

JUIN 2024

SAVOIR &
COMPRENDRE

AVANCÉES
DE LA
RECHERCHE



Avancées 2024 dans la dystrophie myotonique de type 2



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 dystrophie myotonique de type 2 : essais ou études cliniques en cours, publications scientifiques et médicales...

AFMTÉLÉTHON
INNOVER POUR GUERIR





4

Faits marquants de ces 12 derniers mois

Une recherche étroitement liée à celle menée dans la maladie de Steinert

- L'IDMC-14, un consortium international consacré aux deux 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**.



Trait d'Union numéro 21 – mai 2024

- **7** candidats-médicaments à l'essai dans la maladie de Steinert (DM1) ont été présentés ainsi que des avancées sur la compréhension des **mécanismes communs aux deux maladies** : variations dans les séquences répétées, interactions entre ARN messager toxique et protéine MBNL, rôle des agrégats nucléaires...

L'essor des médicaments à ARN

- Des médicaments commercialisés depuis plusieurs années dans des maladies rares (SMA et amylose à transthyréline).
- **6** candidats-médicaments à l'essai dans la DM1.
- dont **l'ATX-01** qui repose sur un mécanisme partagé entre la DM1 et la DM2.

www.arthexbiotech.com/our-approach-focus#pipeline

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*)



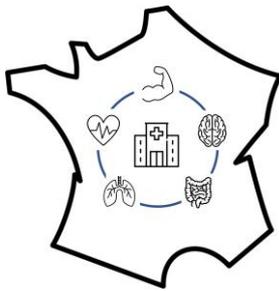
La dystrophie myotonique de type 2 **DM2**

C'est une maladie du muscle, mais d'autres organes peuvent aussi être affectés de façon plus ou moins importante. Elle a beaucoup de ressemblances avec une autre maladie neuromusculaire plus fréquente, la dystrophie myotonique de type 1 (DM1 ou maladie de Steinert).

Principaux symptômes

-  **Maladie dite « multisystémique »** qui touche plusieurs organes : les muscles, le cœur, l'appareil digestif, le système nerveux et, plus rarement, l'appareil respiratoire...
-  Les muscles diminuent de volume, s'affaiblissent (**dystrophie**) et se relâchent difficilement après un mouvement (**myotonie**).
-  Principalement à **l'âge adulte et évolution lente**, mais très variables d'une personne à l'autre.

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.

Diagnostic

Diagnostic clinique



Histoire familiale et examen clinique par le médecin :
déficit musculaire (myotonie...) éventuellement associé à des tremblements des mains, une cataracte précoce...



Diagnostic génétique

Analyse de sang et de tissu musculaire : répétition anormale de *CCTG* du gène *ZNF9*

En chiffres



1 à 2 personnes atteintes de DM2 sur 100 000



263 personnes recensées dans le registre français DM-scope



Toutefois, de nombreuses personnes atteintes de DM2 n'ont **pas encore de diagnostic**



À quoi est-elle due ?

- ✓ Répétition anormalement élevée d'une petite séquence d'ADN (**quadriplet de nucléotides CCTG**) au niveau du **gène ZNF9** (ou *CNBP*) sur le chromosome 3.

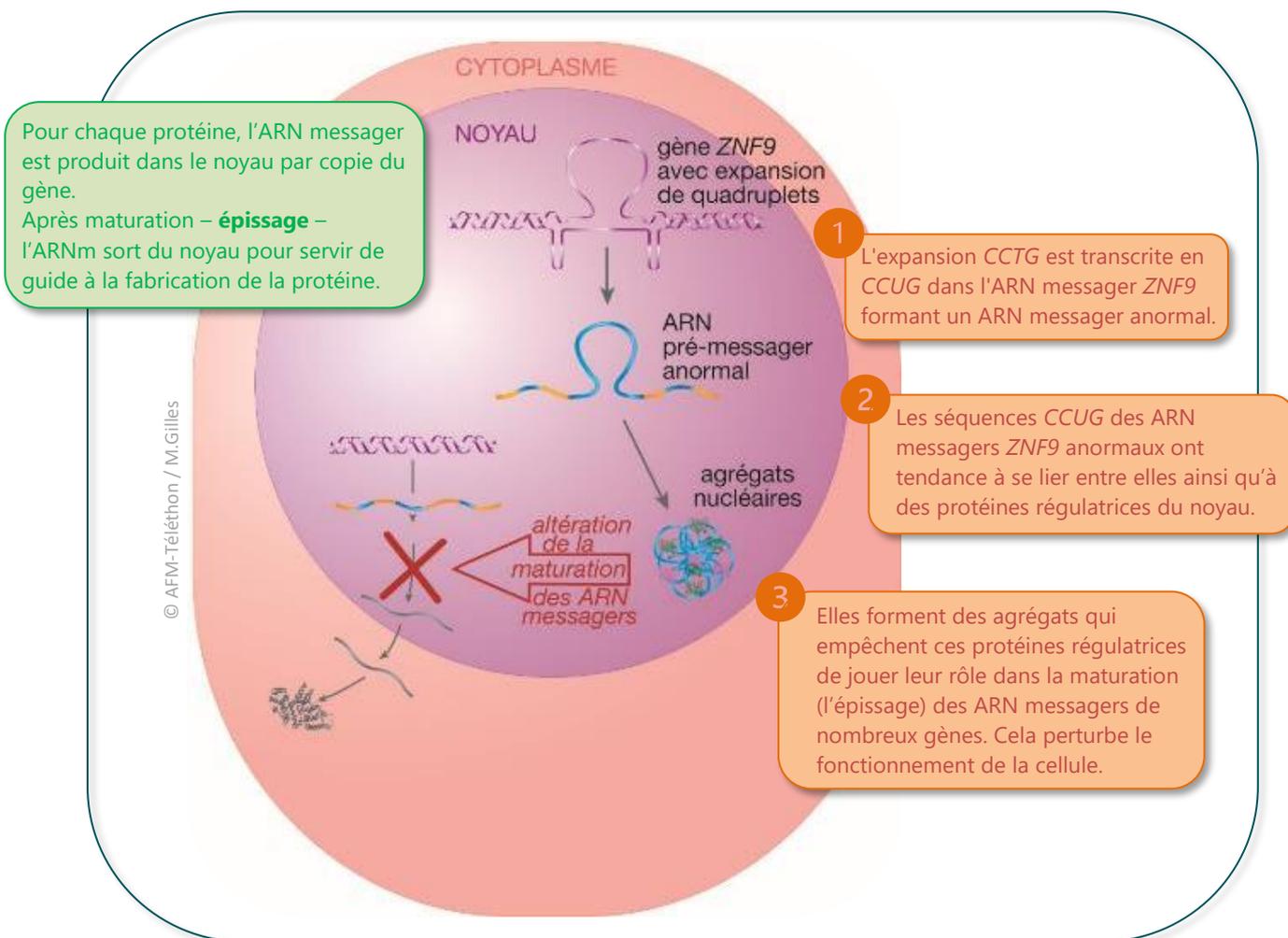
Personne indemne de la maladie

Moins de 75 quadriplets CCTG

Personne atteinte de DM2

De 75 à plus de 10 000 quadriplets CCTG

- ✓ Transmission **autosomique dominante** : il suffit qu'un seul exemplaire du gène *ZNF9* présente une anomalie pour que la DM2 se développe chez l'individu.



Pour en savoir plus sur la DM2

www.afm-telathon.fr/fr/fiches-maladies/dystrophie-myotonique-de-type-2



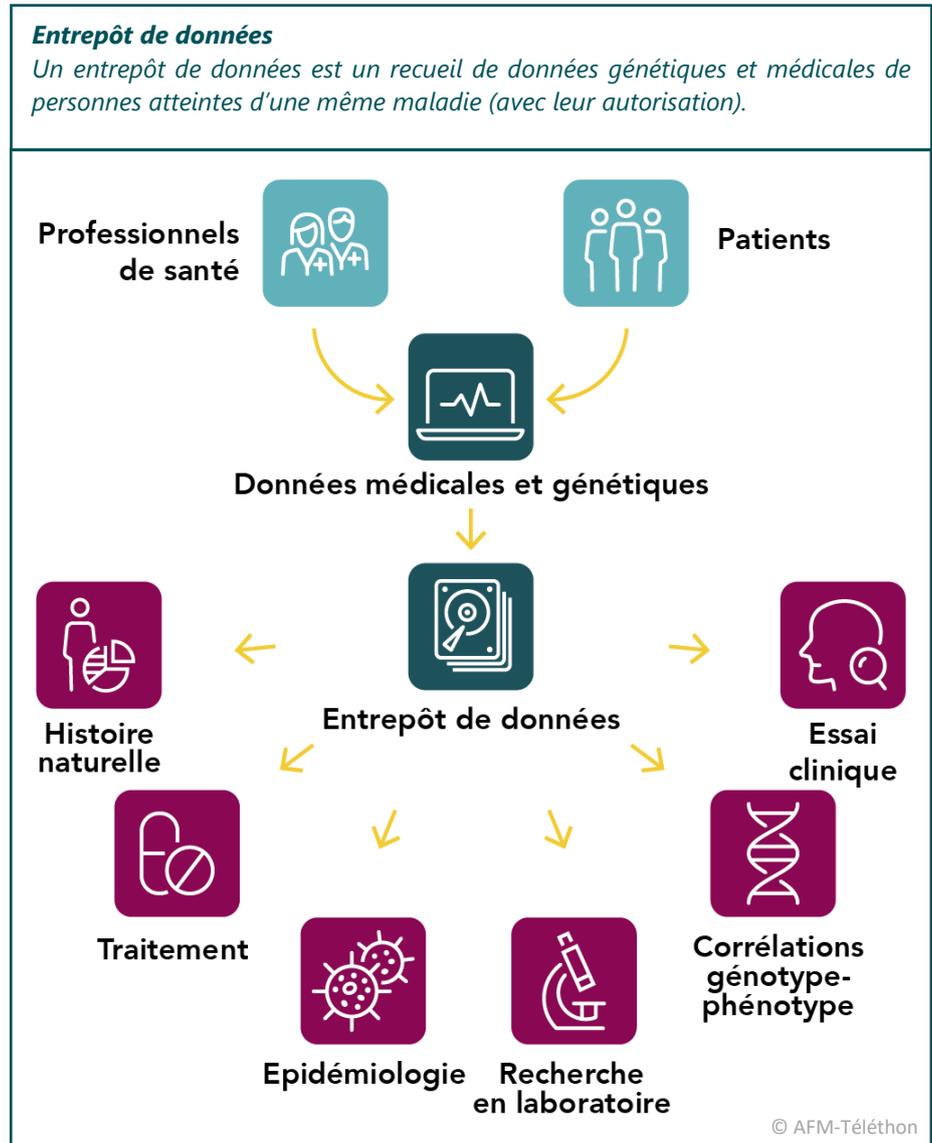
Des outils cliniques pour de futurs essais

Des entrepôts de données

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

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

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



L'Observatoire DM-Scope

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

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



- 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

Observatoire DM-Scope



France



**263
atteints de DM2**



**Recrutement
en cours**



**Créé en
janvier 2008**

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.

I-DM-Scope



Canada



**1 410
(DM1/DM2)**



**Recrutement
en cours**



Créée 2002

D'autres registres dans le monde

Myotonic Dystrophy Family Registry



États-Unis



**2 817
(DM1/DM2)**



**Recrutement
en cours**



Créée 2013

<https://myotonicregistry.patientcrossroads.org>

Base de données américaine des dystrophies myotoniques



États-Unis



**1 151
(DM1/DM2)**



**Recrutement
en cours**



Créée 2001

<https://www.urmc.rochester.edu/neurology/national-registry.aspx>

*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.*



Comment évolue la maladie ?

Un point sur les données des 222 personnes atteintes de DM2 enregistrées dans la base de données américaines a été fait à l'occasion du congrès annuel de l'association américaine *Myotonic Dystrophy Foundation*.

-À 40 ans, le risque d'être en incapacité de travail est de 10%.

-À 50 ans, le risque d'avoir une ventilation assistée non invasive est de 12%.

-À 60 ans, le risque d'utiliser un déambulateur pour marcher est de 28%, celui de recourir à un fauteuil roulant est de 13% et 8 à 10% ont un pacemaker. Le risque d'avoir un diagnostic de cancer est de 24%.

-Le risque de diabète est plus élevé dans la DM2 que dans la DM1 : à 60 ans, le risque d'être atteint de diabète est de 24%.

[Hamel J et al 2023 MDF Annual Conference](#)

[Hamel JJ et al. Muscle Nerve . 2022 Jul](#)

En quête d'outils de mesures fiables et sensibles

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

Le saviez-vous ?

Observer, un grand moteur de progrès

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

Quatre études en cours

L'association américaine *Myotonic dystrophy foundation* recense sur son site internet les essais en cours dans les dystrophies myotoniques.

- L'étude STOPP-DM2 (*Study of Pathogenesis and Progression in DM2*), est conduite à l'Université de Rochester, qui coordonne aussi la base de données américaine des dystrophies myotoniques. Le recrutement est terminé et 40 participants sont inclus.



Une évolution lente mais mesurable

Un point sur l'étude STOPP-DM2 a été présenté lors du congrès 2023 de l'association américaine *Myotonic Dystrophy Foundation*. Les médecins investigateurs disposent déjà de données de suivi sur trois ans pour 22 participants. En regardant la force des muscles les plus souvent affaiblis par la maladie (au niveau des hanches, cou et épaules), il serait possible de mesurer des différences significatives au bout de trois ans, reflet de l'évolution de la maladie.

Les chercheurs regardent aussi si les anomalies d'épissage utilisées dans la DM1 pour montrer des effets précoces d'un candidat-médicament au niveau des cellules peuvent aussi être utilisées dans la DM2. Les analyses préliminaires sont encourageantes.

[Hamel J et al 2023 MDF Annual Conference](#)

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...).



- Une étude d'histoire naturelle de la DM2 est en cours dans le Centre pour les maladies musculaires génétiques de l'Institut Kennedy Krieger, à Baltimore (États-Unis).
- Une étude pour rechercher des biomarqueurs dans les dystrophies myotoniques, dont la DM2, est en cours de recrutement, dans le centre hospitalier de Boston (USA).
- Dans le même hôpital, une étude est en cours de recrutement pour rechercher des ARN extracellulaires (pouvant être dosés dans le sang ou les urines) qui pourraient servir de biomarqueurs dans les dystrophies myotoniques.

 www.myotonic.org/resources/current-studies-and-trials



Des avancées cliniques

L'importance d'un suivi régulier multidisciplinaire

▪ Une revue de la littérature fait le tour des dernières publications sur la prise en charge de la DM2. Elle met en évidence le caractère multisystémique de la DM2 : en plus des muscles, l'atteinte peut affecter les yeux (cataracte), le cœur (troubles de la conduction), le système nerveux (troubles cognitifs), le système immunitaire (maladie auto-immune), le système hormonal (diabète et hypothyroïdie) et, plus rarement, l'appareil respiratoire.

Les auteurs de cette revue de la littérature soulignent l'importance d'une prise en charge multidisciplinaire pour favoriser la qualité de vie des personnes atteintes de DM2. Cela permet aussi de détecter et de prendre en charge précocement d'éventuelles complications, en particulier au niveau cardiaque.

Chez les personnes atteintes à la fois de DM2 et de diabète, qui présentent un risque sensiblement plus élevé de survenue de cancer, ils recommandent de surveiller attentivement chaque année les grains de beauté et la thyroïde (palpation et bilan sanguin).

Kleefeld F et al. Curr Opin Neurol. 2023



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 être liées à la maladie. Signalez à votre médecin tout signe inquiétant (amaigrissement inexpliqué, présence de sang dans les urines, évolution de l'aspect d'un grain de beauté...).

La mexilétine (Namuscla) pour traiter la myotonie



La mexilétine (Namuscla[®]) agit contre la myotonie, caractérisée par une raideur musculaire et des difficultés à décontracter les muscles. Son utilisation dans la DM2 est limitée car les médecins manquent de données à long terme sur sa sécurité d'utilisation (notamment au niveau cardiaque) et sur son efficacité. 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[®]. 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 et de DM2 à décider quand prescrire ou non la mexilétine. Bien que les données des patients atteints de dystrophie myotonique 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/FR

Phase III
Efficacité

Comprendre et traiter les douleurs



Dans la DM2, l'atteinte musculaire est proximale

Ce sont les muscles qui sont proches de l'axe du corps qui sont les plus souvent atteints : muscles du tronc, des épaules et des bras, des hanches et des cuisses.

- Plus de la moitié des personnes atteintes de DM2 souffrent d'une douleur chronique (durable) au niveau du bas du dos, d'après une étude tchèque réalisée auprès de 40 malades. Celle-ci serait en lien avec la faiblesse des muscles du tronc, en particulier, du bas du dos et possiblement, une myotonie forte et le manque d'activité physique.

[Vlazna D et al. Front Neurol. 2023](#)



Pratiquer une activité physique

La pratique régulière d'une activité sportive modérée adaptée à ses capacités musculaires (natation, gymnastique douce...) améliore la force musculaire et l'endurance, diminue les sensations de fatigue et de douleur et agit sur le moral.

www.afm-teleton.fr > *Sport et maladie neuromusculaire briser les idées reçues*

www.afm-teleton.fr > *L'activité physique adaptée une nouvelle approche du soin qui monte en puissance*

La prise en charge respiratoire

S'ils ne concernent qu'une minorité des personnes atteintes de DM2, des problèmes respiratoires peuvent apparaître progressivement, sans que la personne atteinte ne s'en rende compte : toux peu efficace, infections pulmonaires à répétition, maux de tête ou sueurs, surtout au réveil, difficulté à prendre du poids ou à ne pas en perdre, fatigue...

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

- Des chercheurs allemands ont mis au point une méthode pour mieux détecter les troubles ventilatoires chez les patients atteints d'une DM1 ou d'une DM2. 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 72 atteintes de DM2 démontre qu'il s'avère capable de déceler les patients nécessitant un appareillage respiratoire.

Gutschmidt K et al. Neuromuscul Disord. 2023

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

Il peut exister des difficultés d'organisation et de planification, des troubles des capacités « visuo-constructives » (percevoir les relations spatiales entre des objets, lire une carte et choisir le meilleur itinéraire...) ainsi qu'un retentissement sur les interactions sociales (reconnaitre les émotions et désirs d'une autre personne, exprimer ses propres sentiments...) chez les personnes atteintes de DM2. Cette atteinte pourrait être en lien avec des anomalies au niveau du système nerveux central observées à l'IRM.

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.

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.



Le bilan cognitif

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

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

Structures du cerveau et données cliniques



États-Unis



100
(40 ans et plus)



Recrutement
en cours



Avril 2023 – Juin 2027
1 jour d'examen

NCT05854433

Un risque accru de maladie auto-immune

D'après plusieurs études, plus de 20% des personnes atteintes de DM2 pourraient aussi développer une maladie auto-immune (thyroïdite de Hashimoto, polyarthrite rhumatoïde, diabète de type 1, lupus érythémateux disséminé, syndrome de Sjögren, psoriasis...).



Des maladies du système immunitaire

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

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

www.afm-telethon.fr/fr/termes/maladies-auto-immunes

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



Des chercheurs allemands suggèrent un rôle des interférons de type I. Ces protéines sont naturellement capables de reconnaître le matériel génétique des cellules infectées par un virus et d'activer une réponse de défense de l'organisme. Ils seraient produits dans la DM2 même en l'absence d'infection.

[Rösing S et al. Nat Commun. 2024](#)



Explorer des pistes de traitement

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

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

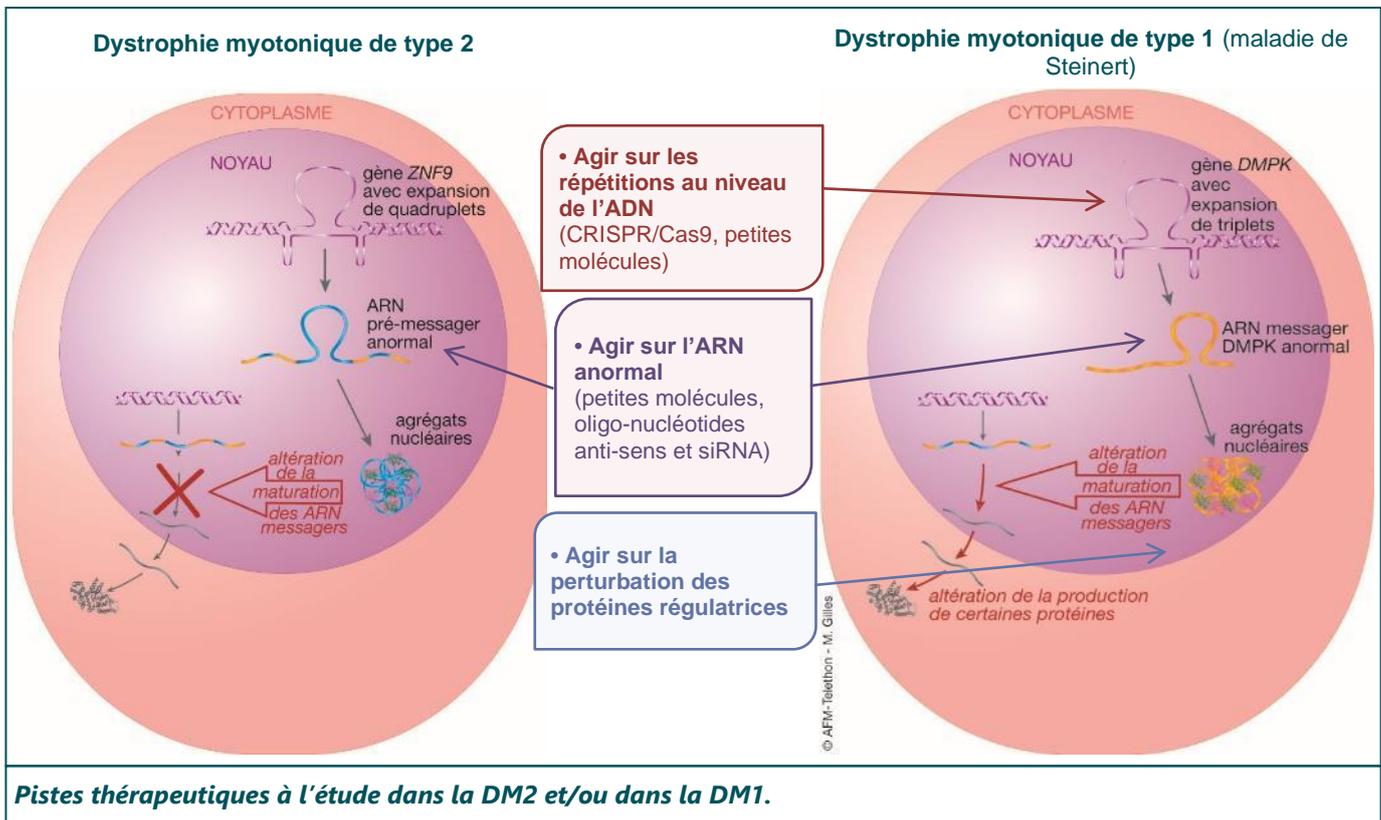
- Ces pistes thérapeutiques, avant d'être évaluées chez l'Homme dans le cadre d'essais cliniques, doivent d'abord être testées et validées sur des modèles cellulaires et animaux de la DM2.



Deux nouveaux modèles pour faciliter la recherche

Pour la première fois, une souris atteinte de DM2 a été présentée au congrès IDMC-14. Par ailleurs, une mouche modèle de DM2 a aussi été décrite dans la littérature. Ces nouveaux modèles permettront d'analyser les mécanismes critiques dans la DM2, d'identifier des cibles thérapeutiques pertinentes, d'évaluer de potentiels candidats médicaments...

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





Agir sur l'anomalie génétique

- Une équipe américaine a identifié un mécanisme génétique spécifique capable de réduire la taille de la répétition anormale CCTG sur des cellules de levure.

[Papp D et al. G3 \(Bethesda\). 2023](#)



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 CCTG sur le gène ZNF9. Utilisées dans le cadre de la recherche, elles n'ont pas encore été validées comme outil diagnostique dans la DM2.

[Alfano M. et al. Elife . 2022 Aug](#)

Etudier les rôles des mitochondries



Les mitochondries sont les centrales énergétiques de la cellule

Grâce à leur chaîne respiratoire, elles fournissent l'énergie utilisée par la cellule. Le nombre de mitochondries au sein d'une cellule est variable : une fibre musculaire, très demandeuse en énergie, contient plusieurs milliers de mitochondries.

- Dans la DM2, les mitochondries ne fonctionnent pas correctement, en particulier les protéines de la chaîne respiratoire et leur architecture est anormale. C'est ce qu'a montré une analyse sur sept biopsies de muscle prélevées chez des personnes atteintes de DM2. Toutefois, le lien entre la répétition CCTG et les dysfonctionnements des mitochondries n'est pas encore identifié.

[Kleefeld F et al. Acta Neuropathol. 2024](#)

- L'atteinte des mitochondries pourrait expliquer l'augmentation des maladies auto-immunes dans la DM2. D'après une étude allemande, l'accumulation des ARN ZNF9 mutés provoque un stress cellulaire et la destruction de mitochondries. L'ADN mitochondrial est alors relâché à l'intérieur des cellules, activant une réponse immunitaire anormale qui prédispose à l'apparition d'une maladie auto-immune.

[Rösing S et al. Nat Commun. 2024](#)

- Ces deux publications présentent les mitochondries comme une cible thérapeutique potentielle dans la DM2.



Tout au long de l'année, suivez l'actualité de la recherche dans la dystrophie myotonique de type 2 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/