

JUIN 2025

SAVOIR &
COMPRENDRE

AVANCÉES
DE LA
RECHERCHE



Avancées 2025 dans la maladie de Steinert



Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2025, présente une sélection des actualités de la recherche de ces 12 derniers mois concernant la maladie de Steinert : essais ou études cliniques en cours, publications scientifiques et médicales...





Sommaire

Rédaction

▪ Magali Bichat - Myoinfo,
Département d'information sur
les maladies neuromusculaires
de l'AFM-Téléthon, Évry
myoinfo@afm-telethon.fr

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, Évry

▪ 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
Intensification des essais en France	3
Publication d'un document de référence pour la maladie de Steinert	3
Une collaboration européenne moteur de progrès pour la DM1	3
Le <i>Pharma's day 2025</i> rayonne à l'international	3
La maladie de Steinert	4
Des essais cliniques	6
Onze molécules évaluées dans la DM1	6
Le Del-desiran (AOC 1001) – essais HARBOR et MARINA	7
Le DYNE-101 – essai ACHIEVE	8
Le PGN-EDODM1 – essai FREEDOM-DM1	9
Le VX-670 – essai Galileo	9
L'ATX-01- essai ArthemIR	10
L'ARO-DM1 (SRP-1003)	11
Le SAR446268 – essai BrAAVe	11
L'AMO-02 – essai REACH CDM	12
La metformine	13
La mexilétine (Namuscla®)	13
Le pitolisant	14
De nouvelles pistes de traitement	15
Agir sur le gène <i>DMPK</i>	15
Agir sur l'ARN <i>DMPK</i>	16
Agir sur les protéines régulatrices perturbées	16
Agir sur les cellules musculaires	16
Identifier de nouvelles cibles thérapeutiques	17
Des outils pour les prochains essais	18
L'Observatoire DM-Scope	18
Identifier de bons critères d'évaluation	19
Pour une meilleure prise en charge de la maladie	21
Le nouveau PNDS : une feuille de route pour les soignants	21
Une prévention multidisciplinaire indispensable	21
La ventilation non invasive : une aide parfois dès l'enfance	22
Traitements contre la somnolence excessive	23
L'atteinte cognitive : des profils variables selon l'âge de début	23
L'activité physique adaptée	25
Une rééducation personnalisée pour prévenir les chutes	25
Des troubles digestifs à ne pas sous-estimer	26
Soigner les douleurs chroniques	26
La musicothérapie	26
Des avancées génétiques	27
Méthylation du gène <i>DMPK</i>	28

*

*

*



4

Faits marquants de ces 12 derniers mois

Intensification des essais en France

De nouvelles approches thérapeutiques innovantes prennent forme avec le lancement de **4 essais cliniques** depuis le début de l'année 2025.

La plupart sont des candidats-médicaments à ARN, une technologie déjà utilisée comme médicaments dans d'autres maladies rares (la SMA et l'amylose à transthyrétine ...).

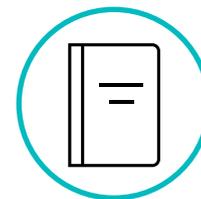
Del-desiran **V**
ATX-01 **DYNE-** **X**
Metformine 101 **6**
7
0

Publication d'un document de référence pour la maladie de Steinert

Le **Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)** « Dystrophie myotonique de type 1/Maladie de Steinert » a été publié fin 2024.

Réalisé par la filière Filnemus, en étroite collaboration avec l'AFM-Téléthon, ce travail s'est appuyé sur près de 450 publications scientifiques, les retours d'expérience de plus de 40 professionnels de santé, ainsi que la contribution du Groupe d'Intérêt DM1 & DM2 de l'AFM-Téléthon, afin d'y intégrer pleinement la voix des patients.

www.has-sante.fr/jcms/p_3574785/fr/dystrophie-myotonique-de-type-1-maladie-de-steinert



Une collaboration européenne moteur de progrès pour la DM1

L'année a été marquée par la création du **réseau européen Euro-DM-CRN**, lancé à Munich en avril 2025, réunissant cliniciens, chercheurs experts et la fédération européenne des patients Euro-DyMA pour mieux structurer la recherche et les essais cliniques.

Par ailleurs, le **programme européen ENTRY-DM (2025–2029)** forme 15 doctorants et doctorantes à la recherche sur la DM1, en lien avec 11 laboratoires européens et 18 experts internationaux, pour développer des thérapies innovantes.

Plusieurs **ateliers organisés par l'ENMC** ont aussi approfondi des thématiques clés (symptômes digestifs, fonction cognitive chez l'enfant, activité physique, registres...). Ces rencontres ont permis de faire progresser l'harmonisation des pratiques et de mieux préparer les prochains essais cliniques.

Enfin, le **programme SIMPATHIC**, financé par l'Union européenne, prépare un essai clinique dans la DM1 avec un médicament déjà utilisé dans d'autres indications.



Le Pharma's day 2025 rayonne à l'international

Organisé chaque année par Euro-DyMA (la fédération des associations de patients européennes impliquées dans la lutte contre les DM1 et DM2), l'édition 2025 a été intégrée à la conférence de la *Myotonic Dystrophy Foundation* qui s'est déroulée début mai 2025 aux États-Unis.

Elle a réuni **plus de 250 experts** autour de l'actualité des essais cliniques de neuf candidats médicaments en cours dans le monde.

Les associations américaine et européenne ont lancé un partenariat stratégique pour défendre des enjeux majeurs comme le prix des médicaments et l'harmonisation des registres.

[Trait d'Union numéro 23 – mai 2025](#)





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 atteint 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, des formes sévères dès la naissance.

5 formes en fonction de l'âge aux premiers symptômes



➔ **La forme adulte** 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 référence ou de compétences.
- 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



Près de 230 articles scientifiques publiés de mai 2024 à mai 2025 (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.

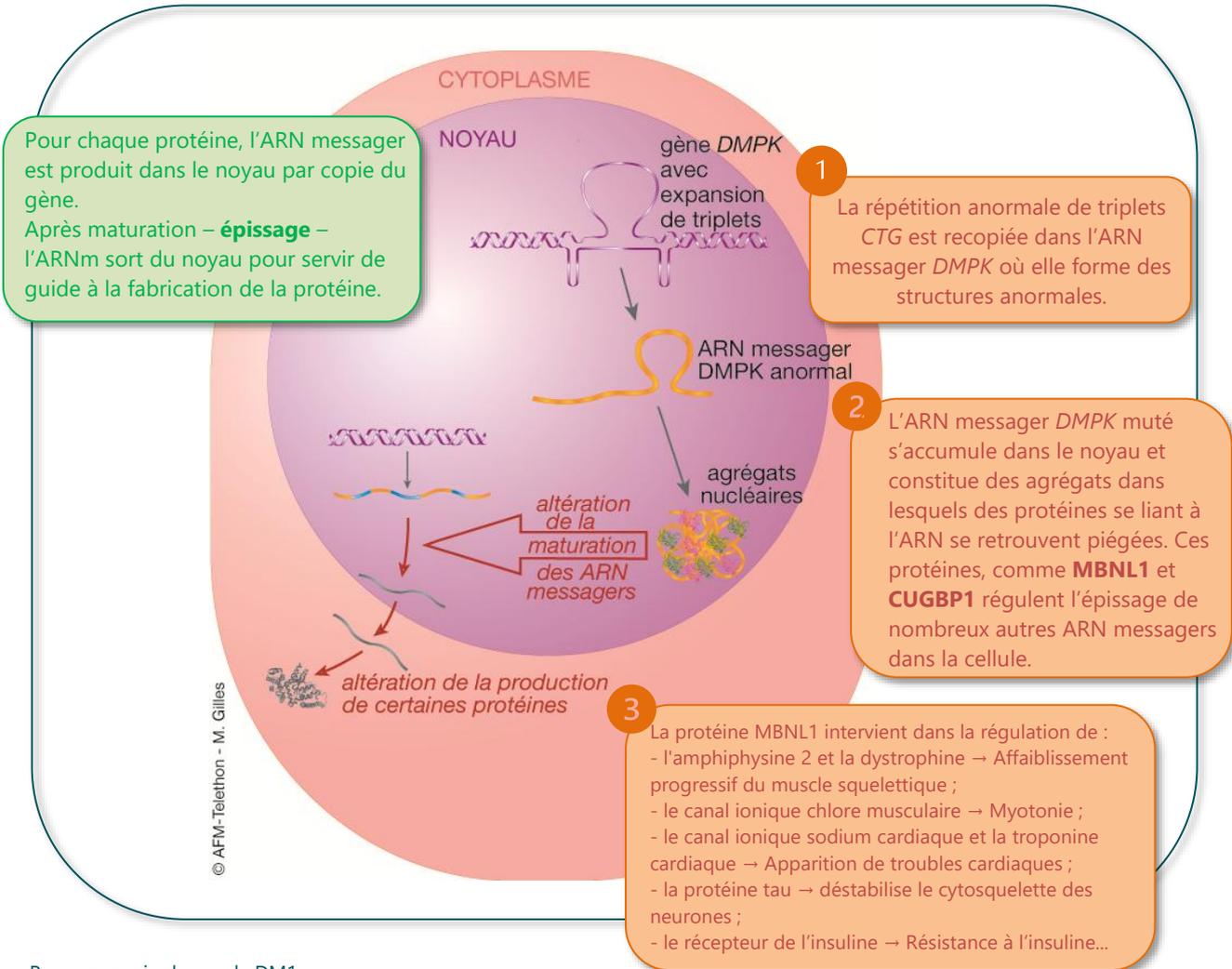
Personne indemne de la maladie
Entre 5 et 37 triplets CTG

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 ce qui 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

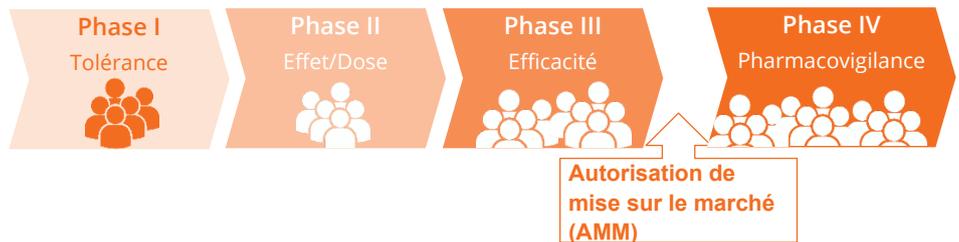
www.afm-telethon.fr/fr/fiches-maladies/maladie-de-steinert



Des essais cliniques

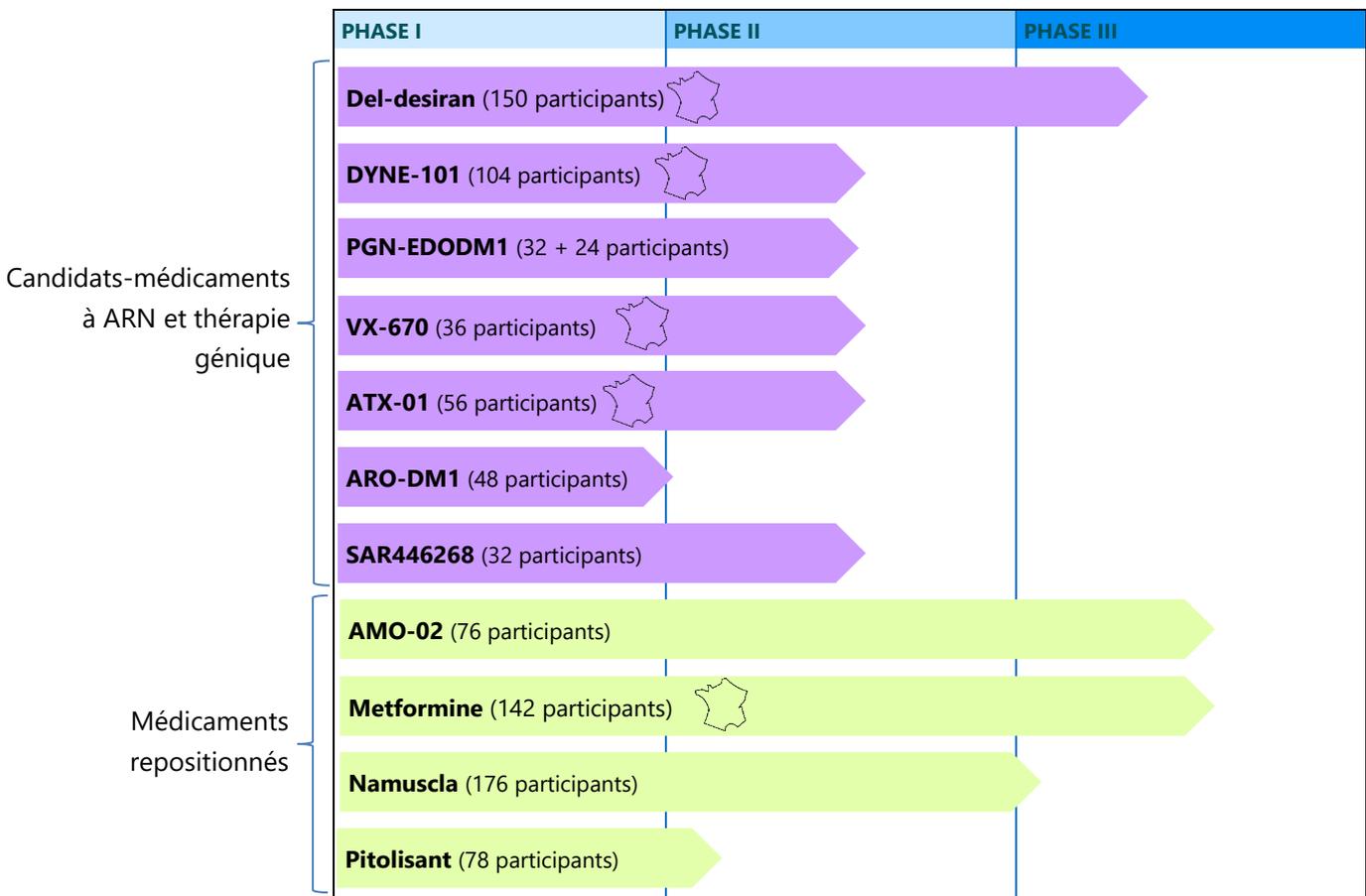
Les essais cliniques consistent à évaluer un traitement potentiel (candidat-médicament, dispositif médical...) afin de s'assurer qu'il est bien toléré et efficace dans une maladie. Il est alors testé au cours d'essais successifs, correspondant à différentes phases (I, II, III, IV) qui vont donner des 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



Onze molécules évaluées dans la DM1

En juin 2025, 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'oligonucléotides antisens

Plusieurs laboratoires ont synthétisé des petits fragments d'acide nucléique 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 gapmers, 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 conjugués : 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 HARBOR et MARINA



Développé par *Avidity Biosciences*, le Del-desiran (AOC 1001 ou Delpacibart etedesiran) est un petit ARN interférent spécifique de l'ARN messager *DMPK*.

Il a obtenu le statut de médicament orphelin par l'Agence européenne du médicament et son équivalent japonais et les désignations « *Breakthrough Therapy* », « *Orphan Drug* » et « *Fast Track* » par l'agence américaine *Food & drug administration* (FDA). Ces labels reconnaissent le potentiel thérapeutique important du médicament pour la DM1 au vu des données précliniques et permettent d'accélérer son développement et son évaluation réglementaire. Cela ne garantit pas son efficacité, qui reste à démontrer par des essais cliniques, mais pourra faciliter son accès éventuel aux malades.

[Avidity Biosciences. Communiqué de presse du 8 avril 2025](#)

- Un premier essai (MARINA) s'est déroulé aux États-Unis pour évaluer la tolérance du Del-desiran chez 37 personnes atteintes de DM1, contre un placebo pendant six mois. Il est suivi d'une phase d'extension pendant laquelle tous les participants reçoivent le Del-desiran et qui peut durer jusqu'à quatre ans.

Les résultats de cette première phase de six mois ont été présentés en avril 2023.

- ➔ Chez tous les participants qui ont reçu l'AOC 1001, une diminution des ARNm *DMPK* est observée au niveau du muscle (de 45% en moyenne) et associée à 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.

- ➔ Les données à un an montrent un maintien des bénéfices du candidat-médicament sur la force musculaire et la myotonie. Tous les participants sont plus actifs dans leur vie quotidienne qu'au début de l'essai.

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

- 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 dans 13 pays à travers le monde. Il sera suivi

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.

Phase II
Effet/Dose



d'une phase d'extension de maximum quatre ans ([HARBOR-OLE](#) ou [NCT07008469](#)).

Phase III
Efficacité

Essai HARBOR



France et
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, un oligonucléotide antisens développé par la société *Dyne Therapeutic*, est un gapmer qui reconnaît l'ARN messager du gène *DMPK* pour entraîner sa dégradation. Il bénéficie du statut de médicament orphelin en Europe et aux États-Unis. L'agence américaine FDA lui a aussi attribué la désignation « *Fast Track* ».

Les gapmers

Ce sont des oligonucléotides antisens avec une structure particulière qui en se fixant sur l'ARN cible vont activer un complexe cellulaire qui va induire la dégradation de cet ARN ciblé. Certains sont déjà utilisés pour traiter des maladies génétiques rares.

- L'essai ACHIEVE l'évalue pour la première fois 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 efficacité au niveau des cellules musculaires.

[Weeden T et al. Commun Med \(Lond\). 2025](#)

Phase I
Tolérance

Phase II
Effet/Dose

Essai ACHIEVE



France et
étranger



104
(18 à 65 ans)



Recrutement
en cours



Sept. 2022 – Juil. 2029
6 mois de suivi

NCT05481879

La société *Dyne Therapeutics* a annoncé des résultats préliminaires de l'essai via plusieurs communiqués de presse parus entre janvier 2024 et janvier 2025. Ils portent sur 56 participants qui ont reçu quatre doses croissantes du produit ou un placebo.

- ➔ Le traitement réduirait la myotonie et augmenterait la force musculaire et l'équilibre des participants aux quatre doses testées.
- ➔ De plus, le score obtenu au questionnaire MDHI (pour *Myotonic Dystrophy Health Index*) qui mesure l'impact des symptômes de la DM1 sur la qualité de vie se serait amélioré, indiquant moins de difficultés au quotidien.
- ➔ Les paramètres biologiques montrent un effet du DYNE-101 au niveau des cellules musculaires (diminution de la quantité d'ARN *DMPK* mutés et correction partielle des anomalies d'épissage).
- ➔ Jusqu'à présent, le traitement n'a pas entraîné d'effet secondaire grave.



C'est la dose élevée qui sera désormais administrée aux prochains participants de l'essai, car elle aurait obtenu le plus de bénéfices sur la force, la mobilité et la qualité de vie des participants, y compris sur certains symptômes du système nerveux central comme la fatigue ou les troubles cognitifs tout en restant bien tolérée.

Le laboratoire envisagerait un essai de phase III pour confirmer ces résultats. [DyneTherapeutics. Communiqué de presse du 17 juin 2025](#)

Le PGN-EDODM1 – essai FREEDOM-DM1

 Le PGN-EDODM1 est un oligonucléotide antisens optimisé développé par la société *PepGen*. Il est conjugué à un peptide qui facilite sa pénétration dans les tissus musculaires squelettiques, lisses et cardiaques. Il cible les répétitions CUG présentes dans l'ARN *DMPK* muté afin d'empêcher la fixation des protéines MBNL1. L'agence américaine FDA lui a attribué les désignations « *Orphan Drug* » et « *Fast Track* » pour le traitement de la DM1.

- Deux essais sont en cours en Amérique de Nord et au Royaume-Uni. Le premier évalue la bonne tolérance d'une injection unique de PGN-EDODM1, à doses croissantes et contre placebo. D'après des résultats préliminaires annoncés en février 2025 par le laboratoire, le PGN-EDODM1 serait bien toléré et agirait sur les cellules musculaires avec une réduction des anomalies d'épissage liées à l'ARN *DMPK* muté.

[PepGen Communiqué de presse du 24 février 2025](#)

*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.*

Essai FREEDOM-DM1



Étranger



32
(18 à 60 ans)



Recrutement
en cours



Déc 2023 – Oct. 2025
4 mois de suivi

NCT06204809

Phase I
Tolérance

Le second essai évalue la bonne tolérance d'injections répétées une fois par mois de PGN-EDODM1. Plusieurs doses seront testées afin d'identifier celle qui offrira la meilleure efficacité en vue d'un futur essai de phase III.

Essai FREEDOM2-DM1



Étranger



24
(16 à 60 ans)



Recrutement
en cours



Déc 2024 – Aout 2026
4 mois de suivi

NCT06667453

Phase II
Effet/Dose

Le VX-670 – essai Galileo

 Le VX-670 est un oligonucléotide antisens développé par la société *Vertex Pharmaceuticals Incorporated*. Il cible les répétitions CUG de l'ARN *DMPK* muté et est associé à un peptide cyclique pour améliorer sa pénétration dans les tissus. Il bénéficie de la désignation de médicament orphelin aux États-Unis depuis septembre 2024.



- 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.

L'essai se déroule dans une dizaine de pays en Amérique du Nord, en Océanie et en Europe, dont la France. Il sera suivi d'une phase d'extension au cours de laquelle tous les participants recevront le traitement ([EUCT number:2024-517983-47-00](#))

Phase I Tolérance	Essai Galileo				NCT06185764
	 France et étranger	 36 (18 à 64 ans)	 Recrutement en cours	 Févr. 2024 – Déc.2026 6 mois de suivi	
Phase II Effet/Dose					

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. L'ATX-01 bénéficie du statut de médicament orphelin aux États-Unis et en Europe et de la désignation « *Rare Pediatric Disease* » dans la DM1.

[ARTHEx Biotech. Communiqué de presse du 7 novembre 2024](#)

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

- Dans la DM1, le blocage de *miR-23b* par l'antimir ATX-01 permet d'augmenter la production de la protéine MBNL1 et indirectement, de dégrader l'ARN *DMPK* toxique dans un modèle cellulaire de la maladie.

[Cerro-Herreros E et al. Sci Adv. 2024](#)

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

Phase I Tolérance	Essai ArthemiR				NCT06300307
	 France et étranger	 56 (18 à 64 ans)	 Recrutement en cours	 Oct 2024 – Juin 2026 4 mois de suivi	
Phase II Effet/Dose					



L'ARO-DM1 (SRP-1003)

L'ARO-DM1 (ou SRP-1003) 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* en collaboration avec *Sarepta Therapeutics*.
[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.

Essai ARO-DM1



Étranger



36
(18 à 65 ans)



Recrutement
en cours



Mars 2024 – Oct. 2025
6 mois de suivi

NCT06138743

Phase I
Tolérance

Le SAR446268 – essai BrAAVe

Le SAR446268 est un produit de thérapie génique conçu par Sanofi. Il s'agit d'un micro-ARN artificiel produit par un vecteur AAV et ciblant l'ARN *DMPK*. Il a reçu le statut de médicament orphelin pour la DM1 en Europe et aux États-Unis.

Chez des souris atteintes de DM1, une injection unique 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](#)

- Un essai international est en préparation pour évaluer la sécurité et l'efficacité (sur les niveaux d'ARN *DMPK* et sur la fonction musculaire) d'une seule injection du SAR446268. L'essai commence par une phase d'escalade de doses pour déterminer la dose optimale qui offre le meilleur équilibre entre efficacité et tolérance.

Essai BrAAVe



Étranger



32
(10 à 50 ans)



Essai en
préparation



Avr 2025 – Févr 2030
2 ans de suivi

NCT06844214

Phase I
Tolérance

Phase II
Effet/Dose

Les virus adéno-associés (AAV pour adeno-associated virus) sont de petit virus à ADN, qui peuvent infecter l'être humain. Toutefois, ils ne provoquent pas de maladie et n'entraînent qu'une réponse immunitaire de défense modérée. Une fois à l'intérieur des cellules, un virus AAV, comme tous les virus, incorpore ses gènes dans l'ensemble des gènes de la cellule infectée. Ils sont utilisés en génie génétique comme vecteur pour la thérapie génique.



L'AMO-02 – essai REACH CDM



L'AMO-02 (ou tideglusib) est un candidat-médicament développé par AMO Pharma. Il bénéficie de la désignation de médicament orphelin aux États-Unis.

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...).



Inhiber l'enzyme GSK3β

Dans la DM1, l'activité de l'enzyme GSK3β est augmentée, ce qui nuit à la formation des muscles et des nerfs.

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. L'AMO-02 améliore le fonctionnement général des cellules et la force musculaire des modèles animaux de DM1, que le traitement soit démarré très tôt ou à l'âge adulte.

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

- 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 second essai chez 56 enfants et adolescents atteints de la forme congénitale de la DM1 recevant l'AMO-02 ou un placebo pendant six mois a obtenu des résultats en demi-teinte.

➔ Le critère principal d'évaluation était le score obtenu au « *Clinician-Completed Congenital DM1 Rating Scale* », un questionnaire pour mesurer le retentissement général de la forme congénitale de la DM1 et rempli par le médecin. L'essai n'a pu mettre en évidence de différence entre les malades ayant reçu l'AMO-02 et ceux ayant pris le placebo car 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

Participer à un essai clinique peut améliorer les symptômes, même sans traitement actif : c'est 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 reçoivent le traitement.

Phase II
Effet/Dose

Phase III
Efficacité

Extension de l'essai REACH CDM



Étranger



76
(6 à 45 ans)



Recrutement
en cours



Aout 2021 – Déc 2026
jusqu'à 2,5 ans de suivi

NCT05004129



Par ailleurs, *AMO Pharma* a annoncé vouloir mener un essai de phase III auprès d'adultes atteints de la forme adulte 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 fonctionnement à plusieurs niveaux**
 La metformine pourrait agir sur plusieurs mécanismes cellulaires utiles dans les maladies neuromusculaires : elle réduirait l'inflammation, favoriserait le recyclage des cellules abîmées (autophagie) et améliorerait la production d'énergie cellulaire (mitochondries).

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

Des années de recherche sur la metformine dans la DM1			© AFM-Téléthon
<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. 	

▪ L'essai METFORMYO, soutenu par l'AP-HP, évalue la sécurité et l'efficacité de la metformine, contre placebo, sur l'amélioration de la fonction musculaire dans la DM1. Il s'agit d'un essai national multicentrique. Le recrutement s'adressera en premier lieu aux patients suivis au sein des Centres de références et de compétences de la filière Filmemus.

Essai METFORMYO

 France	 142 (18 à 70 ans)	 Essai en préparation	 Sept 2024 – Mai 2027 1 an de suivi
---	---	--	--

EUCT...2023-507660-39-00

Phase III
Efficacité

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 DM1 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 pharmacie de ville.

- Des neurologues et cardiologues français des Centres de référence ont publié des recommandations pour guider les cardiologues dans la prescription de la mexilétine chez les personnes atteintes de DM1. Ce traitement, bien toléré selon les données disponibles, nécessite une surveillance cardiaque rigoureuse : un bilan avant le début du traitement, puis un suivi annuel. En cas de nouveaux symptômes cardiaques, il est important de réévaluer l'intérêt du traitement avec le cardiologue et le neurologue.

Wahbi K et al. Arch Cardiovasc Dis. 2024

- Une enquête menée dans les centres de référence pédiatriques en France montre que la prescription de mexilétine reste très limitée chez les enfants atteints de DM1, malgré l'absence d'accidents cardiaques rapportés. Sur 347 enfants suivis, seuls 11 recevaient ce traitement. Cela a conduit au lancement d'un essai en ouvert ([NCT04624750](#)) chez 12 enfants et adolescents atteints de troubles myotoniques (DM1, DM2, myotonies non dystrophiques). Ces résultats sont en cours d'analyse.

Barrière S et al. Arch Pediatr. 2025

- Un essai clinique est en préparation pour permettre l'autorisation du Namuscla® dans les pays où il n'est pas encore disponible.

Phase III
Efficacité

Essai HERCULES



Étranger



**176
(+ de 16 ans)**



**Essai en
préparation**



**Sep 2024 – Avril 2026
6 mois de suivi**

NCT06523400

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.

Phase II
Effet/Dose

Le laboratoire *Harmony Biosciences* a évalué sa sécurité d'utilisation et recherché des signes d'efficacité chez 30 personnes atteintes de DM1. Après trois mois de traitement, les participants ayant reçu du pitolisant présenteraient généralement moins de fatigue et de somnolence que ceux sous placebo. Le laboratoire envisagerait un essai de phase III pour confirmer cette tendance et démontrer l'efficacité du pitolisant sur un plus grand nombre de malades, en utilisant une nouvelle formulation optimisée.

Harmony Biosciences. Communiqué de presse du 5 juin 2024



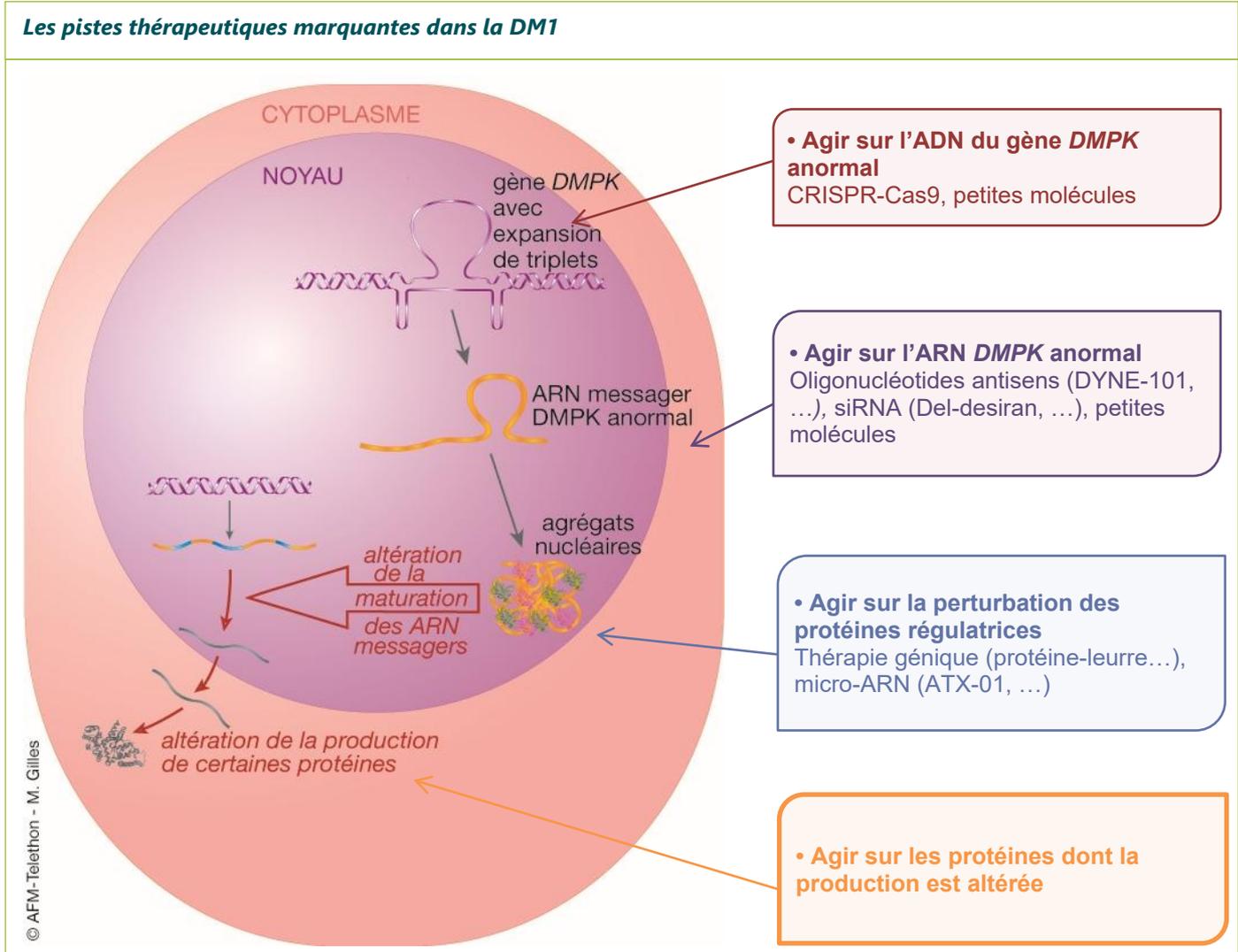
De nouvelles pistes de traitement

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 être testées et validées sur des modèles cellulaires et animaux de la maladie (en pré-clinique).

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

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



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 des petites molécules.

▪ Récemment, une équipe italienne a employé une approche CRISPR/Cas9 optimisée pour traiter des souris atteintes de DM1. L'injection de leur produit à ces souris a réduit les anomalies moléculaires observables sur les



cellules musculaires et cardiaques entraînant une augmentation de leur force.

[Izzo M et al. Clin Transl Med. 2025](#)

Agir sur l'ARN *DMPK*

Six approches ciblant l'ARN *DMPK* muté sont déjà testées chez l'Homme pour libérer les protéines piégées ; d'autres sont encore en développement.

- Des chercheurs américains ont utilisé une technique appelée résonance magnétique nucléaire pour mieux comprendre la forme que prend l'ARN *DMPK* anormal dans la DM1 et observer comment certaines petites molécules peuvent se fixer sur les répétitions *CUG* pathologiques. Ces travaux aideront à concevoir des composés ayant une meilleure affinité de liaison avec elles et qui seraient potentiellement plus efficaces pour neutraliser les effets toxiques de ces répétitions.

[Chen JL et al. Bioorg Med Chem Lett. 2024](#)

- Une équipe japonaise a conçu une protéine *CUG-PPR1* capable de reconnaître les répétitions anormales sur l'ARN *DMPK*. Elle appartient à la famille des protéines *pentatricopeptide repeat* qui se lie spécifiquement à l'ARN et jouent un rôle dans la régulation des gènes chez les plantes.

Insérée dans un vecteur de thérapie génique *AAV9* et injectée chez des souris atteintes de DM1, la protéine *CUG-PPR1* a réduit la myotonie et corrigé partiellement les défauts d'épissage sur le long terme.

[Imai T et al. Sci Transl Med. 2025](#)

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.



Un produit à prendre par voie orale en développement

Arrakis Therapeutics développe une petite molécule ciblant les répétitions *CUG* de l'ARNm *DMPK*. Elle réduirait les agrégats nucléaires, libérerait *MBNL* et améliorerait la myotonie dans des modèles expérimentaux de la DM1.

[Stickens D et al. – poster – MDA clinical & scientific conference - 2025](#)

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.

- Des chercheurs ont utilisé une thérapie génique pour augmenter la production de la protéine *MBNL* chez des souris atteintes de DM1. Cette approche a permis d'atténuer certains problèmes cardiaques comme les troubles du rythme et l'insuffisance cardiaque. Toutefois, l'amélioration reste limitée, ce qui suggère que d'autres facteurs, en plus du manque de *MBNL*, contribuent à l'atteinte cardiaque.

[Hu RC et al. J Clin Invest. 2025](#)

Agir sur les cellules musculaires

Lorsqu'un muscle se forme, plusieurs cellules s'unissent pour créer une seule grande cellule contenant plusieurs noyaux. L'apport d'un petit nombre de cellules souches ne portant pas la mutation et capables de fusionner avec des cellules musculaires affectées par la DM1 améliore in vitro, les signes moléculaires de la maladie au niveau cellulaire (moins d'agrégat et moins de séquestration de la protéine *MBNL*).

[Raaijmakers RHL et al. Stem Cell Res Ther 2024](#)



Identifier de nouvelles cibles thérapeutiques

- Deux études montrent que le stress oxydatif joue un rôle dans les effets toxiques induits par l'ARN *DMPK* muté et que l'apport d'antioxydants a des effets bénéfiques sur des modèles cellulaires de la maladie et même sur un modèle de mouche atteinte de DM1.

Morales F et al. Antioxidants (Basel). 2025

García-Puga M et al. Cells. 2024

Le stress oxydatif

Les mitochondries produisent l'énergie dont les cellules ont besoin pour fonctionner, mais ce processus génère aussi des substances appelées radicaux libres en petite quantité. Ces molécules peuvent abîmer l'ADN, les protéines et les membranes des cellules. Le stress oxydatif désigne l'état de la cellule lorsqu'elle est dépassée par une trop grande quantité de radicaux libres, ne parvenant plus à les neutraliser avec ses systèmes antioxydants naturels.

- Activer la voie de signalisation de l'AMPK, ou protéine kinase dépendante de l'AMP (ou adénosine monophosphate), avec des composés pharmacologiques spécifiques, comme MK-8722 ou AICAR, améliore la structure des cellules musculaires chez des souris atteintes de DM1.

Ravel-Chapuis A et al. FASEB J. 2024

L'AMPK et l'équilibre énergétique

Cette protéine joue un rôle essentiel pour maintenir un équilibre énergétique dans les cellules. Celui-ci est perturbé lorsque les besoins en énergie augmentent ou lorsque les ressources diminuent. Il est nécessaire alors d'avoir, dans la cellule, une réponse coordonnée pour que son fonctionnement s'adapte. C'est le rôle de l'AMPK qui peut activer ou inhiber plusieurs protéines dans la cellule directement ou en passant par d'autres protéines intermédiaires. Elle est présente dans les cellules de nombreux organes : les muscles, dont le cœur, le cerveau...

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.

- L'ajout d'acide oléique, un acide gras naturellement présent dans les huiles animales et végétales, à des cellules musculaires modèles de DM1 réduit plusieurs dysfonctionnements de ces cellules (capacité à fusionner pour former des fibres musculaires, taille des myotubes). Cet effet passerait par la protéine MSI2 et le microARN miR-7.

Moreno N et al. Biol Res. 2024

- La protéine MBNL serait en partie dégradée par le protéasome, un « système de nettoyage » de la cellule pour éliminer les protéines anormales ou toxiques qui, en s'accumulant, peuvent perturber leur fonctionnement. Apporter des inhibiteurs du protéasome à des cellules modèles de DM1 augmente le taux de la protéine MBNL et atténue les anomalies perturbations de l'épissage caractéristiques de la DM1.

Aoki Y et al. Biochem Biophys Res Commun. 2024

- Deux petites molécules d'ARN nucléolaires (SNORA40 et SNORA70) joueraient un rôle clé dans le bon fonctionnement des cellules souches musculaires. Leur dérèglement dans la DM1 perturberait la régénération musculaire. En les réintroduisant dans des cellules modèles de DM1 in vitro, des chercheurs soutenus par l'AFM-Téléthon ont amélioré la capacité de ces cellules musculaires à fusionner, possiblement en corrigeant l'activité du gène *CCND3* impliqué dans la régulation de la division cellulaire.

Bogard B et al. Nucleic Acids Res. 2025



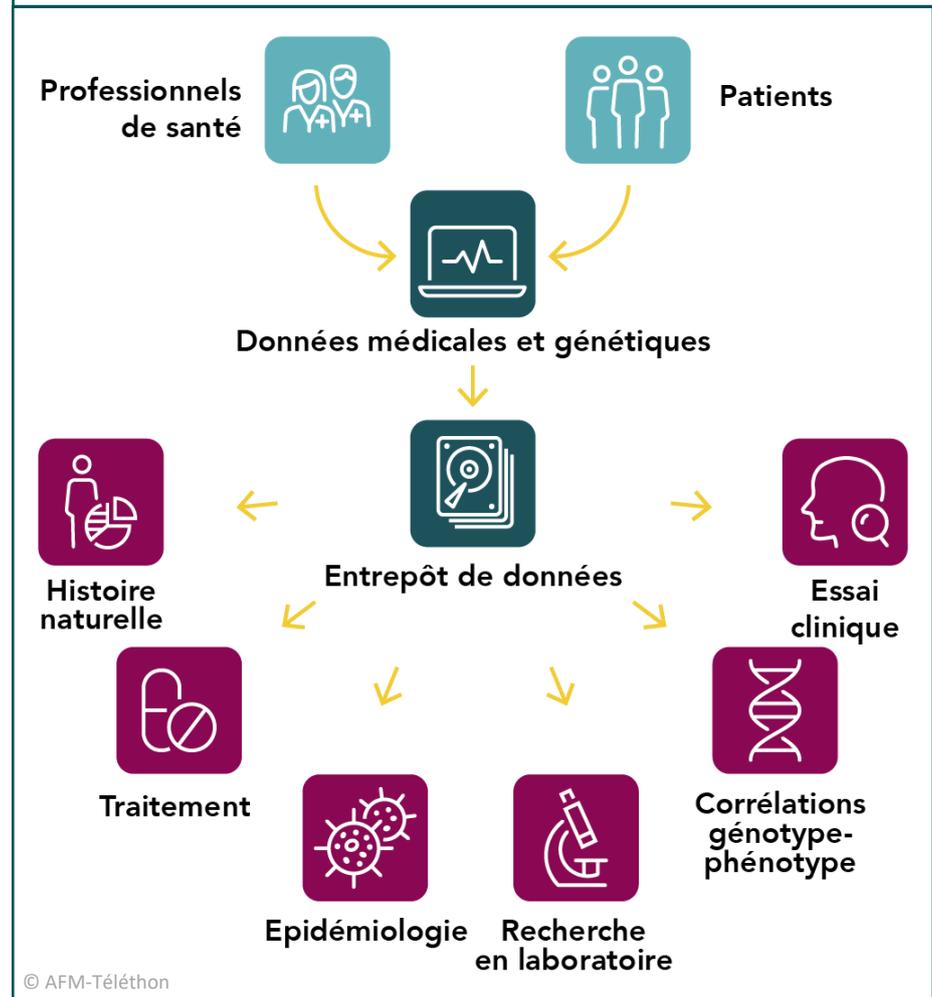
Des outils pour les prochains essais

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.

Registre, base de données

Un registre de patients ou une base de données est un recueil de données génétiques et médicales de personnes atteintes d'une même maladie (avec leur autorisation).



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

- DM-Scope recueille à ce jour les données démographiques, cliniques et biologiques de 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 (études observationnelles, recherche fondamentale...).

www.dmscope.fr/



Observatoire DM-Scope



France



3 828 patients



Recrutement en cours



Créé en janvier 2008

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).

- Une étude du suivi sur quatre ans de 187 patients atteints de DM1 montre que la progression des symptômes n'est pas linéaire et souligne l'importance d'utiliser plusieurs outils et critères pour bien évaluer l'évolution de la maladie au fil du temps, notamment dans les essais cliniques.

La force de préhension serait un bon indicateur global de la progression de la maladie mais pas la myotonie qui s'améliore avec le temps, probablement en lien avec la baisse de la force. La capacité à effectuer les activités quotidiennes diminue globalement, mais cette baisse n'est pas la même chez toutes les personnes.

[la Fontaine LA et al. Neuromuscul Disord. 2024](#)

Les anomalies de l'épissage

Deux études montrent que les altérations de l'épissage, un mécanisme central dans l'apparition de la DM1 sont fortement liées à la faiblesse musculaire.

[Hartman JM et al. Ann Clin Transl Neurol. 2024](#)

- Le score d'épissage (ou *splice index*) est un biomarqueur basé sur 22 anomalies d'épissage caractéristiques de la DM1. L'analyse de 58 biopsies musculaires prélevées chez des personnes atteintes de DM1 participants à l'étude END-DM1 a montré que ce score serait utile pour évaluer la sévérité globale de la DM1 et pourrait être utilisé comme biomarqueur pour mesurer l'efficacité d'un traitement lors d'essais cliniques.

[Provenzano M et al. J Clin Invest. 2025](#)

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...).

Étude END-DM1



Étranger



**700
(18 à 70 ans)**



Recrutement en cours



**Janv. 2019 – Déc. 2026
2 ans de suivi**

NCT03981575



Les microARN

 **Des outils pour mieux comprendre, suivre et traiter la DM1**
 Certains microARN, détectables dans le sang ou l'urine, sont modifiés chez les patients atteints de DM1. Ils pourraient servir de biomarqueurs pour diagnostiquer et suivre la maladie, mais aussi de cibles thérapeutiques potentielles car ils semblent jouer un rôle dans l'apparition des symptômes.

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	

Focus sur les enfants

Actuellement, la plupart des essais cliniques pour la DM1 concernent des adultes et les critères d'évaluation et biomarqueurs spécifiques aux enfants, en particulier pour les formes infantiles et congénitales de la maladie sont moins connus.

Deux études sont en cours pour aider à mieux suivre la progression de la maladie chez les jeunes patients et repérer les biomarqueurs utiles et préparer le terrain pour des essais adaptés aux enfants.

ASPIRE-DM1

				NCT05224778
Étranger	50 (moins de 5 ans)	Recrutement en cours	Aout 2022 – Déc. 2026 1,5 an de suivi	

TREAT-EXT

				NCT06747884
États-Unis	200 (3 à 17 ans)	Recrutement en cours	Juin 2025 – Juin 2030 2 ans de suivi	



Pour une meilleure prise en charge de la maladie

Le nouveau PNDS : une feuille de route pour les soignants

Le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) « Dystrophie myotonique de type 1/Maladie de Steinert » a été publié en décembre 2024 sur le site de la Haute Autorité de Santé. Réalisé par la filière Filmemus, en étroite collaboration avec l'AFM-Téléthon, ce document de référence a pour but d'optimiser la prise en charge des personnes atteintes de DM1 en France.

S'appuyant sur un travail exhaustif de bibliographie et de partage d'expériences, il est destiné aux professionnels de santé afin d'améliorer le diagnostic et la prise en charge de la maladie. Les médecins traitants peuvent s'appuyer dessus pour identifier rapidement vers quels centres experts orienter leurs patients et quels spécialistes solliciter (cardiologues, neurologues, pneumologues...) pour que chaque malade bénéficie des meilleures pratiques de soins.

www.has-sante.fr/jcms/p_3574785/fr/dystrophie-myotonique-de-type-1-maladie-de-steinert

Une prévention multidisciplinaire indispensable

La DM1 est une maladie qui évolue progressivement et qui peut toucher plusieurs parties du corps, comme les muscles, le cœur, la respiration, la cognition et la digestion. Seule une approche multidisciplinaire permet de détecter précocement les complications et d'adapter les traitements pour améliorer la qualité de vie et réduire les risques vitaux.

- Deux études récentes – l'une menée au Royaume-Uni sur les causes de décès chez 1 021 patients atteints de DM1, l'autre basée sur les données de 949 personnes issues des registres de santé nationaux danois – mettent en évidence l'importance cruciale d'un suivi médical rigoureux et pluridisciplinaire. Ces travaux montrent que les complications cardiaques (troubles du rythme, de la conduction) et respiratoires (insuffisance respiratoire, pneumopathie d'inhalation...) restent les principales causes de décès. Pourtant, ces complications peuvent être anticipées et mieux prises en charge si elles sont détectées précocement grâce à une surveillance coordonnée impliquant plusieurs spécialités médicales.

Si les décès par cancer semblent progresser dans la DM1, ils ne sont pas plus fréquents que dans une population contrôle.

Alsagoff R et al. Muscle Nerve. 2024

Verlauff U et al. Eur J Neurol. 2025



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.

- 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.

www.health-data-hub.fr/projets/comorbidites-et-symptomes-des-patients-diagnostiques-avec-une-dystrophie-myotonique-de-0



- Une revue de la littérature sur le vécu des personnes atteintes d'une forme adulte de la DM1 met en lumière l'impact global de la maladie sur la vie quotidienne. La maladie n'affecte pas que les mouvements mais aussi l'énergie, le sommeil, la motivation et l'humeur. Cela peut limiter la participation à la vie sociale et familiale conduisant parfois à l'isolement. L'étude souligne la nécessité d'un accompagnement personnalisé, prenant en compte ces dimensions physiques et psychologiques, ainsi que la mise en place d'un soutien spécifique pour les proches aidants, souvent confrontés à une charge émotionnelle et pratique importante.

[Allergodt K et al. Disabil Rehabil. 2024](#)

La ventilation non invasive : une aide parfois dès l'enfance

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) si nécessaire. Il n'existe pour le moment pas de consensus sur le meilleur moment pour démarrer cette ventilation.

- L'analyse des dossiers médicaux de 20 enfants atteints de DM1 révèle que les troubles respiratoires et du sommeil peuvent être difficiles à détecter en se basant uniquement sur les symptômes exprimés par les enfants. En effet, certains enfants présentant des difficultés respiratoires importantes la nuit et des apnées du sommeil sévères montrent peu de signes visibles de ces troubles. Par conséquent, les auteurs recommandent un dépistage complet pour tous les enfants concernés, même en l'absence de plaintes.

[Basa M et al. Biomedicines. 2025](#)

- Une étude italienne menée auprès de 46 enfants atteints d'une forme congénitale ou infantile a montré que 30% d'entre eux souffrent de somnolence pendant la journée et de troubles du sommeil. Ces troubles semblent associés à des difficultés cognitives (comme rester attentif et s'organiser), soulignant l'importance de les dépister et de les prendre en charge.

[Trucco F et al. J Clin Med. 2024](#)

- De nombreux patients n'utilisent pas suffisamment la ventilation non invasive (VNI), ce qui peut en réduire l'efficacité. Une étude menée aux Pays-Bas auprès de 60 patients sous ventilation a révélé que l'anxiété semble être un facteur important à considérer pour améliorer l'utilisation de la VNI.

[Vosse BAH et al. J Neuromuscul Dis. 2024](#)

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 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.

Traitements contre la somnolence excessive

- La somnolence excessive en journée est un symptôme fréquent de la DM1, mais ses causes restent encore mal définies. Des recherches récentes montrent qu'elle ne serait pas uniquement liée à un mauvais sommeil nocturne, mais aussi à un dérèglement du système de régulation du sommeil au niveau du cerveau.

[Hoxhaj D et al. Front Neurol. 2024](#)

- Des médicaments psychostimulants (modafinil, méthylphénidate...) utilisés dans des troubles du sommeil ou de l'attention sont parfois prescrits pour réduire cette tendance à l'endormissement dans la journée.

Une équipe franco-canadienne a passé en revue les données des six essais cliniques sur l'utilisation de ces médicaments dans les dystrophies myotoniques (DM1 et DM2). Ils semblent réduire la fatigue dans la journée sans toutefois améliorer la qualité de vie des patients. Des essais à long terme sont nécessaires pour mieux caractériser le degré d'efficacité de ces traitements et leurs bénéfices et risques à long terme : ils ont été évalués jusqu'ici uniquement sur des adultes et pendant un mois au maximum.

[Annane D et al. Cochrane Database Syst Rev. 2024](#)

L'atteinte cognitive : des profils variables selon l'âge de début



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. Il propose des outils pour mieux gérer les difficultés cognitives au quotidien.

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

- L'analyse de 45 publications sur l'impact de DM1 sur les capacités intellectuelles des personnes atteintes montre qu'elles ont, en moyenne, un quotient intellectuel (QI) inférieur à la moyenne. Plus la maladie commence tôt dans la vie, plus l'impact sur l'intelligence peut être significatif. La taille des répétitions CTG n'explique pas entièrement ces différences, ce qui suggère que d'autres facteurs, qu'ils soient génétiques ou environnementaux, pourraient jouer un rôle.

[Pascual-Morena C et al. Pediatr Neurol. 2024](#)



- Un travail similaire a été mené pour évaluer la fréquence des troubles cognitifs et psychiatriques chez les personnes atteintes de DM1.
 - 14 % présentent un trouble du spectre autistique, ce qui est beaucoup plus fréquent dans la forme congénitale.
 - 21 % ont un trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), sans différence selon l'âge d'apparition.
 - 14 % souffrent de dépression, plus fréquente quand la maladie débute à l'âge adulte.
 - 16 % ont de l'anxiété.

Ces chiffres sont plus élevés que dans la population générale. Il est donc important d'en parler avec son médecin en cas de tristesse, d'agitation, d'anxiété ou de difficulté de concentration. Un accompagnement psychologique, un soutien scolaire ou professionnel et/ou des traitements adaptés peuvent améliorer la qualité de vie.

[Pascual-Morena C et al. Acta Neuropsychiatr . 2024](#)

- 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	 85 (18 à 75 ans)	 Recrutement terminé	 Oct. 2021 – Jan. 2029 4 ans de suivi
--	--	---	--

NCT04656210

La remédiation cognitive

*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).

Cette prise en charge permet d'entraîner les fonctions cognitives et aussi d'apprendre à compenser les difficultés cognitives au quotidien.

- Une équipe de l'Institut de Myologie a lancé fin 2022 un groupe de remédiation proposant un entraînement aux habilités sociales pour les patients adultes atteints de DM1.

Ce programme a permis aux participants de mieux gérer leurs interactions sociales (en réduisant leur impulsivité, en améliorant l'expression de leurs émotions et leur compréhension des situations...) et a favorisé l'entraide autour de décisions médicales grâce au partage d'expériences.

[SAYAH et al. – poster – journées du Département Médical-Universitaire \(DMU\)](#)

[Neuroscience du groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière – 2024](#)

[DM1 : Mise en place d'un groupe de remédiation cognitive - Entretien avec Sabrina Sayah et Thibaud Guillopé - Institut de Myologie](#)

- Une étude est en cours en France pour caractériser les difficultés socio-émotionnelles présentes dans la forme infantile de la DM1 et évaluer l'apport de la réalité virtuelle à la remédiation cognitive socio-émotionnelle ([NCT05916677](#)).



L'activité physique adaptée : des approches innovantes en rééducation

L'intérêt des 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 est bien établi.

Trois études récentes explorent différentes méthodes visant à améliorer la force musculaire, la marche, la dextérité et/ou la qualité de vie chez les personnes atteintes de DM1.

- Un programme de renforcement musculaire encadré pendant 3 mois chez 12 femmes atteintes de DM1 a permis d'améliorer la force des jambes, de réduire les douleurs et d'agir positivement sur la santé mentale, en particulier le manque de motivation et les signes de dépression. Ces bénéfices ont été partiellement maintenus jusqu'à six mois après l'arrêt du programme.

Girard-Côté L et al. Neuromuscul Disord. 2024

- Des aides techniques qui facilitent le mouvement peuvent être utilisés pour permettre aux malades de faire des exercices précis, souvent plus intensifs et motivants, tout en étant surveillés par un soignant.

Six malades atteints de DM1 ont bénéficié d'un programme de rééducation en milieu hospitalier utilisant des appareils robotisés conçus pour aider les patients à retrouver ou améliorer la mobilité et la force de leurs bras et mains. Des progrès ont été constatés dans les gestes fins (dextérité) et la force musculaire, sans provoquer plus de fatigue.

Fossmo HL et al. J Neuromuscul Dis. 2024

Par ailleurs, un patient japonais a participé à plusieurs cycles d'entraînement à la marche avec un exosquelette pendant plus de 4 ans. Son suivi a montré un bon maintien de la force musculaire, de la marche et de l'autonomie au quotidien.

Nakazawa R et al. Cureus. 2024

- 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 ([NCT05848830](#)).

Une rééducation personnalisée pour prévenir les chutes

Les chutes sont fréquentes chez les personnes atteintes de DM1. Elles peuvent entraîner une peur de tomber à nouveau, poussant certaines personnes à réduire leurs déplacements. La faiblesse des muscles du pied, qui provoque un « accrochage » du pied au sol, rend la marche et la montée des escaliers plus difficiles. Toutefois, ce n'est pas uniquement pour cette raison que les malades tombent plus souvent.



Les sens de l'équilibre

- La proprioception permet de savoir où sont situées les différentes parties de notre corps dans l'espace, grâce à des capteurs situés dans et autour des muscles squelettiques ainsi que dans la peau.
- L'oreille interne est un organe clé de l'équilibre grâce au système vestibulaire qui informe sur la position de la tête dans l'espace et sur ses mouvements.

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.



- La vue fournit, elle aussi, des informations sur la position du corps dans son environnement.

Grâce à ces 3 sens, le cerveau est informé des mouvements et de la position relative des différentes parties de notre corps. Ces données, la plupart du temps inconscientes, permettent d'ajuster l'effort musculaire lors d'un mouvement, du maintien d'une posture et pour garder l'équilibre.

Deux études analysent l'équilibre chez 16 personnes atteintes de DM1 dans les deux cas et suggèrent que des atteintes proprioceptives et vestibulaires sont présentes chez certains. Celles-ci peuvent contribuer à entraver l'équilibre et déstabiliser la marche et sont à prendre en compte lors du traitement de ces troubles (renforcement des muscles du cou, rééducation vestibulaire...).

[Scarano S et al. J Clin Med. 2024](#)

[Calic Z et al. Eur J Neurol. 2024](#)

Des troubles digestifs à ne pas sous-estimer

- Une étude de suivi à long terme de 51 personnes atteintes de DM1 souligne la fréquence élevée des symptômes gastro-intestinaux. Plus de la moitié des patients éprouvaient des douleurs abdominales et avaient des difficultés à avaler (avalé de travers, tousser pendant les repas...). Nausées, vomissements, reflux gastro-œsophagien et incontinence anale peuvent également survenir.

[Rönblom A et al. Ups J Med Sci. 2024](#)

- Une analyse du microbiote intestinal chez 35 patients DM1 comparés à des membres de leur famille a révélé des modifications spécifiques du microbiote intestinal chez les patients atteints de DM1. De telles modifications ont aussi été retrouvées dans un modèle animal de DM1. Ces études suggèrent que des perturbations du microbiote pourraient contribuer aux symptômes digestifs observés dans la DM1 en plus de la faiblesse des muscles de l'appareil digestif. Les recherches sur le microbiote intestinal dans la DM1 sont encore émergentes, elles pourraient ouvrir la voie à de nouvelles approches de soins à l'avenir.

[Mahdavi M et al. Comput Struct Biotechnol J. 2024](#)

[Mahdavi et al. Comput Struct Biotechnol J. 2025](#)

Soigner les douleurs chroniques

Les causes de la douleur chronique, fréquente dans la DM1, sont encore mal comprises.

Évaluée dans une étude chez 21 personnes atteintes de DM1, la douleur chronique pourrait en partie être d'origine neuropathique, liée à une atteinte des nerfs eux-mêmes. Cela ouvre la voie à de nouvelles stratégies de soins plus ciblées et mieux adaptées à ce type de douleurs très spécifiques (sensations de brûlures ou d'élançements...).

[Schmitt V et al. Front Neurol. 2024](#)

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

La musicothérapie



La méthode Dalcroze est une approche de l'éducation musicale qui favorise une meilleure coordination entre le corps et l'esprit. Une étude a montré qu'utilisée dans un cadre thérapeutique, elle pouvait réduire le risque de chutes chez les personnes âgées, possiblement

Le **microbiote intestinal** (ou flore intestinale) est constitué par l'ensemble des micro-organismes (comme les bactéries) présents naturellement dans l'intestin d'un individu. Il semble jouer un rôle important dans la santé. Un déséquilibre du microbiote intestinal peut favoriser le développement de pathologies comme l'obésité, les maladies cardiovasculaires...



grâce à l'amélioration de l'équilibre, de la posture et des fonctions cognitives.

[Hars M et al. Adv Biol \(Weinh\). 2024](#)

- Une étude canadienne teste la faisabilité et la tolérance de séances d'éducation musicale de 45 minutes chaque semaine pendant deux mois et demi et évalue leur éventuel impact sur les symptômes neurologiques et cardiaques chez les enfants atteints de DM1 congénitale, en stimulant à la fois le corps et le cerveau.

Musicothérapie



Étranger



16
(6 à 18 ans)



Recrutement
en cours



Mars 2025 – Déc 2025
2,5 mois de suivi

NCT016809049

Des avancées génétiques

L'anomalie génétique en cause dans la 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 répétitions 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.

- Les régions répétées sont particulièrement compliquées à séquencer. Des recherches sont en cours pour trouver de nouvelles techniques plus performantes pour lire l'ADN (séquençage) ou analyser sa structure. Utilisées dans le cadre de la recherche, elles n'ont pas encore été validées comme outil diagnostique dans la DM1.
 - Les récentes techniques de séquençage à longue lecture, permettent de lire avec précision des régions difficiles de l'ADN telles que les séquences répétées sur le gène *DMPK*.
 - La cartographie optique du génome est une technique de visualisation de l'ADN permettant de révéler précisément les anomalies structurelles comme les séquences répétées.
 - Une technique utilisant le système CRISPR-Cas3 peut détecter et quantifier rapidement les répétitions CTG.

[Yang K et al. Clin Chem. 2024](#)

[van der Sanden B et al. Genome Res. 2025](#)

[Asano K et al. ACS Synth Biol. 2024](#)

Un atelier international

 La deuxième édition de l'atelier international « Long-Read Sequencing of Expanded Tandem Repeats » a été co-organisé par des chercheurs de l'Institut de Myologie du 30 septembre au 2 octobre 2024. Cet événement a rassemblé près de 90 experts internationaux pour faire le point sur les avancées technologiques liées aux séquences répétées d'ADN dans diverses maladies rares, telles que les dystrophies myotoniques ou la maladie de Huntington. L'événement a mis en lumière le potentiel du séquençage à longue lecture pour améliorer le diagnostic et la compréhension de l'instabilité des répétitions.

www.institut-myologie.org/2024/11/14/ameliorer-le-diagnostic-et-le-pronostic-dans-la-dm1-et-autres-maladies-a-repetitions-avec-le-lrs/



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) qui influence l'expression des gènes.

Méthylation du gène *DMPK*

La méthylation du gène *DMPK* pourrait nuancer les effets du nombre de répétitions *CTG* dans la DM1. Un haut niveau de méthylation 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, les répétitions de triplets *CTG* sont interrompues par d'autres triplets (*CCG* ou *CGG* par exemple).

Une étude française utilisant le séquençage à longue lecture a montré que les interruptions *CCG* au sein des répétitions *CTG* sont associées à une stabilisation globale des répétitions *CTG* et à des symptômes plus modérés. Pourtant, ces interruptions elles-mêmes varient selon les tissus et les générations. Elles présentent une hyperméthylation spécifique, ce qui suggère qu'elles joueraient un rôle clé dans la régulation de l'instabilité des répétitions *CTG*.

[Lameiras S. et al. bioRxiv 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/