

Progrès dans la classification clinique de la dystrophie myotonique de type 1

Céline Dogan, Marie de Antonio, Dalil Hamroun, Pascale Chevalier, Malya Mati, Bruno Eymard, Guillaume Bassez et le groupe d'étude français dystrophie myotonique

La dystrophie myotonique de type 1 (DM1, maladie de Steinert) est considérée comme l'une des maladies génétiques les plus variables [1]. L'émergence de thérapies innovantes renforce encore la nécessité d'harmoniser, à l'échelon international, la classification clinique de la maladie [2, 10]. Malgré les initiatives de groupes de travail d'experts internationaux aucun consensus n'existe à ce jour. Plus récemment, le développement de bases de données fournit de puissants outils pour appréhender la complexité de maladies hétérogènes sur une large population. Nous nous appuyons sur les données de l'Observatoire national des dystrophies myotoniques, DM-Scope, pour évaluer la robustesse d'une classification de la DM1 en cinq formes cliniques, définies selon l'âge de début de la maladie. L'étude a été réalisée à partir d'une large collection de données standardisées issues de 1 962 patients DM1 français adultes. Les patients ont été classés comme suit : forme congénitale (3,7 %), forme infantile (17,8 %), forme juvénile (25,9 %), forme adulte (39,4 %) et forme tardive (13,1 %). Dans un premier temps, les cinq formes cliniques ont été comparées pour la distribution de la taille de l'expansion CTG, la fréquence et l'âge d'apparition des principaux symptômes. De plus, nous avons déterminé, grâce à une méthode statistique originale combinant fréquence et temporalité, les profils d'apparition des manifestations cliniques dans chacune des formes. Les résultats ont permis de valider le modèle de classification de la DM1 en cinq groupes. Nous montrons qu'au-delà du continuum, qui s'étend depuis la forme congénitale jusqu'à la forme tardive, les cinq formes cliniques se distinguent par des particularités cliniques propres. Cette étude confirme la robustesse d'un modèle de classification de la DM1 en cinq formes et met en exergue des caractéristiques cliniques spécifiques à chacune d'elles. Ces résultats devraient permettre d'optimiser le design des essais cliniques et plus particulièrement la constitution de groupes homogènes de patients.

Refining myotonic dystrophy type 1 clinical classification

Myotonic dystrophy (DM) is considered to be one of the most variable genetic diseases [1]. With the arrival of innovative DM therapies, it is becoming of crucial importance to reach harmonization on the classification of the disease [2-10]. In spite of ongoing initiatives involving working-groups of experts, no consensus is yet available. Databases are powerful tools to address the complex issue of heterogeneous diseases. Here, we assessed the robustness of a DM1 classification model divided into five clinical forms based on age of onset. The study was performed using a large collection of standardized data obtained in 1,962 French DM1 patients (> 18 years) from the nationwide DM-Scope registry. Patients were classified as follows: congenital (3.7%), infantile (17.8%), juvenile (25.9%), adult (39.4%) and late onset forms (13.1%). The five clinical forms were first compared regarding the distribution of CTG expansion size and the occurrence and onset of the main symptoms. Then, using a special two-dimensional method combining time and frequency as parameters, we determined the clinical profile of the DM1 manifestations for each clinical form. Analyses validated the five-grade model of DM1 classification with regard to the triplet repeat expansion size, frequency, age of onset and clinical profiles of the main symptoms. We show that the assumption that there is a continuum from the congenital form to the late onset form is a reality. Furthermore, our data allows us to highlight clinical manifestations specific to some clinical forms. This study provides strong evidence supporting a five-grade DM1 clinical classification model. In addition we observed specific features in clinical profiles related to particular DM1 forms. Together these results contribute to refine the DM1 classification and to improve clinical trial design, in particular enhancing the enrolment of homogeneous patients in clinical studies.

Céline Dogan
Pascale Chevalier
Malya Mati
Guillaume Bassez
Centre de Référence
Maladies
Neuromusculaires, CHU
Henri Mondor, Créteil,
France
Marie De Antonio
Centre de Référence
Maladies
Neuromusculaires, CHU
Henri Mondor, Créteil,
France
Inserm UMRS1138,
team22, Centre
de recherche des
Cordeliers, Paris, France
Dalil Hamroun
Institut Universitaire
de Recherche Clinique,
CHU de Montpellier,
France
Bruno Eymard
Centre de Référence
Maladies
Neuromusculaires
Paris-Est, CHU
Pitié-Salpêtrière, Paris,
France

Celine Dogan¹, Marie De Antonio^{1,2}, Dalil Hamroun³, Pascale Chevalier¹, Malya Mati¹, Bruno Eymard⁴, Guillaume Bassez² and French myotonic dystrophy clinical research network*

¹ Centre de Référence Maladies Neuromusculaires, CHU Henri Mondor, Créteil, France.
² Inserm UMRS1138 - team22, Centre de recherche des Cordeliers, Paris, France.
³ Institut Universitaire de Recherche Clinique, CHU de Montpellier, France.
⁴ Centre de Référence Maladies Neuromusculaires Paris-Est, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris, France

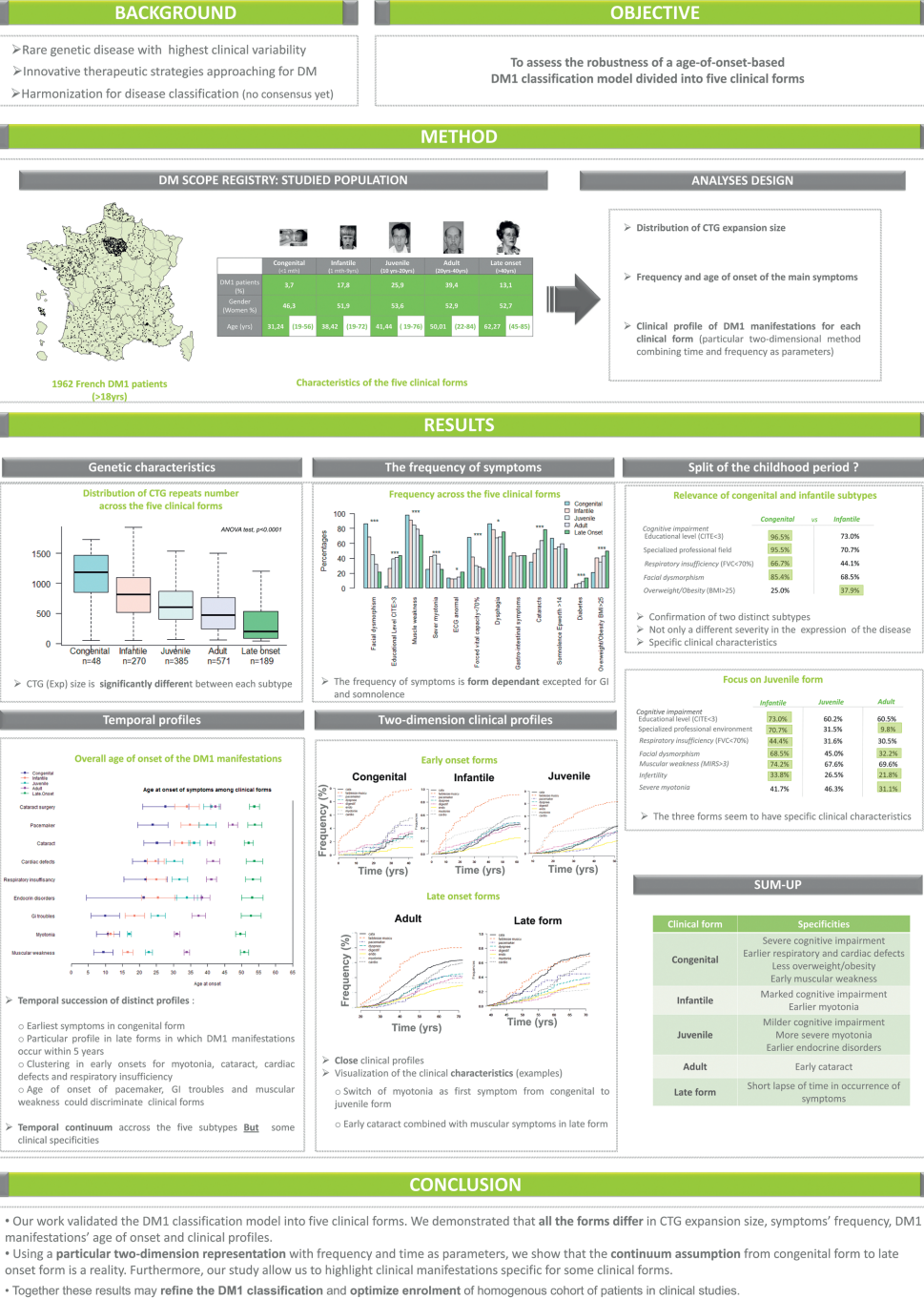


Figure 1

Contribution de l'Observatoire national des dystrophies myotoniques, DM-Scope, à la validation d'un modèle de classification de la DM1 divisé en cinq formes cliniques.

Refining myotonic dystrophy type 1 clinical classification

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Harper P. *Myotonic dystrophy*, 3rd ed. Major problems in neurology. London : W.B. Saunders, 2001.
2. Nakamori M, Taylor K, Mochizuki H, *et al.* Oral administration of erythromycin decreases RNA toxicity in myotonic dystrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 2015 ; 3 : 42-54.
3. Chau A, Kalsotra A. Developmental insights into the pathology and therapeutic strategies for DM1: back to the basics. *Dev Dyn* 2015 ; 244 : 377-90.
4. Pandey SK, Wheeler TM, Justice SL, *et al.* Identification and characterization of modified antisense oligonucleotides targeting DMPK in mice and nonhuman primates for the treatment of

myotonic dystrophy type 1. *J Pharmacol Exp Ther* 2015 ; 355 : 329-40.

5. Jirka S, Aartsma-Rus A. An update on RNA-targeting therapies for neuromuscular disorders. *Curr Opin Neurol* 2015 ; 28 : 515-21.

6. Klein AF, Dastidar S, Furling D, Chuah MK. Therapeutic approaches for dominant muscle diseases: highlight on myotonic dystrophy. *Curr Gene Ther* 2015 ; 15 : 329-37.

7. Bisset DR, Stepniak-Konieczna EA, Zavaljevski M, *et al.* Therapeutic impact of systemic AAV-mediated RNA interference in a mouse model of myotonic dystrophy. *Hum Mol Genet* 2015 ; 24 : 4971-83.

8. Wojtkowiak-Szlachcic A, Taylor K, Stepniak-Konieczna E, *et al.* Short antisense-locked nucleic acids (all-LNAs) correct alternative splicing abnormalities in myotonic dystrophy. *Nucleic Acids Res* 2015 ; 43 : 3318-31.

9. Nguyen L, Lee J, Wong CH, Zimmerman SC. Small molecules that target the toxic RNA in myotonic dystrophy type 2. *Chem Med Chem* 2014 ; 9 : 2455-62.

10. Takahashi MP, Nakamori M, Mochizuki H. Therapeutic development in myotonic dystrophy. *Rinsho Shinkeigaku* 2014 ; 54 : 1077-9.

14^{es} Journées de la Société Française de Myologie 23 - 25 novembre 2016 à Bordeaux

Inscrivez-vous dès à présent aux 14^{es} Journées de la SFM

| Tarifs Net | Avant le 18 novembre 2016 | Sur place |
|--------------------------------------|---------------------------|-----------|
| Membres de la SFM* | 120 € | 150 € |
| Non membres | 250 € | 280 € |
| Formation continue | 290 € | |
| Internes / Doctorants** | 40 € | 50 € |
| Externes / Étudiants en master** | Gratuit | 50 € |
| Soirée du congrès (jeudi 24/11/2016) | 50 € | |

*À jour de leurs cotisations - Sur présentation du n° adhérent ** Sur présentation d'un justificatif

Formulaire d'inscription à télécharger <http://congres-sfmyologie.com/inscription>

L'appel à communication est ouvert !

Soumettez votre projet de communication orale ou affichée.

La date limite de réception des résumés est fixée au **15 septembre 2016** minuit.

Les résultats seront disponibles au 1er octobre 2016.

Pour soumettre un projet de communication, rendez-vous sur le site du congrès

www.congres-sfmyologie.com