules modèles de DM1 ont été publiées au cours de ces douze derniers mois.

- ➔ Un produit de thérapie génique constitué d'un petit ARN (U7 snRNA) renfermant un oligonucléotide antisens, inséré dans un vecteur AAV8, qui se lie à l'ARN messager *DMPK* en plusieurs sites entraîne une diminution des agrégats nucléaires et des anomalies d'épissage grâce à la libération de la protéine MBNL1.

[CF Almeida et al. Front Cell Dev Biol. 2023](#)

- ➔ Une molécule dérivée de la perimidin-2-amine diazirine, se lie aux répétitions CUG de l'ARN *DMPK* pour entraîner sa dégradation et prévenir les anomalies d'épissage caractéristiques de la DM1.

[Gibaut QMR et al. ACS Cent Sci. 2023](#)

- Des chercheurs de Sanofi ont présenté au congrès de l'ASGCT (*American Society of Gene and Cell Therapy*) un micro-ARN artificiel ciblant l'ARN *DMPK*, l'amiRDMPK, inséré dans un vecteur AAV. Une injection unique du produit de thérapie génique permettrait la production durable de l'amiRDMPK pour que ses éventuels effets bénéfiques persistent dans le temps.

Chez une souris atteinte de DM1, l'administration du produit par voie intraveineuse a diminué la quantité d'ARN *DMPK* dans les cellules musculaires et cardiaques, réduisant les atteintes de ces organes et a prolongé la survie des animaux traités.

[Tomassy G et al Abstract 1042 - congrès 2023 de l'ASGCT](#)

Le virus adéno-associé (AAV pour adeno-associated virus) est un petit virus à ADN, qui peut infecter l'être humain. Il est utilisé en génie génétique comme vecteur pour la thérapie génique.



Agir sur les protéines régulatrices perturbées

Dans la DM1, la séquestration des protéines régulatrices MBNL par les agrégats nucléaires anormaux les rend moins disponibles, entraînant par ricochet de nombreuses perturbations dans les cellules musculaires. En effet, ces protéines MBNL régulent la maturation de différents ARN et influencent ainsi l'activité de nombreuses autres protéines de la cellule.

- Une équipe espagnole, déjà impliquée dans le développement de l'ATX-01 via une collaboration avec la société *ARTHEX Biotech*, développe en laboratoire des micro-ARN synthétiques inactivant deux micro-ARN naturels qui régulent la synthèse de la protéine MBNL1 : *miR23b* (cible de l'ATX-01) et *miR-218*. Leur composition chimique a été optimisée pour les rendre plus performants et moins toxiques (oligonucléotide morpholino ou PMO pour phosphorodiamidate morpholino oligo en anglais).

Administrés par voie intraveineuse à des souris atteintes de DM1, ils ont permis d'augmenter la synthèse de MBNL1 avec des doses relativement faibles et de réduire la myotonie.

[González-Martínez I et al. Mol Ther Nucleic Acids. 2023](#)

Des médicaments repositionnés

- Une équipe québécoise a montré que les cellules sénescents produisent et diffusent dans le muscle des molécules qui pourraient être néfastes.



Cibler les cellules souches pour réparer les muscles ?

Les cellules souches permettent, en se multipliant, de créer de nouvelles cellules capables notamment de régénérer un organe lésé. Dans la DM1, certaines de ces cellules à l'intérieur des muscles arrêtent prématurément de se multiplier et se dégradent petit à petit. On parle de sénescence, un mécanisme qui participe au vieillissement des organismes.

L'administration aux cellules musculaires d'un produit sénolytique, entraînant la destruction spécifique des cellules sénescents, permet aux cellules souches fonctionnelles de réparer le muscle.

[Conte TC et al. Nat Commun. 2023](#)

- Le JUV-161 est un candidat-médicament développé par la biotech *Juvena Therapeutics* qui bénéficie du statut de médicament orphelin aux États-Unis. Il ciblerait des voies de signalisation impliquées dans la survie et la régénération des cellules musculaires (MAPK/ERK et PI3K/AKT).

Administré à des souris atteintes de DM1, le JUV-161 améliore la force et le volume de leurs muscles.

[Kim HJ et al - MDA Clinical & Scientific Conference 2024](#)

- L'injection intramusculaire de boldine (une molécule utilisée en cas de mauvaise digestion) à des souris atteintes de DM1 réduit leur myotonie, confirmant des résultats intéressants obtenus sur des mouches modèles de DM1 et des cellules prélevées chez des personnes atteintes.

[Álvarez-Abril MC et al. Int. J. Mol. Sci. 2023](#)

- Après avoir montré que le mauvais fonctionnement simultané des canaux calcium et chlorure contribuerait fortement à l'atteinte du muscle squelettique dans la DM1, des chercheurs proposent d'étudier des bloqueurs de canaux calciques spécifiques comme le verapamil pour alléger les symptômes dans la DM1.

[Cisco LA et al. J Clin Invest. 2024 Jan](#)

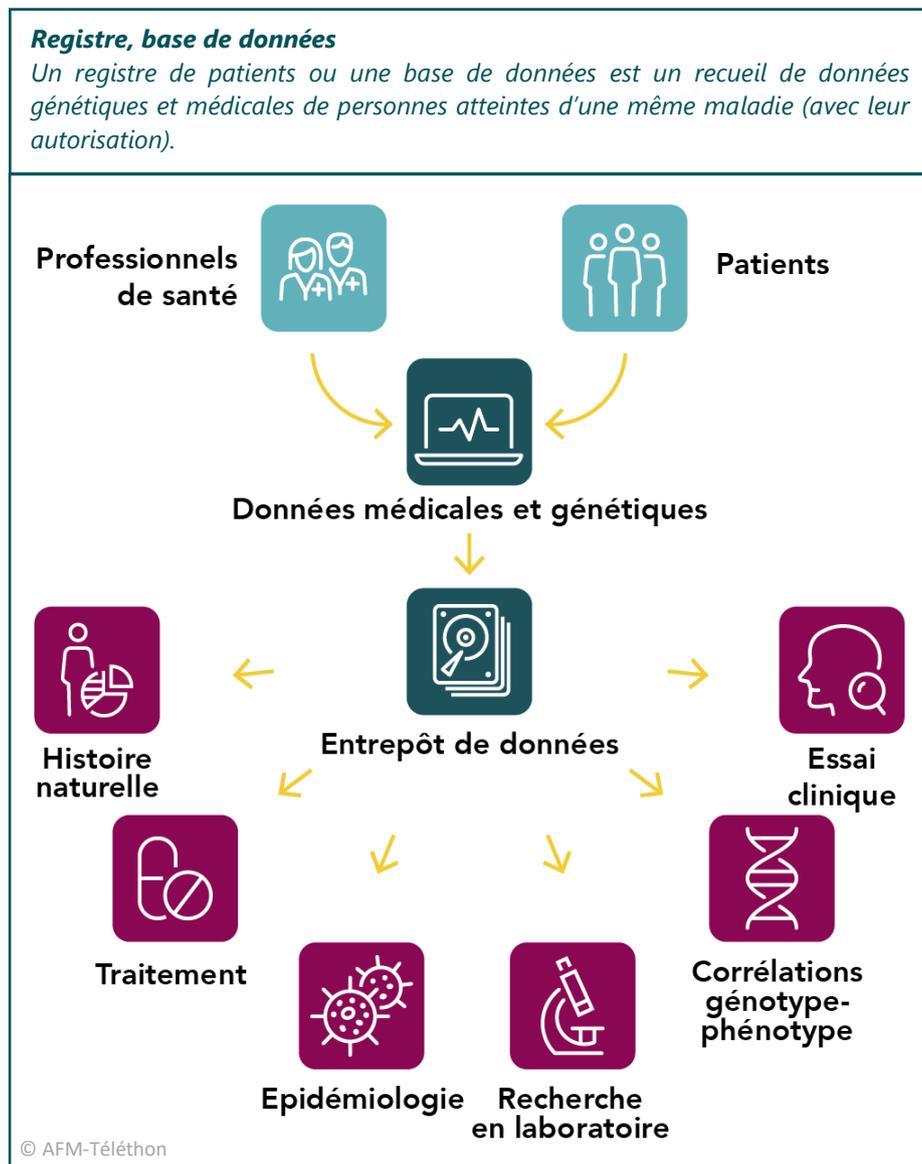
Les voies de signalisation cellulaire permettent de transmettre un message à l'intérieur d'une cellule pour moduler son activité (croissance, division, différenciation, mort...). Le message peut provenir d'autres cellules de l'organisme ou de l'environnement extérieur. Son arrivée au niveau d'un récepteur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



Des outils pour les prochains essais

Des entrepôts de données

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



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

L'Observatoire DM-Scope

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

- DM-Scope recueille à ce jour les données démographiques, cliniques et biologiques de 3 828 personnes atteintes de dystrophie myotonique : 3 551 personnes atteintes de DM1 et 263 personnes atteintes de DM2.



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.

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...).

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

www.dmscope.fr/



Le projet I-DM-Scope

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

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



Identifier de bons critères d'évaluation

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

- La **titine** est une protéine abondante dans le muscle. Son dosage dans les urines est étudié comme biomarqueur dans plusieurs maladies neuromusculaires, d'autant qu'il est facile à réaliser. Son taux est plus élevé chez les personnes atteintes de DM1 et, d'après les analyses urinaires de 29 personnes atteintes de DM1, serait corrélé au degré de sévérité de l'atteinte musculaire.

Avant de pouvoir utiliser ce dosage lors d'un essai clinique, il est nécessaire de savoir aussi comment il varie dans le temps, lorsque la maladie évolue et de reproduire ces observations chez un plus grand nombre de malades.

[Varga D et al. Muscle Nerve. 2023](#)

- Des analyses réalisées sur des échantillons musculaires prélevés chez 11 personnes atteintes de DM1 ont permis de proposer six nouvelles protéines comme biomarqueurs possibles dans l'atteinte musculaire dans la maladie de Steinert.

[Aoussim A et al. J Neuromuscul Dis. 2023](#)



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

Étude END-DM1

				NCT03981575
France et étranger	700 (18 à 70 ans)	Recrutement sur invitation	Janv. 2019 – Fév. 2025 2 ans de suivi	

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

Biomarqueurs ARN dans le sang ou les urines

				NCT05020002
États-Unis	215 (5 ans et plus)	Recrutement en cours	Déc. 2020 – Déc. 2025 4 ans de suivi	

 **Les micro-ARN (miARN)**
Les micro-ARN sont présents dans le sang et l'urine, ils peuvent facilement être détectés.



Pour une meilleure prise en charge de la maladie

Une prise en charge multidisciplinaire

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

La maladie de Steinert peut atteindre d'autres organes que les muscles : cœur, appareil respiratoire, système nerveux central... Ces symptômes non musculaires, comme l'atteinte digestive, peuvent avoir un retentissement important sur la qualité de vie.

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.

- La majorité des enfants atteints de DM1 jugent que les troubles gastro-intestinaux et urinaires retentissent sur leur quotidien, d'après une étude réalisée chez 58 d'entre eux : douleurs abdominales (52%), difficultés à avaler (42%), diarrhée (36%), constipation (33%), incontinence urinaire, difficultés pour l'apprentissage de la propreté (60%) ... Dans 22% des cas, les parents évaluent même l'impact de ces troubles comme sévère, entraînant parfois un sentiment de honte, des restrictions dans les activités de la famille, des absences à l'école...

Maagdenberg SJM et al. Neuromuscul Disord. 2023

... N'hésitez pas à parler de tout

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

*La **thyroïde** régule de nombreuses fonctions du corps humain en agissant sur le métabolisme. Elle intervient par exemple dans la régulation de la température corporelle, du rythme cardiaque, de la digestion, de l'humeur...*

- Une étude rétrospective portant sur 3 842 personnes atteintes de DM1 montre un risque plus élevé de survenue de **troubles endocriniens** (hormonaux) : diabète (chez 15% des malades) ou dysfonctionnement de la thyroïde (18%).

Ces troubles déjà connus dans la DM1 évoluent généralement indépendamment de l'atteinte musculaire et bénéficient d'un traitement par un endocrinologue.

L'étude montre aussi que la **cataracte** survient à un âge plus jeune dans la DM1, puisque la chirurgie a été nécessaire vers l'âge de 55 ans en moyenne, contre 69 ans dans la population générale.

Enfin, au cours de l'étude, le **risque de survenue d'un cancer** était presque deux fois plus élevé que dans la population générale. Sur une durée de six ans, 12% des patients en ont été atteints.

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

Seo I et al. Neurol Sci. 2024



Un dépistage essentiel

Les consignes de dépistage de cancers dans la DM1 sont les mêmes que pour la population générale. Un suivi médical régulier et des examens de dépistage spécifiques à certains cancers (mammographie, test immunologique des selles...) permettent de diagnostiquer précocement les cancers les plus fréquents.

Signalez à votre médecin tout signe inquiétant (présence de sang dans les selles, amaigrissement inexpliqué, apparition d'une masse/boule dans un sein, toux persistante, évolution de l'aspect d'un grain de beauté...). Détecté plus tôt, un cancer sera mieux soigné et les traitements seront moins lourds.

- En France aussi, une étude rétrospective, COSMOS-France, va rechercher la présence de troubles associés à la DM1 en couplant les données du registre DM-scope à celles du Système national des données de santé.

[Vertex Note d'information collective aux patients- Projet COSMOS France](#)

La prise en charge cardiaque : essentielle tout le long de la vie

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...).

- Le suivi de près de 200 patients adolescents et adultes atteints de DM1 montre à quel point une surveillance cardiaque à long terme est importante : en dix ans, la proportion de personnes présentant une atteinte cardiaque est passée progressivement de 42% à 66%. Celle-ci peut passer inaperçue, en effet, seuls 17% d'entre eux se plaignaient de symptômes cardiaques.

[Helle Petri H et al. Int J Cardiol. 2024](#)



Un suivi cardiologique régulier indispensable

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

- Une étude japonaise a identifié plusieurs variations génétiques, en dehors du gène *DMPK*, qui seraient possiblement liées au risque de mort subite. Ces observations, réalisées chez seulement trois personnes pour le moment, seront à confirmer à plus grande échelle.

[Hata Y et al. J Neurol. 2023](#)

Un risque de complications de la circulation sanguine

Des médecins français ont rapporté que la maladie de Steinert augmente le risque de phlébite (lorsqu'un caillot de sang se forme dans une veine de la jambe) et d'embolie pulmonaire (lorsque 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.

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

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

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



Complications thromboemboliques veineuses dans la DM1



France

130
(18 ans et plus)Recrutement
en coursJuin 2018 – Déc. 2024
2 ans de suivi

NCT03424460

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

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

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

La ventilation non invasive

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

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

- Des chercheurs allemands ont mis au point une méthode pour mieux détecter les troubles ventilatoires chez les patients atteints d'une DM1. Celle-ci repose sur une check-list de 27 items, le « Respicheck », prenant en compte plusieurs paramètres cliniques couplés à des épreuves fonctionnelles respiratoires. Une étude de validation auprès de 172 personnes dont 74 atteintes de DM1 démontre qu'il s'avère capable de déceler les patients requérant un appareillage respiratoire.

[Gutschmidt K et al. Neuromuscul Disord. 2023](#)

- La ventilation non invasive peut entraîner certains inconvénients qui s'avèrent difficiles à accepter au quotidien et de nombreux patients ne l'utilisent pas assez. Sur 101 patients néerlandais suivis pendant un an chez qui cet appareillage avait été prescrit, 58 se sont avérés peu ou non observants. Ces résultats sont concordants avec d'autres études similaires. L'analyse des causes possibles de cette mauvaise observance n'a pas fait ressortir de déterminants particuliers, notamment au niveau de la fonction respiratoire. Il est donc très difficile d'identifier à l'avance les personnes à risque de ne pas adhérer à la ventilation non-invasive.

[Vosse BAH et al. Neuromuscul Disord. 2023](#)



La mise en route d'une ventilation assistée

Prenez le temps de vous faire expliquer clairement les avantages et inconvénients au quotidien de ce traitement et d'exprimer vos questions et vos réticences. Se préparer aux changements à venir dans votre quotidien contribue à une mise en place réussie du traitement.

Si des difficultés apparaissent, signalez-les sans attendre : des solutions sont toujours possibles pour améliorer le confort et l'efficacité de la ventilation assistée.

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



Facteurs associés à une hypoventilation dans la DM1



France



160
(18 ans et plus)



Recrutement
en cours



Juin 2010 – Sept. 2023
5 ans de suivi

NCT03764150

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



Le système nerveux central

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

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

Le système nerveux central comprend l'encéphale (cerveau, cervelet, tronc cérébral) et son prolongement, la moelle épinière. Il est protégé par une structure osseuse (la boîte crânienne pour l'encéphale et la colonne vertébrale pour la moelle épinière). Il contrôle les fonctions cognitives (les pensées, la parole, la mémoire...), analyse les informations sensorielles, programme le mouvement et transmet les ordres de contraction au muscle.

Un document écrit par des professionnels de santé et le Groupe d'intérêt Steinert(DM1 & DM2) de l'AFM-Téléthon a été publié en mai 2024.

[Atteintes psycho-cognitives dans la Maladie de Steinert : les comprendre pour mieux s'y adapter](#)

Chez l'adulte

- Une étude française auprès de 124 patients adultes, âgés entre 19 et 73 ans fait apparaître trois types de profil cognitif :
 - la majorité (68%), surtout les plus jeunes, ne présentait pas d'atteinte cognitive,
 - 23% présentait une altération prédominante des fonctions exécutives (fonctions nous permettant de s'organiser, d'exécuter des tâches non automatiques et de mettre en place des stratégies)
 - et 9% un déficit cognitif plus diffus et plus marqué.

Ces observations suggèrent qu'il pourrait exister un déclin cognitif et un processus neurodégénératif progressant avec l'âge et vont dans le même sens qu'une étude japonaise réalisée auprès de 67 adultes atteints de DM1.

[Davion JB et al. J Neurol. 2024](#) [Fujino H et al. J Neuromuscul Dis. 2023](#)

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

Étude MD-VASCOG



France



150
(18 à 75 ans)



Recrutement
en cours



Oct. 2021 – Jan. 2029
4 ans de suivi

NCT04656210



Vers de nouveaux outils d'évaluation ?

Plusieurs outils sont utilisés pour caractériser le fonctionnement cognitif des personnes, plus ou moins adaptés aux malades atteints de DM1 facilement fatigables. Des outils numériques sont à l'étude pour remplacer certains tests papier-crayon dans la DM1.

[Fortin J et al. Neuromuscul Disord. 2023](#)

Chez l'enfant

Chez l'enfant, trois études (respectivement chez 55, 45 et 27 enfants, principalement atteints de la forme congénitale) permettent de mieux caractériser l'atteinte cognitive.

- Celle-ci peut se manifester par une déficience intellectuelle, une atteinte des capacités attentionnelles, de mémoire de travail (capacité à retenir et manipuler des informations le temps nécessaire pour effectuer une opération), des fonctions exécutives (déterminer les actions nécessaires pour arriver à son but, changer de stratégie, passer d'une opération à une autre ...), des fonctions visuo-spatiales (pour s'orienter dans l'espace, évaluer la distance entre deux objets...) ou encore de la reconnaissance et la compréhension des émotions.

Un bilan neuropsychologique est indispensable pour repérer les points forts et les points faibles de l'enfant afin de choisir quelles stratégies adopter pour compenser ses difficultés et adapter les apprentissages scolaires.

[Patel N et al. Neurology. 2024](#)

[Sweere DJJ et al. Muscle Nerve. 2023](#)

[Aden P et al. Eur J Paediatr Neurol. 2023](#)

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

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



Une prise en charge possible

Une remédiation cognitive permet d'entraîner les fonctions cognitives et aussi d'apprendre à compenser les difficultés cognitives au quotidien. La thérapie cognitivo-comportementale aide à élaborer des solutions face aux difficultés rencontrées.

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

Un retentissement sur la vie sociale

Certaines personnes atteintes de DM1 éprouvent des difficultés de cognition sociale (ensemble des processus cognitifs nous permettant d'avoir des interactions sociales) qui peuvent entraîner des difficultés relationnelles et être source d'un isolement social majeur. Ces troubles de cognition sociale peuvent aussi être source d'embarras et de quiproquos dans la vie professionnelle et plus largement dans la vie quotidienne (comprendre un malentendu ou une plaisanterie au second degré).

La théorie de l'esprit est une aptitude cognitive très étudiée de la cognition sociale : c'est la capacité nous permettant d'attribuer des états mentaux à autrui et à soi-même (par exemple, comprendre quand quelqu'un est triste).

D'après une étude française réalisée auprès de 50 personnes atteintes de DM1, les difficultés de cognition sociale retrouvées dans la DM1 résultent plus de difficultés de théorie de l'esprit émotionnelle (reconnaître les émotions et désirs d'une autre personne et exprimer ses propres sentiments) plutôt que de difficultés de théorie de l'esprit cognitive



(comprendre que l'autre a des pensées et des idées différentes, comprendre la logique d'une autre personne).

Elles corrént par ailleurs avec des anomalies cérébrales observées à l'IRM dans la DM1.

[Davion JB et al. Cortex. 2023](#)

- Le manque d'expressivité du visage, évalué dans cinq maladies dont la myopathie facio-scapulo-humérale et la DM1, a souvent un impact négatif sur les interactions sociales. Plusieurs stratégies se sont avérées bénéfiques pour compenser ces troubles, comme le fait d'exagérer les mouvements des muscles du visage pour mieux montrer une émotion ou d'informer son entourage de sa maladie et de ces symptômes.

[Rasing NB et al. Disabil Rehabil. 2023](#)

L'activité physique

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

- Deux études sur une dizaine de malades montrent qu'un programme de renforcement musculaire doux de 12 semaines a aussi des effets visibles au niveau des cellules : il améliorerait le fonctionnement des mitochondries et pourrait même réduire les perturbations de l'épissage caractéristiques de la DM1.

[Davey EE et al. JCI Insight. 2023](#)

[Valeria Di Leo V et al. J Neuromuscul Dis. 2023](#)

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

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

Entraînement à domicile et supplémentation nutritionnelle



Canada



60
(19 à 65 ans)



Essai en
préparation



Mai 2023 – Janv. 2025
4 mois de suivi

NCT05848830

Adapter la prise en charge des douleurs

Parmi 20 personnes atteintes de DM1, 17 présentaient des douleurs chroniques (installées depuis plus de trois mois). Elles étaient dues à l'atteinte du muscle lui-même pour 14 d'entre eux, à l'atteinte du nerf pour 6 et à la combinaison des deux pour 3.

Ces douleurs d'origine neuropathiques, très peu décrites dans la DM1 entraînent des sensations de brûlures ou d'élanements au niveau des pieds et nécessitent une prise en charge spécifique.

[Gro Solbakken G et al. Front Neurol. 2024](#)

[Douleurs et maladies neuromusculaire, Repères AFM-Téléthon 2024](#)



Des avancées génétiques

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



L'avenir du diagnostic génétique

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

[Owusu R et al. Acta Myol. 2023](#)

Méthylation du gène *DMPK*

La méthylation est une modification épigénétique de l'ADN. La méthylation d'une base nucléotidique de l'ADN (ajout d'un groupement méthyle CH₃ sur la cytosine) influence l'expression des gènes.

Elle pourrait nuancer les effets du nombre de répétitions CTG dans la DM1. D'après les études, un haut niveau de méthylation du gène *DMPK* semble impliqué dans la forme congénitale de la DM1 et dans la forme de l'adulte, le degré de méthylation du gène *DMPK* semblerait lié à la force musculaire.

- Parfois, la répétition de triplets CTG est interrompue par d'autres triplets (CCG ou CGG par exemple). 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).

La comparaison de 20 personnes avec ces variations à l'intérieur de la répétition de triplet et 20 personnes sans montre qu'il existe des profils de méthylation différents chez les premiers, qui pourraient contribuer à la variabilité des atteintes.

[Visconti VV et al. Int J Mol Sci. 2023](#)

- Des recherches sur différentes cellules modèles de DM1 indiquent que corriger l'anomalie génétique en coupant la répétition CTG sur des cellules souches « immatures » corrige aussi le niveau de méthylation. Sur des cellules « matures » différenciées, le niveau de méthylation reste le même cependant.

Cela pourrait signifier que les approches ciblant l'anomalie génétique sur l'ADN ne permettraient pas de rétablir le degré de méthylation ce qui limiterait leur efficacité, puisqu'elles s'appliquent à des cellules différenciées.

[Handal T et al. Nat Commun. 2024](#)



Tout au long de l'année, suivez l'actualité de la recherche dans la maladie de Steinert sur le site de l'AFM-Téléthon :

www.afm-telethon.fr > actualités dans les dystrophies myotoniques

Et sur le blog du Groupe d'intérêt AFM-Téléthon Steinert (DM1& DM2)

steinert.afm-telethon.fr/