

Adaptations du muscle squelettique induites par l'entraînement physique en résistance, aigu et chronique, chez les patients atteints de dystrophie myotonique de type 1

Mémoire

Marie-Pier Roussel

**Maîtrise en médecine expérimentale de l'Université Laval
offert en extension à l'Université du Québec à Chicoutimi**

Maître ès sciences (M. Sc.)

Département des sciences de la santé
Université du Québec à Chicoutimi
Chicoutimi, Canada

Faculté de médecine
Université Laval
Québec, Canada

© Marie-Pier Roussel, 2017

Résumé

La dystrophie myotonique de type 1 (DM1) est une maladie multisystémique dominante qui représente la myopathie la plus fréquente chez l'adulte. Le muscle squelettique est particulièrement affecté : il s'atrophie et perd 1 à 3 % de sa force maximale par année. Les interventions cliniques sont sécuritaires en DM1 et certaines études rapportent même des augmentations de force musculaire. Toutefois, les dosages optimaux et les mécanismes physiologiques expliquant ces gains demeurent inconnus. Afin d'élucider ces questions, ce mémoire se divise en deux volets. Le premier volet (objectif 1) présente une revue systématique de type *scoping review*, qui résume les connaissances portant sur l'effet des interventions cliniques sur le muscle squelettique chez les personnes affectées par la DM1 et qui identifie les manques d'évidences scientifiques à ce sujet. Le second volet (objectif 2) étudie l'effet de l'exercice excentrique aigu sur les voies de signalisation de synthèse et de dégradation protéique dans le muscle squelettique. Pour ce second volet, 10 hommes atteints de DM1 ont accepté de participer à une séance unique d'exercice excentrique et de subir une biopsie musculaire avant et après l'exercice. La revue systématique rapporte que des gains de force sont possibles chez des individus atteints de DM1, cependant les résultats rapportés sont très hétérogènes. De plus, il existe de grandes lacunes au sujet de la compréhension des mécanismes physiologiques sous-jacents. Les résultats obtenus dans la réalisation du second volet de ce mémoire démontrent également une grande hétérogénéité dans les réponses observées chez les patients atteints de DM1. Par contre, ceux-ci suggèrent que, malgré le défaut génétique, les mécanismes impliqués dans l'hypertrophie semblent similaires à ceux rapportés chez le sujet sain. L'ensemble de ces connaissances aidera à guider les professionnels de la santé dans la prescription d'exercice à cette population dans le but d'améliorer la qualité de vie des personnes atteintes.

Table des matières

Résumé.....	III
Table des matières.....	IV
Liste des tableaux.....	VII
Liste des figures.....	VIII
Liste des abréviations.....	IX
Remerciements.....	XI
Avant-propos.....	XIII
Chapitre 1 : Dystrophie myotonique de type 1	1
1.1 Description de la maladie.....	1
1.1.1 Épidémiologie.....	1
1.1.2 Génétique.....	1
1.1.3 Pathophysiologie.....	2
1.1.4 Signes et symptômes.....	4
1.1.5 Limitations et restrictions	5
1.2 Muscle squelettique et DM1	6
1.2.1 Muscle squelettique chez les personnes non atteintes	6
1.2.1.1 Architecture.....	6
1.2.1.2 Hypertrophie et atrophie musculaire (équilibre synthèse/dégradation des protéines).....	8
1.2.1.3 Réparation musculaire	9
1.2.2 Muscle squelettique chez les personnes atteintes de DM1	11
1.2.2.1 Atteintes structurales en DM1	11
1.2.2.2 Atteintes fonctionnelles en DM1	12
1.3 Stratégies thérapeutiques en DM1 pour le maintien ou le gain de force musculaire.....	14
1.2.2.3 Réponse à l'exercice aigu	14
1.3.1 Interventions en réadaptation.....	14
1.3.1.1 Stimulation neuromusculaire	15
1.3.1.2 Entraînement en résistance	15
1.3.1.3 Entraînement aérobie	16
1.3.1.4 Activité physique	17
1.3.1.5 Réadaptation	17
1.3.1.6 Programme d'entraînement en groupe.....	18
1.3.1.7 Entraînement d'équilibre	18
1.3.2 Essais pharmacologiques	19
1.4 Problématique	20
1.5 Objectifs et hypothèses	21
Chapitre 2 : Revue de littérature de type scoping review	22
2.1 Résumé.....	23
2.2 Abstract.....	25
2.3 Introduction.....	26
2.4 Methods.....	28
2.4.1 Research question	28
2.4.2 Identifying relevant studies.....	28
2.4.3 Study selection.....	28

2.4.4 Charting the data	29
2.4.5 Collating, summarizing and reporting the results	29
2.5 Results	31
2.5.1 Study characteristics	31
2.5.1.1 Exercise and training protocols.....	32
2.5.1.2 Clinical measurements	32
2.5.1.3 Physiological parameters	33
2.5.2 Outcomes	33
2.5.2.1 Single session exercise.....	33
2.5.2.2 Training programs.....	34
2.5.3 Compliance to intervention.....	35
2.6 Discussion and conclusion.....	43
2.7 List of abbreviations	47
2.8 Appendix 1	48
2.9 References.....	50
Chapitre 3 : Article en préparation.....	55
3.1 Résumé.....	56
3.2 Abstract.....	58
3.3 Introduction.....	59
3.4 Materials and methods	62
3.4.1 Patients	62
3.4.2 Acute eccentric exercise protocol	63
3.4.3 Muscle biopsy	64
3.4.4 Western blots	64
3.4.5 Statistical analysis.....	66
3.5 Results.....	67
3.5.1 Patients.....	67
3.5.2 Exercise induced muscle damage assessment.....	67
3.5.3 Protein synthesis pathway: Akt and mTOR.....	68
3.5.4 Protein degradation pathway: MuRF1 and atrogen-1.....	69
3.6 Discussion	71
3.6.1 Exercise protocol	71
3.6.2 Protein synthesis and degradation pathways.....	71
3.6.3 Study limitations	73
3.6.4 Further investigations.....	73
3.7 Conclusion	74
3.8 List of abbreviations	75
3.9 References.....	76
Chapitre 4 : Discussion et conclusion	80
4.1 Entraînement physique et DM1	80
4.1.1 Réponses musculaires des patients DM1 à l'exercice aigu	80
4.1.2 Réponses musculaires des patients DM1 à l'entraînement.....	82
4.2 Limites des études.....	84
4.2.1 Scoping review.....	84
4.2.2 Effet de l'exercice excentrique aigu sur le muscle squelettique chez les patients DM1	84

4.3 Perspectives.....	85
4.4 Conclusion	87
Références.....	88

Liste des tableaux

Table 2-1 Data extraction chart.....	29
Table 2-2: Summary of measurements, parameters and exercise or training protocols.	36
Table 2-3: Study Characteristics.....	37
Table 2-4: Patient reported outcome assessments tools.....	41
Table 2-5: Clinical measurements standardisation	42
Table 3-1 : Exclusion criteria.....	62
Table 3-2 : Western blot conditions for proteins of interest.	65
Table 3-3 : Patient characteristics.	67

Liste des figures

Figure 1-1 : Distribution du nombre de répétitions CTG en fonction du phénotype.....	2
Figure 1-2 : Principaux mécanismes pathologiques en DM1.....	3
Figure 1-3 : Structure et hiérarchisation des composantes du muscle squelettique.....	8
Figure 1-4 : Cascades des voies de signalisation de synthèse et de dégradation des protéines dans le muscle squelettique.....	9
Figure 1-5 : Étapes de la myogenèse et expression des marqueurs associés.....	11
Figure 2-1: Flow chart results of the systematic literature search	31
Figure 2-2: Mapping of current literature according to their type of measures.....	43
Figure 3-1 : Exercise protocol timeline..	64
Figure 3-2 : Muscle biopsy and exercise timeline.	64
Figure 3-3: Exercise-induced muscle damage assessment..	68
Figure 3-4 : Post-exercise/pre-exercise fold change in expression of synthesis pathway proteins p-Akt/Akt and p-mTOR/mTOR.....	69
Figure 3-5: Post-exercise/pre-exercise fold change in expression of degradation pathway proteins MuRF1 and atrogin-1.....	70

Liste des abréviations

Abréviation	Définition
<i>10mwt</i>	<i>10 meter walk test</i>
<i>1RM</i>	<i>One maximal repetition test</i>
<i>6mwt</i>	<i>6 minute walk test</i>
Akt	Protéine kinase B/ <i>Protein kinase B</i>
ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN/RNA	Acide ribonucléique/ <i>ribonucleic acid</i>
ARNm/mRNA	ARN messenger/ <i>messenger RNA</i>
ATP	Adénosine triphosphate
<i>BBS</i>	<i>Berg balance scale</i>
<i>BCA</i>	<i>Bicinchoninic acid</i>
<i>BSA</i>	<i>Bovine serum albumin</i>
CIUSSS	Centre Intégré Universitaire de Santé et de Services Sociaux
<i>CNF</i>	<i>Centrally nucleated fibers</i>
<i>CoQ10</i>	<i>Coenzyme Q10</i>
<i>CSA</i>	<i>Cross sectionnal area</i>
CTG	Triplet de nucléotide de cytosine, thymine et guanine
DM1	Dystrophie myotonique de type 1/ <i>Myotonic dystrophy type 1</i>
<i>DMPK</i>	Gène <i>Dystrophy Myotonic Protein Kinase</i>
EMG	Électromyographie
<i>FoxO</i>	<i>Forkhead box protein O</i>
<i>GSK3β</i>	<i>Glycogen synthase kinase 3 beta</i>
<i>IGF-1</i>	<i>Insulin-like growth hormone 1</i>
<i>MIRS</i>	<i>Muscle impairment rating scale</i>
<i>MMG</i>	<i>Mecanomyography</i>
<i>MMT</i>	<i>Manual muscle testing</i>
<i>IRM/MRI</i>	Imagerie par résonance magnétique/ <i>Magnetic resonance imaging</i>
<i>mTOR</i>	<i>Mechanistic target of rapamycin</i>
<i>MuRF1</i>	<i>Muscle ring finger protein 1</i>
<i>MVIC</i>	<i>Maximal voluntary isometric contraction</i>
<i>NMES</i>	<i>Neuromuscular electric stimulation</i>
p-Akt	Protéine kinase B Phosphorylée / <i>Phosphorylated protein kinase B</i>
<i>Pax-7</i>	<i>Paired box protein</i>
PCr	Phosphocréatine
PGE2	Prostaglandine E2
<i>PI3K</i>	<i>Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase</i>
<i>p-mTOR</i>	<i>Phosphorylated mechanistic target of rapamycin</i>
<i>p-S6</i>	<i>Phosphorylated S6 ribosomal protein</i>
<i>RCT</i>	<i>Randomized controlled trial</i>
<i>rhIGF-1</i>	<i>Recombinant human insulin-like growth hormone 1</i>
<i>S6</i>	<i>S6 ribosomal protein</i>
<i>SEM</i>	<i>Standard error of the mean</i>
<i>SMEG</i>	<i>Surface electromyography</i>
<i>TUG</i>	<i>Timed up and go</i>

VO ₂ max	Volume maximal d'oxygène consommé
<i>SIX5</i>	Gène <i>SIX Homeobox 5</i>
<i>DMWD</i>	Gène <i>Dystrophia Myotonica, WD Repeat Containing</i>
<i>RSPH6A</i>	Gène <i>Radial spoke head protein 6 homolog A</i>
CUG	Triplet de nucléotide de cytosine, uracile et thymine
<i>CUGBP1</i>	<i>CUG triplet repeat, RNA binding protein 1</i>
<i>MBNL1</i>	<i>Muscle blind-like protein 1</i>
DMIE	Domages musculaires induits par l'exercice
<i>TNF-α</i>	<i>Tumor necrosis factor alpha</i>

Remerciements

Je voudrais d'abord remercier Elise Duchesne, ma directrice de maîtrise, qui m'a initiée au monde de la recherche au cours de mes études en physiothérapie, et qui m'a maintenant permis d'y retourner en m'offrant ce superbe défi qu'a été mon projet de maîtrise. Après avoir terminé mes études en physiothérapie, je me suis dirigée vers une pratique clinique, mais après quelques temps, je sentais le besoin d'avoir des défis supplémentaires. C'est alors qu'Elise m'a proposé un projet de maîtrise. En plus de m'avoir encouragée à entreprendre ce projet, elle m'a toujours épaulée et guidée dans la réalisation de celui-ci. Ses conseils étaient toujours dans le but de me faire apprendre et de favoriser mon autonomie. Je lui en suis très reconnaissante parce que je réalise à quel point j'ai appris au cours de ce projet.

Je voudrais ensuite remercier mes deux co-directeurs, Cynthia Gagnon et Richard Debigaré. Mon projet étant à cheval entre les sciences cliniques et fondamentales, il aurait été très difficile de le compléter sans leur aide et expertises respectives. Je veux aussi remercier toutes les personnes qui ont contribué à mes projets. Annie Plourde pour son aide dans la réalisation du *scoping review*, son hospitalité et ses conseils de « grande-sœur » à propos de la vie comme étudiante graduée. Luc J. Hébert pour ma formation sur l'évaluation de la force musculaire, pour l'expérience d'enseignement à ses côtés et pour ses conseils. Mylène Perron pour sa généreuse participation afin de réaliser toutes les biopsies musculaires sur nos patients. Julie Letourneau et Hélène Simard pour leur aide inestimable dans le recrutement des patients et dans l'organisation et la réalisation de bien des étapes pour le projet d'exercice aigu. Isabelle Côté pour son assistance pour les biopsies musculaires et pour la gestion des données. Cynthia Chassé-Bellavance pour son aide au cours des biopsies musculaires et pendant les protocoles d'exercice excentrique aigu. Marika Morin pour son aide dans la réalisation du *scoping review*. Je veux aussi remercier François Maltais qui m'a permis de faire de nombreuses analyses dans son laboratoire et avec son équipe. Je veux remercier Dany Patoine, Annie Dubé et Sandra Martineau pour leur accueil, leurs conseils, leur aide et tous les fous rires qu'on a eus au laboratoire. Je remercie aussi Catherine Laprise et son équipe qui nous a gracieusement accueillis et nous a permis de faire de nombreuses expériences dans son laboratoire. Je veux remercier Fernanda Ribeiro pour ses conseils et son aide dans des projets parallèles à mon projet de maîtrise.

Il va sans dire que j'ai énormément de gratitude envers mes parents, Claude et Chantal Roussel qui m'encouragent et m'épaulent dans tous mes projets, aussi petits ou grands soient-ils. Leur amour inconditionnel, les belles discussions et les soupers le samedi soir sont toujours des plus réconfortants au travers des défis que j'entreprends. Je veux remercier ma petite sœur adorée Camille Roussel et ma grande amie Anne-Marie Jean qui, à chaque fois que je les vois, ne manquent pas l'occasion de m'encourager et de me faire rire.

C'est avec le cœur rempli d'émotion que je remercie mon merveilleux fiancé Pierre-Alexandre Paquet-Côté, sans qui je ne serais pas là où je suis aujourd'hui. Il est toujours présent pour m'aider, m'encourager et m'offrir son amour et ce même s'il relève lui aussi l'énorme défi des études graduées avec son doctorat en chimie. Nous avons relevé bien des défis ensemble au cours des années et je souhaite de tout mon cœur que nous allons continuer à en relever de nouveaux ensemble pour encore plus longtemps.

Je ne peux pas terminer mes remerciements sans mentionner que la rédaction de ce mémoire a été assez difficile au cours de l'été 2017 parce qu'il m'est impossible de demeurer insensible à la situation mondiale actuelle. Bien que difficile, ce projet m'a pourtant été salvateur au travers des événements et je ressors avec d'autant plus de gratitude d'avoir la chance de pouvoir réaliser ce projet. J'espère un jour pouvoir aider et inspirer d'autres autant que je l'ai été par toutes les personnes que j'ai côtoyées dans ce projet. J'ai grandi dans ce projet et je vous en remercie tous du fond du cœur.

Avant-propos

Ce mémoire est divisé en 4 chapitres : Le premier fait état des connaissances actuelles sur la dystrophie myotonique de type 1 (DM1), la physiologie musculaire et les différentes interventions en réadaptation et pharmacologiques documentés en DM1. Le deuxième chapitre présente un article de type *scoping review*, dont je suis la première auteure, intitulé *What is known about the effects of rehabilitation interventions that aim to reduce skeletal muscle impairments of patients with myotonic dystrophy type 1? A scoping review*. Le troisième chapitre est un article en préparation qui présente les résultats préliminaires obtenus chez 10 participants atteints de DM1 ayant participé à une séance d'exercice excentrique unique. Celui-ci sera soumis lorsque tous les participants (n=20) auront complété le protocole. Je suis aussi première auteure de cet article en préparation qui s'intitule *Effect of acute eccentric exercise on skeletal muscle hypertrophy and atrophy signalling pathways in men with myotonic dystrophy type 1*. Le quatrième et dernier chapitre est constitué d'éléments généraux de discussion, des limites des projets et de la conclusion de ce mémoire.

Au cours de mon projet de maîtrise, j'ai assumé un rôle principal dans les deux projets qui ont mené à des articles. Pour le *scoping review*, j'ai réalisé l'élaboration de la question de recherche, la recherche dans les bases de données, la sélection des articles, l'extraction des données, l'analyse des données et la rédaction de l'article. Dre Elise Duchesne, ma directrice de maîtrise, m'a assistée dans l'élaboration de la question de recherche ainsi que la stratégie de recherche, a participé à la sélection des articles et a corrigé l'article une fois complété. Dre Annie Plourde m'a également assistée dans la conception de la question et la stratégie de recherche. Elle a aussi travaillé sur la correction de l'article. Une étudiante inscrite à la maîtrise ès sciences en physiothérapie de l'UQAC, Mme Marika Morin, a participé à la sélection des articles. Dre Cynthia Gagnon, ma co-directrice, a travaillé à la correction de l'article.

Pour le second article, j'ai travaillé à la conception et la réalisation de toutes les étapes du protocole ainsi qu'à l'analyse des données et à la rédaction de l'article en préparation. Dre Elise Duchesne a aussi travaillé à la conception du protocole, m'a assistée dans plusieurs étapes de la réalisation et a corrigé l'article en préparation. D'autres personnes ont aussi aidé à la conception

du protocole : Dr Luc J. Hébert, Mme Fernanda Ribeiro et Dre Cynthia Gagnon. Dre Mylène Perron a effectué l'ensemble des biopsies musculaires. Mme Julie Letourneau et Mme Hélène Simard ont aidé au recrutement des patients. Mme Isabelle Côté et Mme Cynthia Chassé-Bellavance m'ont assistée pendant les biopsies musculaires. Cynthia Chassé-Bellavance m'a aussi assistée pendant le protocole d'exercice. J'ai pu réaliser l'analyse des biopsies dans le laboratoire de mon co-directeur Dr Richard Debigaré et de Dr François Maltais. J'ai reçu du support pour la conception des expériences d'immunobuvarages de la part de M. Dany Patoine et Dre Annie Dubé.

L'ensemble de ce mémoire a été gracieusement évalué par ma directrice Dre Elise Duchesne et mes deux co-directeurs, Dr Richard Debigaré et Dre Cynthia Gagnon ainsi que Dre Catherine Laprise.

Au cours de mon projet de maîtrise, j'ai aussi travaillé en tant que physiothérapeute à l'évaluation physique de patients atteints de DM1 dans le cadre d'une vaste étude longitudinale multidisciplinaire ayant pour but de documenter avec précision l'évolution physique de cette maladie. Nous avons évalué plus d'une centaine de patients et les résultats permettront de rédiger de nombreux articles, qui pourront d'ailleurs être inclus dans mon projet de doctorat.

Chapitre 1 : Dystrophie myotonique de type 1

1.1 Description de la maladie

1.1.1 Épidémiologie

La dystrophie myotonique de type 1 (DM1), aussi nommée maladie de Steinert, est une maladie héréditaire représentant la myopathie la plus fréquente chez l'adulte.¹ Bien que la prévalence mondiale soit estimée à 1/20 000, celle-ci varie beaucoup d'une région à l'autre¹ : la DM1 étant assez rare en Afrique et dans certaines régions de l'Asie, elle augmente en prévalence dans des populations européennes et atteint son sommet à 1/550 dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean au Québec.² Cette prévalence élevée a été attribuée au triple effet fondateur de la région, et la mutation génétique a pu être retracée chez un couple unique parmi les colons fondateurs du Saguenay–Lac-Saint-Jean.³

1.1.2 Génétique

La DM1 est une maladie autosomale dominante causée par une répétition anormale d'un triplet de nucléotides, cytosine, thymine et guanine (CTG), dans la région 3' non-codante du gène *Dystrophy Myotonic Protein Kinase (DMPK)* situé sur le chromosome 19q.⁴ La découverte de ce gène fautif a été faite en 1992.⁴ Chez les personnes non atteintes, le nombre de répétitions CTG peut varier de 5 à 35 tandis que chez des individus atteints de DM1, il peut varier de 50 à plusieurs milliers. En général, plus le nombre de répétitions CTG est élevé, plus la maladie sera grave et plus les symptômes apparaîtront tôt, mais d'autres facteurs sont aussi impliqués.⁵ La DM1 peut être divisée en cinq phénotypes principaux : congénital, infantile, juvénile, adulte ou classique, et tardif. La Figure 1–1 démontre l'association entre le nombre de répétitions CTG et les différents phénotypes.⁶ Puisque la répétition CTG est instable, celle-ci a tendance à augmenter d'une génération à l'autre, surtout par transmission maternelle, créant un phénomène d'anticipation génétique.⁷ Le nombre de répétitions CTG est aussi hétérogène au sein d'un même individu, ce qui mène au phénomène de mosaïcisme somatique.⁷ À cet effet, des études ont démontré que le nombre de répétitions CTG était plus élevé dans les cellules du cœur⁸ et des muscles squelettiques⁹ en comparaison à d'autres tissus, dont le sang. Il est par contre intéressant

de noter que les muscles squelettiques possèdent généralement le même nombre de répétitions malgré leur emplacement distal ou proximal.¹⁰ Il a aussi été démontré que le nombre de répétitions CTG sanguins augmente souvent avec le temps.¹¹

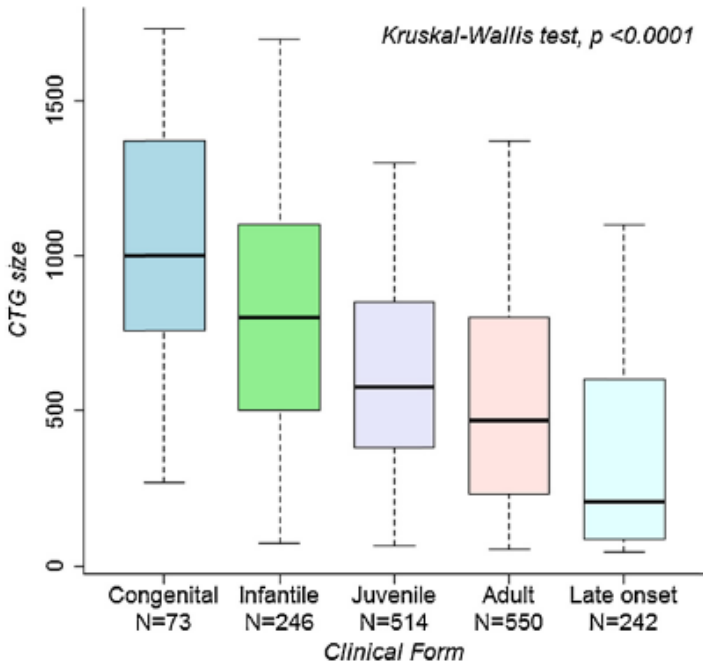


Figure 1-1 : Distribution du nombre de répétitions CTG en fonction du phénotype. Tiré de ⁶.

1.1.3 Pathophysiologie

La physiopathologie de la DM1 est complexe et n'est pas encore entièrement comprise. Néanmoins, trois principaux mécanismes ont été proposés : l'haploinsuffisance, l'altération des gènes avoisinants et l'accumulation de l'ARN messager toxique (Figure 1-2).¹² Ce dernier est actuellement considéré comme étant le principal mécanisme pathologique en DM1.¹²

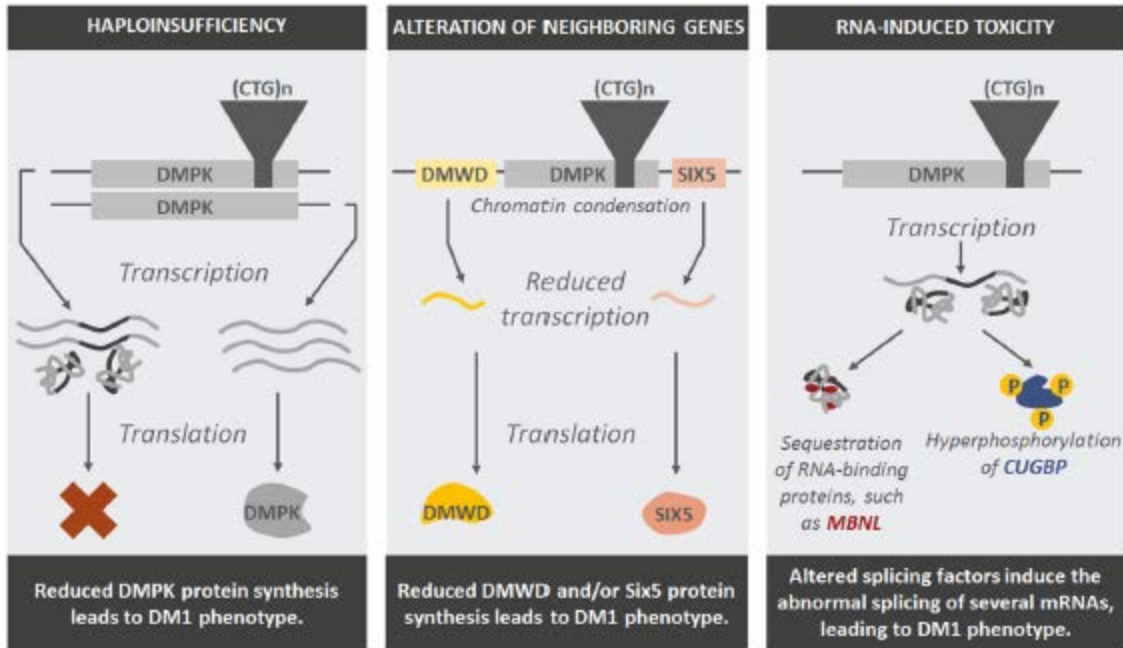


Figure 1-2 : Principaux mécanismes pathologiques en DM1. Tiré de ¹².

Le premier mécanisme proposé est l'haploinsuffisance qui consiste en la diminution de l'expression d'une protéine puisqu'une seule copie du gène est disponible pour la transcription. Dans le cas de la DM1, celle impliquée est la protéine *DMPK*, pour laquelle la fonction biologique n'est pas encore entièrement comprise.^{13, 14} Une étude récente traite de son rôle dans la prévention de l'apoptose.¹³ Une autre étude rapporte que son rôle est essentiel pour l'expression du facteur de transcription myogénine et pour la différenciation des cellules C2C12.¹⁵ Par contre, il faut noter que ce mécanisme d'haploinsuffisance demeure encore mal compris puisque la mutation causant la DM1 se trouve sur la partie non-codante du gène *DMPK*. De plus, des souris *knock-out* pour le gène *DMPK* présentent peu de symptômes de la DM1, suggérant que l'haploinsuffisance n'est pas le mécanisme principal pour la DM1.^{12, 16, 17}

Le second mécanisme proposé provient de l'altération des gènes avoisinant le gène *DMPK*. Les répétitions CTG sur la partie non codante du gène *DMPK* allongent l'ARN non-codant qui y est transcrit, et il est connu que de longs ARN non-codants influencent les gènes avoisinants par des mécanismes épigénétiques.^{18, 19} Dans le cas de la DM1, une altération de l'expression des gènes *SIX5*, *DMWD* et *RSPH6A* a été rapportée.¹⁹⁻²¹ Le rôle de ces gènes demeure encore mal compris tel que démontré par les modèles de souris génétiquement modifiées pour l'expression de ces

gènes qui ne présentent qu'une portion des symptômes normalement observés chez les individus atteints de DM1.^{12, 22, 23}

Finalement, l'accumulation de l'ARN messager (ARMm) toxique est le dernier mécanisme proposé et actuellement, correspond le mieux à la présentation clinique de la DM1.^{12, 24} Selon ce modèle, la transcription des répétitions CTG crée un long segment d'ARNm (répétitions CUG) qui s'avère toxique pour les cellules.^{25, 26} En effet, en raison de sa longueur, ce segment d'ARNm, qui se stabilise en forme de pince à cheveux (*hairpin formation*), ne se dégrade pas adéquatement et s'accumule dans les cellules.²⁴ L'accumulation d'ARNm toxique mène à la dérégulation de deux protéines de liaison à l'ARN : *CUG triplet repeat, RNA binding protein 1* (CUGBP1) et *Muscle blind-like protein 1* (MBNL1).^{24, 26} Pendant que la protéine MBNL1 est retenue par les segments d'ARN mutant, la protéine CUGBP1 est surexprimée sous deux formes : phosphorylée et non-phosphorylée.^{12, 24} MBNL1 et la forme phosphorylée de CUGBP1 jouent toutes deux un rôle dans l'épissage de l'ARN tandis que la forme non-phosphorylée de CUGBP1 diminue la synthèse des protéines.²⁴ Bien que la compréhension des impacts associés à la production de l'ARN mutant soit incomplète, les modèles de souris transgéniques reproduisant ce mécanisme sont ceux qui présentent le phénotype le plus semblable à celui des humains atteints de DM1, confirmant le rôle majeur de l'ARN toxique dans la pathogénèse.^{12, 24}

1.1.4 Signes et symptômes

Bien que dans tous les cas la DM1 soit une maladie multisystémique, la présentation des symptômes et la sévérité de ceux-ci varient grandement d'un phénotype à l'autre et même à l'intérieur d'un même phénotype.⁶ Dans la forme tardive, les manifestations cliniques rapportées peuvent se limiter à des cataractes et la perte de cheveux²⁷ alors que dans la forme congénitale, certains individus atteints ne survivent pas au-delà de la phase néonatale.²⁸ Puisque le phénotype adulte est celui étudié dans le cadre de cet ouvrage, la description clinique qui suit sera axée sur cette forme. Chez le phénotype adulte (âge d'apparition entre 20 et 40 ans)⁶, la DM1 atteint de façon progressive de nombreux systèmes tels que le système nerveux, cardiaque, digestif, endocrinien, respiratoire et musculaire.²⁹ Par exemple, les atteintes neurologiques se traduisent chez les patients par de la somnolence, des troubles cognitifs et de l'apathie.²⁹ Les atteintes cardiaques de type troubles du rythme sont fréquentes, et, peuvent nécessiter la pose d'un

stimulateur cardiaque.²⁹ Du point de vue endocrinien, les individus atteints de DM1 présentent presque tous de la résistance à l'insuline.²⁹ Ensuite, le muscle squelettique est particulièrement affecté^{29, 30}; une étude par devis transversal rapporte que les patients perdent annuellement de 1 à 3 % de leur force musculaire maximale.³¹ Une autre étude, de type prospective sur 5 ans, rapporte des pertes annuelles de force de l'ordre de 6 à 18%.³² Par contre, dans cette étude, les évaluations de force musculaire ont été faites par bilan musculaire quantifié de type *break test*, une méthode qui manque de fiabilité.^{33, 34} Les personnes atteintes présentent aussi de la myotonie, et de l'atrophie musculaire.²⁴ De façon générale, les individus atteints de DM1 présentent un patron de progression de perte de force musculaire maximale de distal vers proximal.³¹ Une étude récente démontre qu'en moyenne, les personnes atteintes du phénotype adulte ont une force musculaire grandement réduite: 63% pour les extenseurs du genou et 54% pour les fléchisseurs dorsaux de la cheville par rapport à leur force prédite.³⁵ Dans le phénotype tardif, le ratio par rapport à la force prédite est de 79 et 88% respectivement.³⁵ Ces différences de perte de force illustrent bien l'importance de garder les phénotypes séparés lors d'études concernant le muscle squelettique.³⁵ Cette description des manifestations de la forme adulte demeure générale et la présentation de la DM1 est très hétérogène, même à l'intérieur d'un seul phénotype. Par exemple, des différences ont été rapportées entre les manifestations cliniques chez les hommes et chez les femmes.³⁶ Les hommes auraient plus de faiblesses musculaires et de myotonie, ainsi que de complications cardiaques.³⁶ Celles-ci, auraient plus de problèmes de digestion, des cataractes, de l'incontinence et de l'obésité que les femmes.³⁶ Puisque la DM1 a un caractère aussi hétérogène, il demeure difficile d'établir des pronostics précis, mais la même étude comparant l'effet du sexe a démontré un taux de mortalité plus élevé chez les hommes.³⁶

1.1.5 Limitations et restrictions

Bien que la DM1 soit considérée comme une maladie à progression lente, la perte de force musculaire annuelle subie par les personnes atteintes peut avoir un impact significatif sur leur vie. La force des extenseurs du genou et la vitesse de réalisation des transferts et déplacements ont été fortement corrélées dans une étude.³⁷ L'impact fonctionnel était d'autant plus marqué chez les individus les plus faibles.³⁷ Une étude subséquente a démontré que la vitesse de marche et la force des fléchisseurs dorsaux de la cheville étaient de forts prédicteurs de la fréquence des chutes chez les personnes atteintes de DM1.³⁸ De plus, cette perte de force peut expliquer

certaines limitations d'activités et restrictions de participation vécues par les personnes atteintes. En effet, une étude³⁹ a démontré que plus de 63 % des personnes atteintes de DM1 nécessitent de l'aide pour les travaux lourds dans la maison, 43,5 % pour les travaux ménagers et 27,5 % pour la préparation des repas. Plus de 50 % des personnes avec un phénotype adulte présentent des diminutions de participation à un emploi rémunéré, ce qui entraîne un taux d'insatisfaction par rapport à leur participation sociale très élevée chez ceux-ci.³⁹ Il a aussi été démontré que près de 38 % d'entre eux ont de la difficulté à participer à des activités physiques afin de maintenir une bonne forme physique.³⁹ Une autre étude⁴⁰ a démontré que la force musculaire maximale des membres inférieurs est un facteur explicatif majeur de plusieurs de ces problématiques dans les domaines de la mobilité, l'entretien domiciliaire, les loisirs et le travail. L'ensemble de ces atteintes font en sorte qu'il est recommandé d'avoir des soins de nature holistique impliquant activement la famille, les cliniciens et la communauté dans l'organisation pour une meilleure qualité de vie des personnes atteintes.⁴¹

1.2 Muscle squelettique et DM1

1.2.1 Muscle squelettique chez les personnes non atteintes

Afin de bien saisir les atteintes musculaires en DM1, une bonne compréhension de la fonction des muscles squelettiques chez les personnes non atteintes est nécessaire.

1.2.1.1 Architecture

De façon générale, le ventre du muscle est attaché à ses extrémités à des tendons qui le relient à l'os. Par rapport à l'architecture du muscle, il est organisé en faisceaux musculaires, qui se divisent en fibres musculaires, aussi appelées cellules musculaires. Le muscle contient aussi du tissu conjonctif, des vaisseaux sanguins, des fibres nerveuses et des cellules résidentes telles que des fibroblastes, des adipocytes et des leucocytes. Au pourtour des fibres musculaires, soit entre la lame basale et la membrane cellulaire, se trouvent un type de cellules souches musculaires nommées cellules satellites.^{42, 43} Il est important de distinguer les cellules satellites des noyaux retrouvés en périphérie de la fibre musculaire, puisqu'ils jouent des rôles différents. Les noyaux périphériques sont impliqués dans la synthèse protéique et les processus de dégradation

contrairement aux cellules satellites qui n’y participent pas. De plus, les noyaux périphériques sont post-mitotiques et ne peuvent donc pas participer au développement et à la réparation musculaire par le biais du processus de myogenèse.^{42, 43} Chaque fibre musculaire se divise en myofibrilles, lesquelles sont constituées d’une succession de plusieurs sarcomères organisés en série. Un sarcomère est l’élément contractile du muscle et est, entre autres, composé des protéines contractiles nommées filaments d’actine et de myosine (Figure 1–3). D’autres protéines composent le sarcomère, dont les filaments intermédiaires et ultra-fins, lesquels jouent un rôle structurel. Par exemple, l’alpha-actinine qui constitue la ligne Z, la structure qui unit les sarcomères, est particulièrement vulnérable aux dommages excentriques.

Il existe un continuum de types de fibres musculaires dont les trois principaux sont : type I (lentes et oxydatives), type IIa (rapides, oxydatives et glycolytiques) et type IIb (très rapides et glycolytiques). La proportion des types de fibres varie entre les individus et entre les muscles, selon leur fonction. Par exemple, le muscle soléaire, un muscle postural, présente davantage de fibres de type I que les gastrocnémiens qui servent principalement à la locomotion.⁴⁴

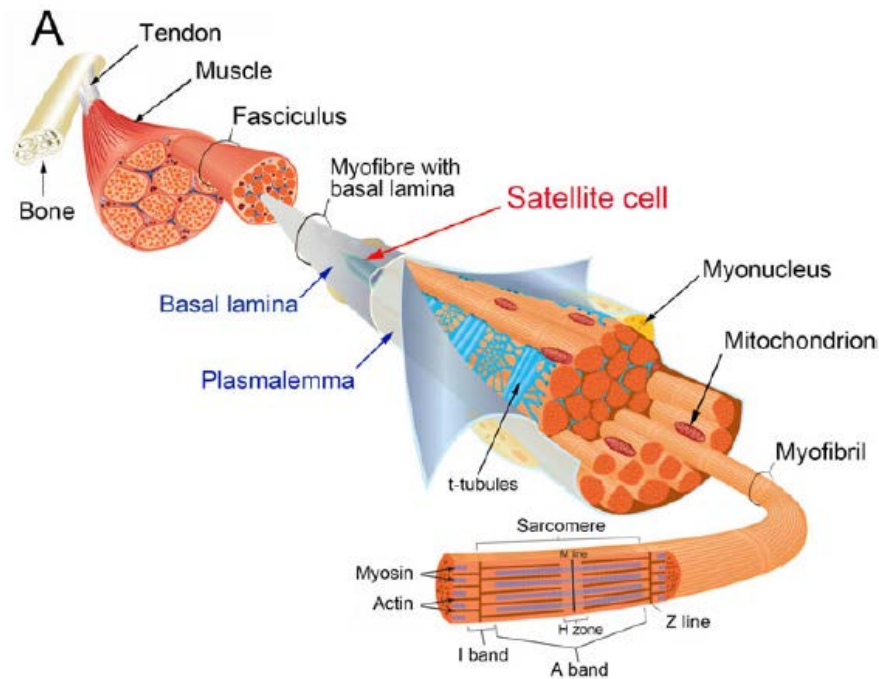


Figure 1-3 : Structure et hiérarchisation des composantes du muscle squelettique. Tiré de ⁴².

1.2.1.2 Hypertrophie et atrophie musculaire (équilibre synthèse/dégradation des protéines)

Chez les personnes non atteintes, le muscle squelettique est en renouvellement constant de ses tissus, ce qui implique une activité continue des systèmes de synthèse et de dégradation des protéines. Lorsque ces deux systèmes sont à l'équilibre, le volume musculaire demeure stable. Un déséquilibre en faveur de la synthèse des protéines entraîne l'hypertrophie musculaire, alors qu'un déséquilibre en faveur de la dégradation entraîne l'atrophie musculaire. Les voies de signalisation impliquées dans la synthèse et la dégradation des protéines musculaires sont intimement liées (Figure 1–4). De façon succincte, lorsque le récepteur à *l'Insuline-like growth factor-1* (IGF1) est activé, celui-ci phosphoryle la protéine Akt (activation de Akt), laquelle jouera deux rôles : phosphoryler mTOR (activation) et phosphoryler FoxO-1,3 (inhibition).⁴⁵ Ensuite, mTOR ira à son tour phosphoryler P70S6k (activation) pour stimuler la synthèse des protéines. Par contre, si FoxO-1,3 n'est pas inhibée par AKT, celle-ci stimule la production d'atrogin-1 et de MuRF1, deux acteurs impliqués dans la dégradation des protéines par le système ubiquitine-protéasome.⁴⁵ Plusieurs facteurs peuvent influencer ces cascades de signalisation; par exemple, un entraînement en force⁴⁶ ou certains apports alimentaires⁴⁷ stimuleront la synthèse des protéines, alors que la sédentarité ou certains problèmes de santé favoriseront la dégradation des protéines.⁴⁸

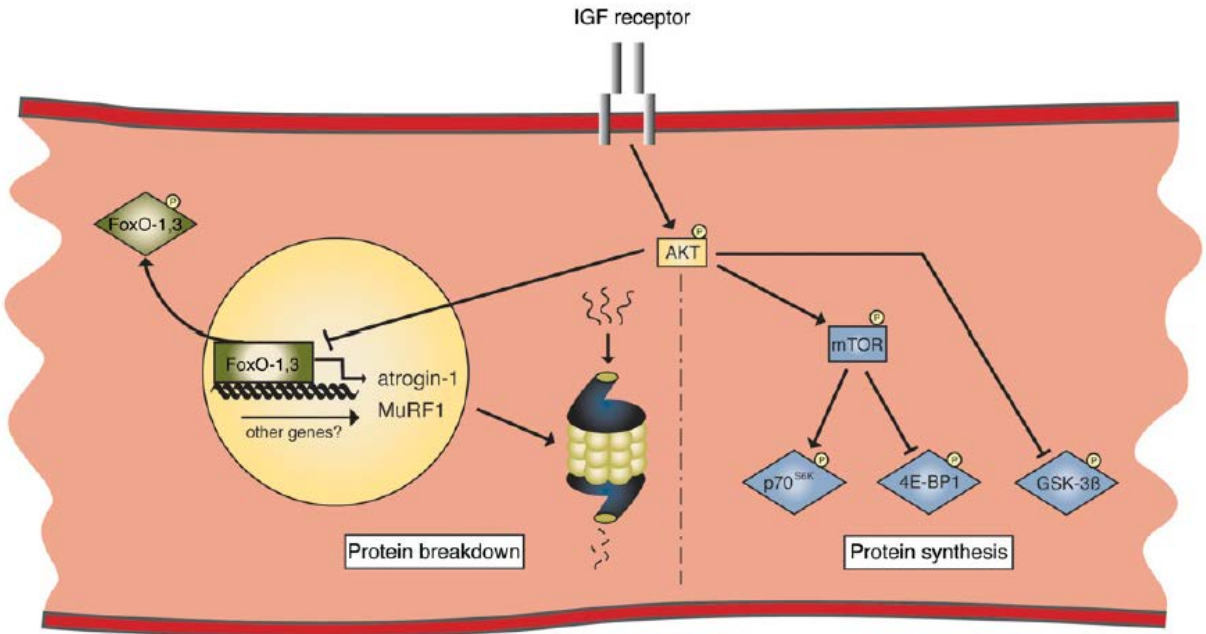


Figure 1-4 : Cascades des voies de signalisation de synthèse et de dégradation des protéines dans le muscle squelettique. Tiré de ⁴⁵.

1.2.1.3 Réparation musculaire

Le muscle squelettique est un tissu qui présente une très grande plasticité, qui s'adapte facilement à son environnement, et qui possède la capacité de se réparer lorsque survient une blessure. Le muscle squelettique peut être blessé par différents mécanismes tels les dommages musculaires induits par l'exercice, les contusions ou l'ischémie-reperfusion pour n'en nommer que quelques-uns. Différents modèles animaux ont été élaborés afin de mimer les blessures musculaires. Par exemple, des modèles de suspension et de remise en charge miment une situation d'hypogravité ou d'alitement prolongé suivi d'un retour à des activités régulières.⁴⁹ Il existe aussi des modèles de blessure par injection d'un agent myotoxique, tel que la bupivacaïne, ou encore des blessures induites par écrasement ou congélation.⁵⁰ Finalement, des dommages musculaires induits par l'exercice (DMIE) se produisent lorsque des contractions musculaires excentriques créent des dommages aux filaments intermédiaires du sarcomère, perturbant ainsi la structure du sarcomère et entraînant des dommages au réticulum sarcoplasmique.⁵¹ Ces bris dans le réticulum sarcoplasmique mènent à une libération du calcium,⁵¹ lequel active les cascades de dégradation protéique dépendantes du calcium, dont celle de la calpaïne.⁵¹ Ces dommages au tissu musculaire auront également comme impact d'activer des cellules résidentes du muscle

squelettique, dont les mastocytes, ce qui déclenchera le grand processus de réparation musculaire. Ce processus implique une phase inflammatoire, la résolution de l'inflammation et la réparation musculaire. Dans le cadre de ce mémoire, l'attention sera mise sur les blessures musculaires induites par l'exercice puisque ce modèle a été utilisé dans le projet présenté au chapitre 3.

La phase inflammatoire, est la première étape du processus de réparation musculaire post-DMIE. Il est important de noter que ce type de dommage induit une réponse immunitaire de type stérile, c'est-à-dire qu'elle n'implique pas d'agents infectieux. Suite à leur activation, les mastocytes résidents dans le muscle libèreront leurs granules afin de déclencher la réponse inflammatoire.⁵² Différentes réponses ont été observées dans la littérature par rapport à l'étape subséquente: certaines études rapportent une infiltration de neutrophiles^{51, 53-55} alors que d'autres rapportent une absence d'infiltration des neutrophiles.^{56, 57} Ce type cellulaire présente un grand pouvoir phagocytaire et a pour rôle de nettoyer les débris des protéines structurelles brisées et des cellules nécrosées par le DMIE. Les monocytes sanguins sont prochaines cellules immunitaires à infiltrer le muscle et deviennent alors des macrophages.⁵³ Ce type cellulaire, qui est reconnu à ce moment comme étant pro-inflammatoire et pour jouer un rôle phagocytaire sont nommés macrophages M1. Les macrophages ont cependant la capacité de changer de phénotype environ 24h post-DMIE suite à la phagocytose de neutrophiles apoptotiques⁵⁸ pour adopter un profil M2, lequel est largement impliqué dans la résolution de l'inflammation et dans la stimulation de la myogenèse.⁵⁵ Habituellement, après environ trois jours, la phase inflammatoire se résout activement par une cascade coordonnée de médiateurs orchestrés par les cellules immunitaires présentes pour faire place à la réparation musculaire.⁵⁵

La myogenèse est observée lors de deux circonstances, soit pendant le développement musculaire ou pendant la réparation musculaire.⁵⁹ La première étape du processus myogénique est l'activation des cellules satellites via la libération de médiateurs par certaines cellules résidentes dont les macrophages et les mastocytes.^{52, 60} Les cellules satellites activées vont se différencier en myoblastes, proliférer, fusionner en myotubes, et maturer en fibre musculaire (Figure 1–5). Il est intéressant de noter que chez des personnes non atteintes, environ 20 % des cellules satellites issues de la prolifération retourneront à l'état de quiescence afin de conserver un bassin suffisant pour les besoins futurs.⁵⁹ La poursuite des autres cellules satellites dans la

voie de la myogenèse mène, suite à l'étape de fusion des myotubes, à l'ajout de nouveaux noyaux à la fibre musculaire. Ceux-ci, d'abord localisés en position centrale lors du processus myogénique puis en périphérie chez la fibre mature, participent activement à la synthèse des protéines telle que décrite précédemment. Chez les personnes non atteintes, la présence de noyaux centraux constitue donc un indicateur de réparation musculaire. Par contre, dans certaines maladies dégénératives, telles que la dystrophie musculaire de Duchenne et la DM1, ce même indice perçu positivement chez des personnes non atteintes est actuellement considéré par la communauté scientifique comme un indice de dommage musculaire.

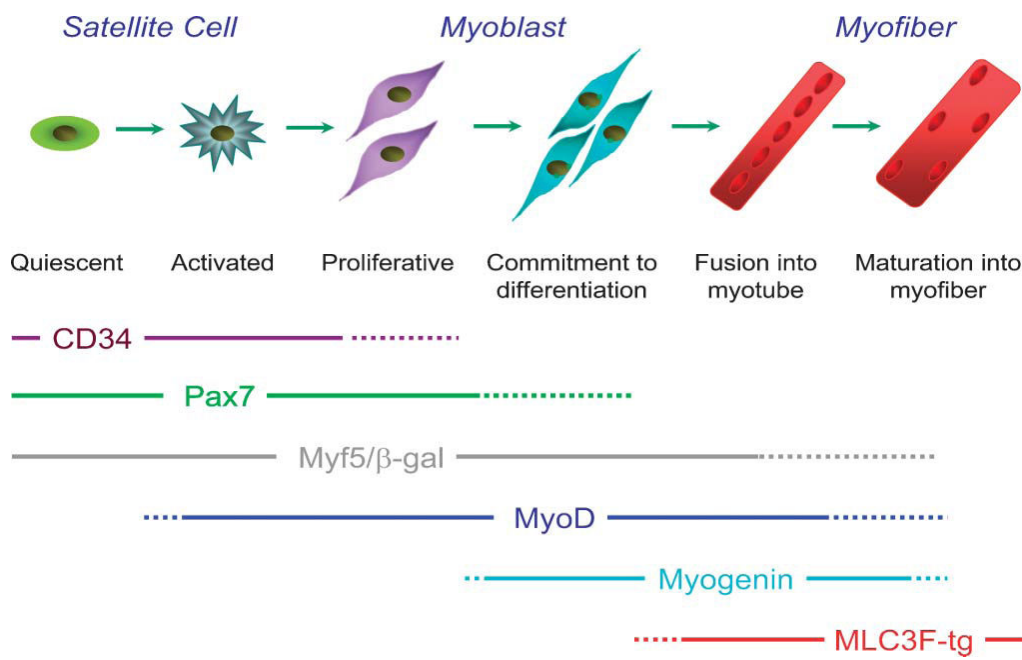


Figure 1-5 : Étapes de la myogenèse et expression des marqueurs associés. Tiré de ⁵⁹.

1.2.2 Muscle squelettique chez les personnes atteintes de DM1

1.2.2.1 Atteintes structurelles en DM1

Les muscles squelettiques sont particulièrement affectés chez les individus atteints de DM1. Ceux-ci présentent, entre autres, une atrophie musculaire, qui est caractéristique de la maladie. L'étude du muscle DM1 par biopsie musculaire a permis d'observer une hétérogénéité de la surface de section transversale des fibres et une atrophie affectant préférentiellement les fibres de type 1.⁶¹ Une étude menée sur cinq personnes atteintes a, quant à elle, rapporté une diminution

de la force contractile des fibres musculaires individuelles en comparaison à des personnes non atteintes, suggérant que la capacité contractile des myofibrilles est diminuée chez les DM1.⁶² On dénote aussi une augmentation de l'infiltration graisseuse, la présence de fibrose et des anomalies de type œdème chez certains individus pour lesquels la maladie est plus avancée.^{61, 63} Il est à noter que les études portant sur les atteintes structurales du muscle squelettique en DM1 sont peu nombreuses et que davantage d'études permettraient une meilleure compréhension du sujet.

1.2.2.2 Atteintes fonctionnelles en DM1

Il n'est pas encore clair si l'atrophie musculaire observée en DM1 est causée par une diminution de la synthèse des protéines, une augmentation de la dégradation des protéines ou un mélange des deux.⁶⁴⁻⁶⁸ Il est toutefois connu que les individus atteints de DM1 présentent une résistance à l'insuline pouvant interférer avec la voie de signalisation IGF-1/PI3K/Akt.^{12, 68} Une diminution de l'expression d'IGF-1 chez les personnes atteintes de DM1 a également été rapportée.⁶⁹ De plus, une inhibition de l'activité de mTOR a été observée dans les muscles squelettiques de personnes atteintes de DM1.^{70, 71} En ce qui a trait à la dégradation des protéines, une étude a démontré une augmentation de l'activité du système ubiquitine-protéasome chez des souris transgéniques exprimant un nombre anormal de répétitions CTG.⁷² Donc, bien que l'ensemble des mécanismes ne soient pas encore compris, il existe clairement des altérations dans l'équilibre entre la synthèse et la dégradation des protéines dans le muscle squelettique chez les individus atteints de DM1. Ces notions sont importantes à comprendre pour la prescription de l'activité physique en DM1 puisque l'hypertrophie musculaire dépend de ces mécanismes. S'il est possible de stimuler l'hypertrophie musculaire chez les personnes atteintes de DM1, il peut alors être possible de freiner ou renverser les atteintes musculaires de la maladie.

En ce qui concerne la capacité myogénique, des études ont rapporté une augmentation de la proportion de noyaux centraux dans les fibres musculaires d'individus atteints de DM1, laquelle a été interprétée comme un signe de réparation perpétuelle et de surutilisation de la capacité myogénique.^{12, 61, 67, 73} En plus d'être surutilisée, il a été démontré que la capacité myogénique des cellules satellites est diminuée en raison de l'accumulation d'ARNm toxique.^{12, 74-78} En effet, ces études rapportent une diminution de la capacité proliférative,^{75, 76} une inhibition de la

différenciation,^{74, 76, 78} ainsi que des retards de fusion^{74, 76} et de maturation.^{74, 76, 77} Les muscles squelettiques chez les DM1 s'appuient donc sur un système déficient de réparation musculaire et d'augmentation du nombre de noyaux servant à la synthèse protéique. Malgré ces atteintes, il a été démontré que l'exercice est sécuritaire chez cette population.⁷⁹

Tel que mentionné précédemment, le système immunitaire joue un rôle important dans la régulation de la réparation musculaire. Une activation adéquate de la réaction immunitaire post-blessure est cruciale puisqu'une sous-activation mène à une réparation déficiente des tissus et qu'une activation chronique ne permet pas l'installation des phases de réparation et de remodelage des tissus. L'inflammation chronique est d'ailleurs liée à une perte de masse musculaire.⁸⁰ En DM1, il a été démontré que les individus atteints présentent un niveau d'expression élevé des marqueurs pro-inflammatoires *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α)^{81, 82}, interleukine 1- β ⁸³ et prostaglandine E2 (PGE2).⁸⁴ L'expression élevée du TNF- α est démontrée pour être liée à des troubles inflammatoires chroniques systémiques et locaux ainsi qu'à certaines maladies auto-immunes.⁸⁵ Au niveau musculaire, le TNF- α est connu pour activer des cytokines cataboliques et pour inhiber le potentiel de régénération des cellules satellites.⁸⁰ La PGE2 a principalement des effets locaux dans divers tissus.⁸⁶ Chez les DM1, il a été démontré qu'une expression élevée de la PGE2 bloque la différenciation cellulaire pendant la myogenèse.⁸⁴

1.3 Stratégies thérapeutiques en DM1 pour le maintien ou le gain de force musculaire

Puisque la DM1 est une maladie incurable, il devient primordial de développer des traitements visant à minimiser les déficiences vécues par les personnes atteintes. Pour contrer la faiblesse et l'atrophie musculaires, certaines interventions cliniques utilisées en réadaptation, telles que le renforcement musculaire, semblent prometteuses, mais leur effet exact ainsi que les paramètres optimaux à utiliser par les professionnels de la santé demeurent inconnus. De plus, depuis quelques années, de nouvelles interventions pharmacologiques sont aussi en développement afin de contrer les atteintes musculaires.

1.2.2.3 Réponse à l'exercice aigu

Des études utilisent une seule séance d'exercice comme modèle pour examiner l'impact de celle-ci sur certaines caractéristiques physiologiques et fonctionnelles du muscle squelettique. Bien qu'il ne s'agisse pas d'une intervention en réadaptation, les réponses du muscle squelettique à un stimulus aigu tel que l'exercice permet de mieux comprendre les adaptations subies par le muscle lorsque le stimulus est répété, tel qu'observé dans un programme d'entraînement.

Selon ce modèle, des études menées sur la population DM1 ont démontré que, lorsque comparé à des individus non atteints, une séance d'exercice unique provoque une baisse plus rapide des métabolites énergétiques (ATP et phosphocréatine).⁸⁷⁻⁸⁹ Alors que ceci suggère une diminution de la capacité énergétique chez les individus atteints de DM1, des études ont rapporté que ceux-ci pouvaient soutenir une contraction à 50 % de leur force maximale plus longtemps que des individus non atteints⁹⁰ et qu'ils pouvaient maintenir des contractions rythmiques de 6 secondes à 50 % de leur force maximale aussi longtemps que des individus non atteints.⁹¹

1.3.1 Interventions en réadaptation

Cette section vise à décrire la littérature scientifique portant sur les types d'interventions en réadaptation qui sont actuellement utilisées en DM1 ou en développement. Elles impliquent les interventions pouvant être réalisées dans un cadre de réadaptation et excluent les interventions

pharmacologiques ou chirurgicales. Il est à noter que cette section permet un survol de la littérature actuelle, les études étant analysées en profondeur dans l'article présenté au chapitre 2.

1.3.1.1 Stimulation neuromusculaire

Deux études ont évalué l'effet de la stimulation neuromusculaire sur les muscles squelettiques d'individus atteints de DM1. La stimulation neuromusculaire repose sur l'application d'impulsions électriques transcutanées destinées à stimuler la contraction musculaire. Chsari *et al.* ont évalué l'effet d'une stimulation neuromusculaire sur le muscle tibial antérieur à raison de deux fois par jour⁹² alors que Cuida *et al.* ont utilisé la stimulation neuromusculaire en combinaison avec un entraînement sur ergocycle deux fois par semaine.⁹³ Dans les deux cas, les patients atteints de DM1 ont présenté des améliorations fonctionnelles telles qu'une augmentation de la vitesse de marche et des gains de leur force musculaire maximale.^{92, 93} Il faut par contre noter que les évaluations de force ont été effectuées avec le bilan musculaire manuel, un outil de mesure qui présente des limites dans ses qualités métrologiques, dont la fidélité.⁹⁴ Bien que d'autres études sur le sujet soient nécessaires, les stimulations neuromusculaires pourraient présenter un complément de traitement intéressant pour contrer les déficiences musculaires observées chez les patients atteints de DM1.

1.3.1.2 Entraînement en résistance

Chez les individus non atteints, il est connu qu'un entraînement en résistance provoque plusieurs bénéfices pour le muscle squelettique. Certains d'entre eux peuvent être mesurés cliniquement tels que l'augmentation de la force musculaire maximale. L'augmentation de la force maximale résulte de deux mécanismes principaux : 1) un meilleur recrutement des unités motrices, qui explique les gains initiaux et qui caractérise l'apprentissage moteur, et 2) l'hypertrophie musculaire.⁹⁵ Brièvement, l'hypertrophie musculaire est directement liée à la croissance des fibres musculaires, laquelle permet au muscle entier de déployer plus de force.⁹⁵ Ce phénomène est accompagné par le renforcement des tissus conjonctifs présents dans le muscle afin de pouvoir soutenir des charges plus lourdes. Aussi, le muscle squelettique subit des changements métaboliques, tels qu'une augmentation des réserves des métabolites bioénergétiques (ATP et

phosphocréatine [PCr]) et une augmentation des enzymes de la glycolyse et de la glycolyse anaérobie.⁹⁵

Pour une population dont la faiblesse musculaire diminue la fonction, il est attendu que des gains en force maximale aident grandement à améliorer la capacité fonctionnelle. Étrangement, très peu d'études se sont penchées sur l'effet d'un entraînement en force chez des individus atteints de DM1. Deux études ont porté sur l'entraînement en force des membres supérieurs,^{96, 97} trois études sur les membres inférieurs^{30, 98, 99} et une étude sur les muscles buccaux.¹⁰⁰ Les programmes de renforcement incluaient différentes modalités selon le groupe musculaire visé, telles que l'utilisation de poids et haltères, de plasticine ou des appareils plus spécialisés. La durée des programmes variait entre 12 et 24 semaines. Dans l'ensemble, les résultats obtenus aux tests fonctionnels sont mitigés, certains rapportent des gains alors que d'autres n'ont observé aucun effet.^{30, 96-100} La même tendance est observée pour les résultats portant sur les gains de force musculaire; certains individus ou groupes musculaires présentent des gains en force maximale alors que d'autres non.^{30, 96-100} Une seule étude parmi ces six s'est intéressée aux adaptations musculaires induites par l'entraînement afin de déterminer si les gains de force étaient dus à la croissance ou aux adaptations neurologiques.³⁰ Dans cette étude, Tollbäck *et al.* ne rapportent aucun changement dans le volume musculaire total, mais observent une tendance vers l'augmentation de la surface de section des fibres musculaires de type I.³⁰ Ces résultats suggèrent que l'hypertrophie musculaire pourrait être possible chez des individus atteints de DM1, mais une seule étude avec seulement neuf personnes et présentant des résultats non-significatifs n'est pas suffisante pour mener à des conclusions définitives.³⁰

1.3.1.3 Entraînement aérobie

Deux études se sont intéressées à l'effet de 12 semaines d'entraînement aérobie sur ergocycle, à 70-80 % de la fréquence cardiaque maximale chez des individus atteints de DM1.^{101, 102} Dans la première étude, Orngreen *et al.* rapportent une augmentation du VO₂ max et de la tolérance à l'effort ainsi qu'une augmentation de la surface de section des fibres musculaires.¹⁰¹ La seconde, une étude de cas réalisée par Trenell *et al.*,¹⁰² rapporte changement de la concentration des métabolites énergétiques et du pH intramusculaire vers les valeurs normales ainsi qu'une augmentation du volume musculaire total post-entraînement.¹⁰²

1.3.1.4 Activité physique

Une étude s'est intéressée à l'effet de l'activité physique régulière chez des individus atteints de DM1.¹⁰³ Les auteurs ont évalué la force musculaire chez cent cinquante individus chez qui le niveau d'activité physique a été déterminé par questionnaire.¹⁰³ Ces mêmes mesures ont été répétées un an plus tard. Les auteurs ont démontré une force musculaire des extenseurs du genou, des fléchisseurs du coude et des muscles de préhension supérieures chez les individus pratiquant de l'exercice physique sur une base régulière en comparaison aux personnes sédentaires.¹⁰³ Dans les mesures répétées, les individus qui ont intégré l'activité physique dans leur quotidien pendant la période de l'étude ont présenté des augmentations de force musculaire maximale alors que la force a diminué chez ceux qui sont devenus sédentaires.¹⁰³ Cette étude démontre l'effet positif de l'activité physique régulière chez cette population. Par contre, puisqu'elle utilise une méthodologie rétrospective et que tous les type d'activité physique sont confondus, elle ne permet pas de déterminer quel type et quel dosage d'activité physique est nécessaire pour observer ces bienfaits.

1.3.1.5 Réadaptation

Deux études se sont intéressées à l'effet d'un programme de réadaptation chez les patients atteints de DM1. La première, réalisée par Conraads *et al.*, est une étude de cas portant sur la réadaptation post transplantation cardiaque. Le patient étudié a reçu plusieurs périodes de réadaptation multidisciplinaire (incluant des exercices de renforcement des membres et des muscles respiratoires) après sa chirurgie et celles-ci ont induit des bénéfices tels que l'augmentation de la force musculaire aux membres inférieurs et une meilleure tolérance à l'effort.¹⁰⁴ Au moment de la publication de cet article, le sujet suivait encore un programme de réadaptation régulier en raison de sa difficulté à maintenir ses gains fonctionnels par lui-même.¹⁰⁴ Le second article, par Missaoui *et al.*, a analysé de façon rétrospective les dossiers de vingt patients DM1 ayant fréquenté un centre de réadaptation.¹⁰⁵ Ceux-ci ont participé à un programme de 15 séances de réadaptation multidisciplinaire (incluant de la physiothérapie et de l'ergothérapie) sur une période de 6 semaines. Les interventions reçues incluaient du renforcement musculaire, des étirements, de l'entraînement à l'équilibre et en endurance. En général, ces patients ont démontré une amélioration dans leurs résultats aux tests fonctionnels et

des augmentations de leur force maximale (de 17 à 34 %) aux fléchisseurs du genou et aux extenseurs du genou le moins fort à l'évaluation initiale.¹⁰⁵ Ces deux études soutiennent le bienfait d'un suivi en réadaptation pour les patients DM1.

1.3.1.6 Programme d'entraînement en groupe

Kierkegaard *et al.* se sont intéressés à la faisabilité et aux effets d'un programme d'entraînement varié en groupe chez des personnes atteintes de DM1.¹⁰⁶ Celui-ci incluait des exercices de renforcement, d'aérobie, d'équilibre, des étirements et de la relaxation et s'est déroulé sur 14 semaines. Bien que ce programme d'entraînement ait été démontré comme étant faisable chez cette population et apprécié par celle-ci, aucun gain fonctionnel ni gain de force significatifs n'ont été rapportés en moyenne chez ceux-ci.¹⁰⁶ Par contre, il a été démontré que pratiquement tous les patients qui ont amélioré de façon significative dans leur test de 6 minutes de marche avaient participé à plus de 75 % des séances de groupe. Les auteurs proposent donc que les effets d'un entraînement seraient dose-dépendant chez les DM1 et que l'adhérence au traitement serait un facteur clé dans la réussite de celui-ci. Puisque apprécié, un tel programme d'entraînement pourrait éventuellement représenter une bonne alternative à la prise en charge en réadaptation. Toutefois, davantage d'études sont nécessaires afin de déterminer le type d'entraînement et le dosage adéquat.

1.3.1.7 Entraînement d'équilibre

Hammarén *et al.* se sont intéressés à l'effet d'un programme d'entraînement de l'équilibre (exercices en positions instables, transferts et déplacements) visant à diminuer les chutes chez des individus atteints de DM1.¹⁰⁷ Suite à ce programme, une augmentation de la force des extenseurs du genou a été mesurée chez certains patients, alors qu'une diminution de la force des fléchisseurs dorsaux des chevilles a été mesurée chez plusieurs d'entre eux.¹⁰⁷ Les chercheurs ont posé l'hypothèse que leur programme d'entraînement a peut-être été trop exigeant pour le groupe musculaire des fléchisseurs dorsaux, causant ainsi une perte de force chez une bonne partie de leurs participants. Il est à noter qu'ils ont utilisé une méthode de bilan musculaire quantifié de type *break test*, qui peut induire des erreurs de mesure.^{33, 34} En ce qui concerne les tests fonctionnels, les résultats rapportés sont hétérogènes : certains démontrent des améliorations

alors que d'autres non. Par rapport à l'augmentation du temps nécessaire à la réalisation du test standardisé du 10 mètres de marche, Hammerén *et al.* ont avancé la possibilité que post-programme d'entraînement, les participants évalués ont fait preuve d'une plus grande prudence à la marche en raison de leur prise de conscience de leur trouble d'équilibre.¹⁰⁷ Certains résultats rapportés dans cette étude, tels que la perte de force musculaire maximale aux muscles fléchisseurs dorsaux de la cheville, soulèvent des questions par rapport à la nature et au dosage des interventions cliniques à privilégier chez des individus atteints de DM1.

1.3.2 Essais pharmacologiques

Mis à part le traitement des symptômes et des manifestations de la DM1, de nouvelles thérapies pharmacologiques sont actuellement en développement avec des visées curatives. La conception de celles-ci est basée sur la correction de divers éléments associés à la pathogénèse de la DM1 : l'épissage inadéquat des protéines de liaison à l'ARN (CUGBP1 et MBNL1), les liaisons entre ces protéines et l'ARNm mutant, la transcription de l'ARNm mutant ou encore, l'accumulation d'ARNm mutant toxique.¹⁰⁸ Des essais thérapeutiques utilisant des agents *RNAase antisens* ciblant l'ARN toxique sont présentement en cours.^{109, 110} Encore plus récemment, avec la venue de la nouvelle technologie CRISPR qui permet d'éditer l'ADN, des perspectives pour traiter la DM1 directement à la source de la maladie sont envisagées.¹¹¹

Avec les nouvelles avenues thérapeutiques dans les années à venir, Foff *et al.* rappellent l'importance de compter sur de bonnes mesures de résultats en DM1 afin de mesurer adéquatement l'efficacité de ces traitements.¹⁰⁸ Un groupe d'experts internationaux travaille présentement à établir ces mesures de résultats tel que des questionnaires spécifiques à la DM1 comme le MDHI ou à l'adaptation de tests fonctionnels tel que le test de 6 minutes de marche.¹¹²

De plus, il est connu dans la population saine que la pratique régulière d'activités physiques est essentielle pour l'entretien d'une bonne santé musculaire. Il est donc très probable que pour gagner de la force musculaire et de la fonction, les personnes atteintes de DM1 qui suivent ces traitements pharmaceutiques devront conjointement s'entraîner et faire de l'activité physique. De plus, une étude récente rapporte que les thérapies pharmacologiques potentielles sont à ce jour limitées et ne permettraient pas d'entièrement contrer les effets de la maladie.¹¹³

1.4 Problématique

En résumé, les personnes atteintes de DM1 présentent de l'atrophie et des faiblesses musculaires qui ont un impact significatif sur leur capacité fonctionnelle. Ces faiblesses sont un facteur explicatif majeur des limitations et restrictions vécues par les personnes atteintes de DM1. Afin de contrer la faiblesse musculaire et ses impacts, divers types d'interventions ont été étudiés. Cependant, la littérature actuelle ne permet pas de déterminer la nature ni le dosage nécessaire permettant de limiter (ou freiner) la progression des déficiences. De plus, les mécanismes cellulaires et moléculaires sous-jacents aux gains de force observés demeurent inconnus. Ces notions fondamentales sont nécessaires afin de déterminer si les interventions utilisées génèrent une augmentation de la force par seulement des adaptations neuronales inhérentes à l'apprentissage ou s'il s'agit de réelle hypertrophie musculaire. Cette dernière permettrait de renverser l'atrophie musculaire caractéristique de la maladie.

1.5 Objectifs et hypothèses

L'objectif de ce projet de maîtrise est de rapporter la littérature portant sur l'effet des interventions en réadaptation sur le muscle squelettique et d'étudier les mécanismes fondamentaux sous-jacents aux adaptations musculaires chez des individus atteints de DM1. Pour y arriver, ce projet est divisé en deux sous objectifs :

- effectuer une revue systématique de la littérature sur les effets de l'exercice et de l'entraînement sur les déficiences musculaires en DM1 afin de résumer les connaissances actuelles et identifier les lacunes dans la littérature scientifique traitant de ce sujet;
- évaluer l'effet de l'exercice aigu excentrique sur les cascades de signalisation de synthèse et de dégradation des protéines dans le muscle squelettique chez des hommes atteints de DM1.

Les hypothèses de travail sont qu'il existe peu de littérature à propos des effets de l'exercice et de l'entraînement sur les réponses et adaptations du muscle squelettique chez les personnes atteintes de DM1 et que l'exercice excentrique influencera les voies de synthèse/dégradation des protéines en faveur de l'hypertrophie musculaire.

Chapitre 2 : Revue de littérature de type *scoping review*

Seras soumis à : *Orphanet Journal of Rare Diseases* en septembre 2017

2.1 Résumé

Introduction : La dystrophie myotonique de type 1 (DM1) est une maladie neuromusculaire multisystémique caractérisée par une perte graduelle de force musculaire maximale.

Objectif : L'objectif de cette étude est de documenter ce qui est connu à propos des effets des exercices et de l'entraînement utilisés en DM1 pour contrer les atteintes musculaires.

Méthodes : Les bases de données Medline, CINAHL et EMBASE ont été utilisées. Le titre et le résumé de 704 articles, puis 45 articles complets ont été évalués selon les critères d'inclusion et d'exclusion.

Résultats : Vingt-et-un articles ont été retenus pour l'analyse complète. Les différents types d'interventions cliniques incluaient : la période d'exercice unique, la stimulation neuromusculaire, les programmes de renforcement, l'entraînement aérobie, l'entraînement de l'équilibre et la réadaptation multidisciplinaire.

Conclusion : Il y a un manque évident dans la littérature portant sur l'effet et l'efficacité des interventions cliniques utilisées pour contrer les déficiences musculaires en DM1.

What is known about the effects of exercise or training protocols that aim to reduce skeletal muscle impairments of patients with myotonic dystrophy type 1? A scoping review.

ROUSSEL, Marie-Pier^{1,2}, MORIN, Marika¹, GAGNON, Cynthia^{2,3}, and DUCHESNE, Elise¹⁻³

1. Département des sciences de la santé, Université du Québec à Chicoutimi, Saguenay, Québec, Canada.

2. Groupe de recherche interdisciplinaire sur les maladies neuromusculaires, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Saguenay–Lac-St-Jean, Saguenay, Québec, Canada.

3. Centre de recherche Charles-Le Moyne, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Site Saguenay, Saguenay, Québec, Canada.

*Corresponding author:

Elise Duchesne, pht, Ph.D.

Unité d'enseignement en physiothérapie, Département des sciences de la santé, Université du Québec à Chicoutimi

555, boul. de l'Université

Chicoutimi (Québec) G7H 2B1

Office: 418 545-5011 (#6148)

E-mail: elise1_duchesne@uqac.ca

2.2 Abstract

Background: Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is a neuromuscular disease characterized by multisystemic involvements including a progressive loss of maximal muscular strength secondary to muscle wasting. Poor lower-limb strength is an important factor explaining disrupted social participation of affected individuals.

Objective: This review aims to map what is known about the effect of exercise and training programs undertaken to counteract skeletal muscle impairments in DM1 patients.

Methods: Medline, CINAHL and EMBASE databases were searched. In regard to study eligibility, title and abstract of 704 studies followed by 45 full articles were reviewed according to the following eligibility criteria. Inclusion: (1) humans with DM1 or DM1 animal models, and (2) exercise or training program. Exclusion: (1) studies that do not evaluate skeletal muscle responses or adaptations, (2) reviews and (3) pharmacological intervention at the same time of exercise or training program.

Results: Twenty-one papers were selected (21 human, 0 animal studies) for in-depth analysis. Different exercise or training protocols were found including: acute exercise, neuromuscular electric stimulation, strength training, aerobic training, balance training and multiple rehabilitation interventions. Seven studies reported clinical measurements only, five physiological parameters only and nine both types.

Conclusion: There is an obvious lack in the literature regarding the understanding of the effect of exercise and training programs in individuals affected by DM1 and how this knowledge could lead to efficient interventions to counter muscle atrophy and weakness.

Keywords: Myotonic dystrophy type 1, rehabilitation, rehabilitation interventions, skeletal muscle, muscle weakness, muscle atrophy

2.3 Introduction

Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is an autosomal dominant degenerative neuromuscular disease¹⁻³ caused by an abnormal cytosine, thymine and guanine nucleotide triplet (CTG) repeat expansion within the 3' untranslated region of the Dystrophy Myotonic Protein Kinase (*DMPK*) gene located on the chromosome 19q.⁴ The discovery of the faulty gene was made in 1992, which subsequently allows a more accurate diagnosis.⁴ In general, CTG repeat length is moderately correlated with earlier disease onset and more severe symptoms. There are five phenotypes of DM1: congenital, infantile, juvenile, classical or adult-onset and late-onset.⁵

DM1 is a multisystemic disease that affects skeletal muscles, cardiac, digestive, nervous and endocrine systems, to name a few. Typical signs and symptoms include myotonia, heart arrhythmias, cataracts, daytime sleepiness, cognitive impairments, apathy and muscle wasting and weakness. The latter is a major concern for affected people, which can lose up to 1-3 % of maximum strength per year with a progression pattern from distal to proximal muscles.⁶ A recent study has shown that even DM1 patients classified in the first two Muscle Impairment Rating Scale (MIRS) grades,⁷ which are considered to have no limb muscles weakness, show a 11.3% to 24.1% of maximal strength loss in lower limbs compared to predicted values.⁸ Muscle weakness is a major culprit for restrictions in activities of daily living and social roles.⁹ A study has shown that more than 63 % of DM1 patients need help to complete heavy tasks around the house, 43.5 % need help with cleaning and 27.5 % need help for cooking.¹⁰ These restrictions have been closely linked to lower limb muscle weakness.⁹

Many physiological impairments have been identified in skeletal muscle affected by DM1 that could contribute to muscle weakness. At a histological level, preferential atrophy of type I myofibers, higher proportion of centrally nucleated fibers, fibrosis and fat infiltration have been reported.¹¹ Moreover, level of expression of glycogen synthase kinase 3 beta (GS3K β), a negative regulator of protein synthesis, is increased.¹² Thereafter, myogenic capacity is also perturbed as demonstrated by decreased proliferative capacity and premature senescence of satellite cells (muscle stem cells) and delayed fusion and differentiation of myoblasts (activated satellite cells).¹³⁻¹⁷ Finally, increase of protein degradation and decrease of protein synthesis,^{1, 18-20} as well as perturbed local and systemic inflammatory statuses,^{21, 22} have been reported. It is

now important to understand if and how muscle impairments can be modulated by rehabilitation interventions.

One of the main strategy to counter maximal muscle strength loss and muscle wasting is through exercise and training. However, in order to be effective, exercise and training need to be adapted to a specific population and based on an appropriate dosage. In DM1 population, a systematic review has shown exercise and training to be safe,²³ but have not concluded about their effects on skeletal muscle impairments. Being a rare disease, it is possible that there is not enough literature to conclude. The main purpose of this scoping review is to map the existing literature relative to the effects of exercise and training undertaken to limit skeletal muscle impairments in DM1 and thereby identify gaps in the literature and informing where more research is needed. Cochrane systematic review methodology, which is more restrictive in their study selection, cannot be used to undertake a mapping of the literature.

2.4 Methods

In this review, the framework proposed by the Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual 2015: Methodology for JBI Scoping Reviews, was used to develop the methods.²⁴

2.4.1 Research question

The scoping review aimed to answer the following question: “What is known about the effects of exercise and training that aim to reduce skeletal muscle impairments of patients with myotonic dystrophy type 1?” The question was built using the PCC (population, context and concept) model²⁴ where DM1 was the population, exercise or training were the context and muscle responses or adaptations (clinical or physiological) were the concept.

2.4.2 Identifying relevant studies

A systematic literature search was undertaken on February 16th, 2017 with no date limitations to identify all relevant studies in humans or animals. The search was organised into three main concepts and sub-concepts: concept 1-myotonic dystrophy, concept 2-clinical interventions (2a: exercise training, 2b: rehabilitation), and concept 3-muscle (see appendix 1 for details).

These three were concepts to identify appropriate keywords thesaurus and synonyms according to each database that were searched. Four databases were searched: Medline (EBSCO), Pubmed, CINAHL (EBSCO) and EMBASE. Duplicates and articles that were not in French or in English were removed. The search strategy was reviewed by knowledge broker. A total of 704 articles were obtained.

2.4.3 Study selection

Two independent reviewers (M-PR and MM) screened the article titles and abstracts according to the following inclusion and exclusion criteria. Inclusion: (1) humans with DM1 or DM1 animal models, and (2) exercise or training protocol. Exclusion: (1) studies that do not evaluate skeletal muscle responses or adaptations (clinical or physiological), (2) studies bringing no new results (reviews that covered articles that were already included in this scoping review) and (3)

pharmacological intervention at the same time of the exercise or training protocol. After the initial screening, the remaining articles were fully read and screened according to the same criteria by the same independent reviewers (M-PR and MM). In case of a disagreement, both reviewers discussed about the eligibility of the study. If a consensus was not reached, a third reviewer (ED) was consulted.

2.4.4 Charting the data

The data from the selected studies were then charted by one reviewer (M-PR) and reviewed by a second reviewer (OH) according to a data extraction grid in order to ensure standardised data extraction (Table 2-1). A beta version of the extraction grid was tested on three articles before the final design was completed.

Table 2-1 Data extraction chart.

Title/Journal
Author(s)
Year
Study eligibility
Country
Aims/Objectives
Diagnostic criteria, inclusion/exclusion criteria and phenotype
Number of DM1 participants and their compliance to protocol
Sex of participants
Age of participants
Other clinical manifestations of DM1 considered
Study design and rehabilitation intervention (detailed)
Muscles targeted by the rehabilitation intervention
Clinical measurements and detailed protocol
Physiological parameters evaluated
P value, confidence interval
Results (detailed)

2.4.5 Collating, summarizing and reporting the results

The results were summarized under two main themes: intervention outcomes and muscle stimuli. The outcome measures were subdivided in clinical measurements and physiological parameters (top of Table 2-2). Clinical measurements were categorized as outcomes (patient reported outcomes measures, functional tests, endurance tests, aerobic capacity tests, strength tests and other) and sub-categorized into specific measure types. Physiological parameters were

categorized as laboratory tool (myography, magnetic resonance imagery (MRI), muscle biopsy analysis and blood tests) and sub-categorized into studied physiological parameters. Each of these sub-categories can be seen in Table 2-2. There were two types of exercise or training protocols: single session exercise and training programs. The type of training programs used (far left column of Table 2-2) were categorized as: neuromuscular electric stimulation (NMES), strength training, aerobic training, balance training and multiple rehabilitation interventions. As the detailed protocol of certain clinical measurements are not standardized, mostly concerning muscular evaluation, information needed to reproduce non-standardized clinical measurements (muscle endurance, aerobic capacity and strength testing) was also assessed and classified by two independent reviewers (M-PR and OH). If there was a disagreement, a third reviewer would decide (ED).

2.5 Results

The detailed steps of the systematic literature search can be found in the PRISMA flow chart (Figure 2-1). A total of 704 papers were identified following the systematic search, from which 43 were selected based on title and abstract. These 43 papers were entirely read and both reviewers (M-PR and MM) excluded 22 papers according to inclusion and exclusion criteria (Figure 2-1 for reasons of exclusion).

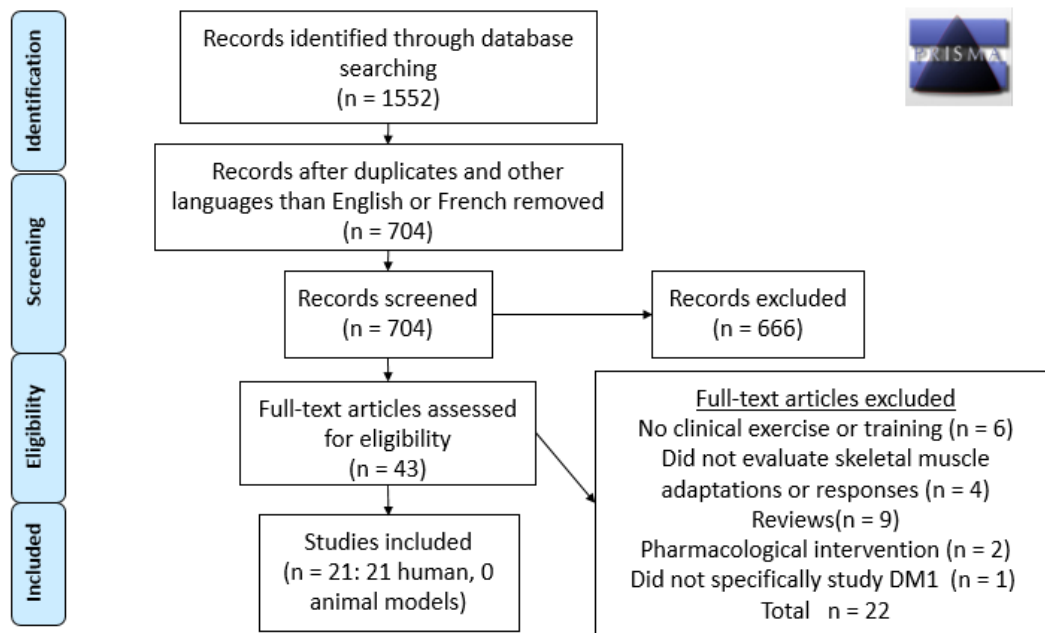


Figure 2-1: Flow chart results of the systematic literature search according to the PRISMA statement²⁵

2.5.1 Study characteristics

Detailed information regarding the selected papers can be found in Table 2-3. Within the twenty-one selected studies, four were randomised controlled trials (RCT),^{2, 26-28} twelve had before-after designs,^{3, 29-39} two were cross over studies,^{40, 41} one was retrospective,⁴² one was a case study⁴³ and one was a case report.⁴⁴ Group size varied between 1 and 35 participants depending on the design with most studies with before-after design or RCT with a sample size ranging from 10 to 35 DM1 participants. All included studies were carried out on humans, no animal studies were found by our systematic search.

The earliest study in this scoping review was published in 1983 and the number of studies increased with time thereafter. Studies were conducted in many different countries: Sweden^{26, 27, 33, 38, 40, 41} (n=6), Italy^{30-32, 36} (n=4), Australia^{34, 43} (n=2), Netherlands^{2, 28} (n=2), United-Kingdom^{29, 37} (n=2), and one study was conducted in each of these countries: Belgium,⁴⁴ Denmark,³ France,⁴² Finland³⁵ and USA.³⁹

2.5.1.1 Exercise and training protocols (Left column of Table 2-2). Different exercise or training protocols have been used to study muscle responses or adaptations. Seven papers studied single session exercise,^{29, 32, 34-37, 39} two used NMES^{30, 31} six papers studied strength training,^{2, 26, 28, 38, 40, 41} two aerobic training,^{3, 43} one focused on balance training³³ and three had multiple rehabilitation interventions.^{27, 42, 44} Six papers studied upper limbs,^{26, 29, 34, 37, 39, 40} ten papers studied lower limbs,^{2, 3, 28-32, 35, 36, 43} six papers studied whole body exercise or interventions^{3, 27, 33, 42-44} and one paper studied interventions for lip and mouth muscles.⁴¹ As expected, single session exercises were done under supervision.^{29, 32, 34-37, 39} Regarding training programs, seven were done under health care professional supervision,^{27, 31, 38, 42-44} two presented a mixed supervision (professionally supervised and home based sessions),^{26, 40} one was done under parent's supervision⁴¹ and four were performed at home, then without supervision.^{2, 3, 28, 30}

2.5.1.2 Clinical measurements (Upper row – left of Table 2-2). Seven studies used clinical measurements only,^{26, 27, 33, 40-42, 44} and nine clinical measurements and physiological parameters^{2, 3, 28, 30-32, 34, 38, 39} (Table 2-2). Regarding patient reported outcomes, both validated and study specific assessment tools were used, but each appeared only once in the different studies (Table 2-4). On the other hand, many standardized functional tests were used (Table 2-2), some studies used technology to assess function (Missaoui *et al.* 2010⁴² used a Statel stabilometer to assess balance and a locometer as a computer assisted movement analysis to evaluate gait) and homemade functional tests such as measuring the time needed to do transfers (Lindeman *et al.* 1995²⁸ and Conraads *et al.* 2002⁴⁴). Endurance testing, strength testing, aerobic capacity and other clinical measurements are further detailed in Table 2-2. Many different clinical measurements were given throughout the selected studies and most of them relied on highly standardized protocols, however, this is not always the case with strength, endurance and VO₂ assessment methods. Therefore, the studies that included these types of measures were listed and reproducibility of their protocol was evaluated in Table 2-5.

2.5.1.3 Physiological parameters (Upper row – right of Table 2-2). Five studies evaluated physiological parameters only.^{29, 35-37, 43} Surface electromyography (SMEG) was the only method used to assess muscle electric activation within the included studies.^{2, 30, 32, 34, 39} Esposito *et al.* 2017³² introduced mechano myography (MMG) to evaluate the degree of muscle mechanical activation. Blood tests were used by Siciliano *et al.* 2001³⁶ to assess exercise-induced blood lactate levels as an indicator of mitochondrial function. Blood myoglobin levels were used in another study²⁸ to ensure that training did not induce negative effects. MRI was used to evaluate different muscular parameters. Firstly, MRI was used to assess quadriceps muscle volume in three papers.^{31, 38, 43} Secondly, fatty infiltration of the tibialis anterior was evaluated in one paper.³¹ Intramuscular pH was also assessed with MRI techniques.^{29, 37, 43} Finally, bioenergetics, such as adenosine tri-phosphate (ATP), inorganic phosphate or phosphocreatine (PCr) were also evaluated with this technique.^{29, 37, 43} Muscle biopsy was used to assess muscle bioenergetics (ATP and PCr) in a study conducted by Rehunen *et al.* 1985.³⁵ It was also used by Orngreen *et al.* 2005³ to determine capillary density. Then, fiber type was assessed in two different studies^{35, 38} and muscle fiber cross sectional area (CSA) was also evaluated in two papers.^{3, 38} The proportion of Centrally nucleated fibers (CNF) were evaluated in one study.³⁸

2.5.2 Outcomes

In line with the aim of this scoping review, different types of outcome were documented and summarized. Main outcomes of included studies can be found in Table 2-3. During the analysis of the effect of exercise or training on muscle responses or adaptations in DM1, it appears that the outcomes should be analyzed through two types of intervention, as their natures are completely different: the type of observed responses from acute exercise and training programs are thus presented separately.

2.5.2.1 Single session exercise. Regardless of the assessment method used, MRI or biopsy, three studies showed faster PCr and ATP depletion during exercise in DM1 patients in comparison to unaffected individuals.^{29, 35, 37} One paper showed an increased intramuscular PCr concentration at rest compared to unaffected individuals.³⁵ Two papers suggest mitochondrial defects,^{29, 36} but Barnes *et al.* 1997²⁹ support that this mechanism is not the main reason why DM1 patients experience muscle weakness and wasting. Two studies^{29, 37} reported higher intramuscular pH

post-exercise and a quicker return to normal levels of pH post-exercise. Strength testing, in three studies, showed decreased maximal strength^{32, 34, 39} and longer relaxation time compared to healthy controls,^{32, 34, 39} which are consistent with muscle weakness and myotonia experienced by patients with DM1. In one study,³⁹ a longer time before fatigue (evaluated by calculating the time that the patient is able to maintain a 50 % maximal strength contraction) was reported in DM1 individuals in comparison to unaffected ones. In counterpart, Esposito *et al.* 2017³² reported that rhythmic 6 sec contractions at 50 % of maximal strength lead to the same time to exhaustion between DM1 and unaffected individuals. Root mean square (RMS) of electromyography (EMG) signal (an indicator of physiological electrical activity) was increased compared to unaffected individuals in one study³⁴ and continued to increase with repetitions of exercise.

2.5.2.2 Training programs. Positive effects of training programs on patient reported outcomes, such as improved self-perception of occupational performance, are found in five studies.^{3, 26, 28, 33, 40} Lindeman *et al.* 1999² showed a significant increase in muscle endurance while Lindeman *et al.* 1995²⁸ showed a trend towards increased muscle endurance. Aerobic capacity was improved in two studies.^{3, 44} One study showed an improvement in respiratory function.⁴⁴ Improvement in functional tests was found in four studies.^{30, 31, 40, 42} Decreased performance in the 10 meter walk test (10mwt) was reported by Hammarén *et al.* 2015,³³ in which they hypothesized it is due to a greater caution from the patients because they might be better aware of the risk of falling. Maximal strength improvement was reported in nine studies.^{26, 30, 31, 33, 38, 40-42, 44} It is to be noted that in some of these studies, strength improvement was not observed in all participants, in all muscle groups trained or in with different assessment methods.^{26, 30, 31, 33, 38, 40, 41} One study reported loss in maximal strength in some patients.³³ One study showed an exercise-induced normalization of electromyographic patterns through SMEG evaluation.³⁰ Bioenergetics (ATP and PCr) was normalized without a change in abnormal pH in one study.⁴³ One study reported a slight increase in muscle volume through MRI⁴³ and two studies reported increased muscle fiber cross-sectional area, one only a trend in type I fibers³⁸ and one in both type I and type IIa.³ These findings are encouraging because they support muscle growth. Fiber type and capillary density were not reported to change.^{3, 38} One study reported an increase in CNF.³⁸ Blood myoglobin levels were also unchanged in one study.²⁸

2.5.3 Compliance to intervention

As exercise and training programs efficiency is dose dependent, compliance to treatment is essential. As expected, single session exercise did not consider compliance.^{29, 32, 34-37, 39} Motivation as a factor of compliance to intervention was discussed in many papers,^{2, 26-28, 38, 40, 42} but was only evaluated in two.^{26, 40} Other DM1 symptoms have also been discussed as factors for compliance to intervention: general health and susceptibility to illnesses,⁴¹ cardiac impairments,^{3, 44} fatigue and sleepiness^{27, 31} and cognitive impairments.^{2, 26, 27, 38, 41, 42} In general, supervised training programs had received good compliance to treatment from participants.^{27, 31, 38, 41, 43, 44} Other strategies with good compliance to treatment were: a mix of supervised and autonomous home based interventions with an exercise journal and encouragements calls from the research team^{26, 40} or patient qualifications trials before the beginning of the study.^{2, 28}

Table 2-2: Summary of measurements, parameters and exercise or training protocols.

Outcome measures Exercise or training protocols		Clinical measurements															Physiological parameters																											
		Patient reported outcome		Validated		Functional tests		Computer assisted movement analysis		Homemade functional tests		Time up and go (TUG)		Time stands test (TST)		Muscle endurance		Aerobic capacity		Strength		Other		Respiratory function		Myography		MRI		Muscle biopsy		Blood tests												
Single session exercise		Homemade	Validated	6 minute walk test (6mwt)	10 m walk test (10mwt)	Berg balance scale (BBS)	Perdue pegboard test	SVANTE-articulation test	Homemade functional tests	Step test	Time up and go (TUG)	Time stands test (TST)	Time at 50 % max strength	Time at 80 % max strength	Submaximal cycling and walking	VO ₂ max (cycling), heart rate and gas exchanges	1 RM	Isokinetic/isometric computer assisted device	MMT	Force gauge (handheld or fixed)	Body mass index	MIRS	Respiratory function	Muscle mechanical activation (MMG)	Muscle electric activation (SMEG)	Bioenergetics	Fat infiltration	Muscle volume	pH	Bioenergetics	Capillary density	Centrally nucleated fibers (CNF)	Fiber CSA	Fiber type	Lactate	Mvglobin								
		Barnes 1997 ²⁹																																										
Esposito 2017 ³²													x											x	x																			
Nitz 1999 ³⁴																									x																			
Rehunen 1985 ³⁵																																												
Siciliano 2001 ³⁶																																												
Taylor 1993 ³⁷																																												
Torres 1983 ³⁹																									x																			
Training programs	NMES																																											
	Chisari 2013 ³⁰			x	x						x														x																			
	Cudia 2016 ³¹			x	x																																							
	Strength training																																											
	Aldehag 2005 ⁴⁰	x	x																																									
	Aldehag 2013 ²⁶	x	x																																									
	Lindeman 1995 ²⁸	x																																										
	Lindeman 1999 ²																																											
	Sjögreen 2010 ⁴¹	x																																										
	Tollbäck 1999 ³⁸																																											
	Aerobic training																																											
	Orngreen 2005 ³	x																																										
	Trenell 2006 ⁴³																																											
	Balance training																																											
	Hammarén 2015 ³³	x	x																																									
Multiple rehabilitation interventions																																												
Conraads 2002 ⁴⁴																																												
Kierkegaard 2011 ²⁷	x	x																																										
Missaoui 2010 ⁴²	x																																											
Total	8	4		4	3	1	2	2	1	2	1	4	1	2	1	1	4	5	2	7	1	1	1	1	5	3	1	3	2	1	1	1	2	2	1	1	1	1						

Table 2-3: Study Characteristics.

Author	Year Country	Title	Design n	Genetic testing Phenotype	Aims	Intervention	Main outcomes
<u>Clinical measurements</u>							
Aldehag <i>et al.</i> ²⁶	2013 Sweden	Effects of hand-training in persons with myotonic dystrophy type 1 – a randomised controlled cross-over pilot study	RCT 35	Yes Childhood, adult and late onset	To investigate the effects of a hand-training program on grip, pinch and wrist force, manual dexterity and activities of daily living, in adults with DM1.	Mix of supervised and unsupervised 12-week hand strength training with putty.	Improved strength in isometric wrist flexors and in perceived function. Other muscle groups showed a trend towards strength gains. No improved dexterity noted.
Aldehag <i>et al.</i> ⁴⁰	2005 Sweden	Effects of a hand training programme in five patients with myotonic dystrophy type 1.	Cross over 5	Yes Adult onset	To evaluate hand function in five patients with DM1 after a 12-week strength training program.	Mix of supervised and unsupervised 12-week hand strength training with putty.	Improved strength in individual muscle testing but not prehension. Improved dexterity. No change in myotonia.
Conraads <i>et al.</i> ⁴⁴	2002 Belgium	Importance of physical rehabilitation before and after cardiac transplantation in a patient with myotonic dystrophy: a case report	Case report 1	Not specified Not specified	Case report of the effect of rehabilitation on a patient that has undergone heart transplantation with DM1.	Complete supervised rehabilitation (over several years, with complications).	Improved respiratory function, strength, aerobic endurance and tolerated work load.
Hammarén <i>et al.</i> ³³	2015 Sweden	Effects of a balance exercise programme in myotonic dystrophy type 1: A pilot study	Before after 11	Yes Not specified	To evaluate the effects of balance exercises in adults with DM1 directly after intervention and at follow-up after 12 weeks.	10-week supervised balance training program.	Results reported for every patient individually. Most show quadriceps strength improvement others deterioration, all show ankle dorsiflexor strength deterioration. Most showed improvement in the step test. Varied results in TUG. Diminished speed in 10mwt in most patients.
Kierkegaard <i>et al.</i> ²⁷	2011 Sweden	Feasibility and effects of a physical exercise programme in adults with myotonic dystrophy type 1: a randomized controlled pilot study	RCT 35	Yes Not specified	To investigate the feasibility and effects of a physical exercise programme on functioning and health-related quality of life in adults with DM1.	14-week supervised varied training program (strength, aerobic, balance, flexibility).	Their exercise program is feasible. No significant results, trends indicate an improvement in 6mwt, timed stands test and TUG times. No adverse effects noticed.
Missaoui <i>et al.</i> ⁴²	2010 France	Posture and gait abilities in patients with myotonic dystrophy (Steinert disease). Evaluation on the short-term of a rehabilitation program	Retrospective 20	Not specified Not specified	To evaluate the effects of a rehabilitation program in terms of balance, gait and muscle strength in a population of patients with DM1.	Complete supervised rehabilitation.	Significant improvements in strength, BBS, functional reach test and TUG.

Sjögreen <i>et al.</i> ⁴¹	2010 Sweden	The effect of lip strengthening exercises in children and adolescents with myotonic dystrophy type 1.	Cross-over 8	Not specified Congenital and childhood onset	To investigate if regular training with an oral screen could strengthen the lip muscles in children and adolescents with DM1.	16-week home based lip strength training.	Results reported for every patient individually, some show improvements in strength and other have no significant changes. No adverse effects were noted.
<u>Physiological parameters</u>							
Barnes <i>et al.</i> ²⁹	1997 United Kingdom	Skeletal muscle metabolism in myotonic dystrophy A 31P magnetic resonance spectroscopy study	Before after 31	Yes Different severities*	Evaluate muscle bioenergetics in DM1 patients at rest and during exercise.	Aerobic and ischemic acute exercise in hands and triceps.	More rapid depletion of PCr and increased ATP utilisation indicates an increased metabolic demand to exercise. Diminished acidification post exercise in DM1 patients. Suggestion of mitochondrial and glycogenolysis defect.
Rehunen <i>et al.</i> ³⁵	1985 Finland	High-energy phosphate compounds in slow-twitch and fast-twitch muscle fibres. Changes during exercise in some neuromuscular diseases	Before after 5	N/A Not specified	To ascertain whether patients with neuromuscular diseases have any differences in the level and use of the high-energy phosphates, ATP and creatine phosphate, in ST and FT muscle fibres.	Acute 30s ergocycle exercise.	Higher but non-significant depletion in PCr and ATP post exercise in DM1 vs controls. Higher but non-significant levels of PCr at rest in DM1 vs controls.
Siciliano <i>et al.</i> ³⁶	2001 Italy	Coenzyme Q10, exercise lactate and CTG trinucleotide expansion in myotonic dystrophy	Before after 35	Yes Not specified	To evaluate, in DM1 patients, CoQ10 blood levels and relate them to the degree of CTG expansion as well as to the amount of lactate production in exercising muscle as indicator of mitochondrial dysfunction.	Acute repeated 3 min bouts of exercise with 2 min rest until unable to complete a 3 min bout on ergocycle.	Increased lactate levels during exercise and at rest in DM1 vs controls. Anaerobic threshold took place earlier in DM1. Lactate recovery similar to controls. Inverse correlation between CoQ10 levels and exercise lactate levels suggesting mitochondrial defects in DM1.
Taylor <i>et al.</i> ³⁷	1993 United Kingdom	Skeletal muscle bioenergetics in myotonic dystrophy	Before after 10	No Not specified	To determine the skeletal muscle bioenergetics in DM1.	Four maximal repetitions of acute finger flexion exercises.	Abnormalities in intracellular inorganic phosphate and proton accumulation during exercise. Decreased intracellular acidification during exercise. No evidence of impaired mitochondrial or glycolytic function.
Trenell <i>et al.</i> ⁴³	2006 Australia	Exercise and myotonic dystrophy: a 31P magnetic resonance spectroscopy and magnetic resonance imaging case study	Case study 1	Yes Not specified	To determine the effect of a 12-week aerobic training program on muscle metabolites in a patient with DM1.	12-week aerobic supervised training on ergocycle.	Normalisation of metabolites post training, unchanged pH and moderate increase in muscle volume.

Both clinical measurements and physiological parameters

Chisari <i>et al.</i> ³⁰	2013 Italy	Chronic muscle stimulation improves muscle function and reverts the abnormal surface EMG pattern in myotonic dystrophy: a pilot study	Before after 5	Yes Not specified	To evaluate the effects of chronic electrical stimulation both on functional and electrical properties of muscle in DM1 patients.	Home-based NMES twice a day for fifteen or thirty days on the <i>Tibialis anterior</i> muscle.	Improved strength in some patients, improved 10mwt time in all patients, normalisation of SMEG pattern.
Cudia <i>et al.</i> ³¹	2016 Italy	Effects of Functional Electrical Stimulation Lower Extremity Training in Myotonic Dystrophy Type I	Before after with control group 8	Yes Not specified	Evaluate the safety and effectiveness of functional electrical stimulation lower extremity training in DM1.	Supervised NMES while cycling or standard strengthening exercise program for controls.	Improved strength and 6mwt distance in both groups with greater improvement in the functional electrical stimulation group. No adverse effects of functional electrical stimulation.
Esposito <i>et al.</i> ³²	2017 Italy	Electromechanical delays during a fatiguing exercise and recovery in patients with myotonic dystrophy type 1	Before after with control group 14	Yes Age of onset: 15 ± 18 years*	Evaluate the changes in the different delays components during a fatiguing exercise in patients with DM1.	Rhythmic isometric contractions of quadriceps and <i>tibialis anterior</i> at 50 % maximal strength until exhaustion.	No difference in time until exhaustion between participants with DM1 and matched controls. Delays components were longer in DM1 compared to controls, especially in distal muscles. Delays components recovery was slower in DM1 compared to controls.
Lindeman <i>et al.</i> ²⁸	1995 Netherlands	Strength training in patients with myotonic dystrophy and hereditary motor and sensory neuropathy: a randomized clinical trial	RCT 30	No Two congenital and 28 adult onset	To determine whether short-term muscle strength training is efficacious for improving impairments, disabilities and handicap in patients with DM1.	24-week home based strength training with weights.	No significant changes in strength, the weakest participants show no change while a trend in the other participants shows small gains. No adverse effects noted. Trend shows an increase in endurance. Some qualitative items show a significant improvement. Membrane permeability did not change.
Lindeman <i>et al.</i> ²	1999 Netherlands	Progressive resistance training in neuromuscular patients. Effects on force and surface EMG	RCT 33	No Two congenital and 31 adult onset	To determine the effect of strength training on surface electromyography and muscle strength in patients with DM1 and other neuromuscular diseases.	24-week home based strength training with weights.	No significant changes but trends show an improvement of the quadriceps. No significant changes in SEMG. There was a significant improvement in endurance.
Nitz <i>et al.</i> ³⁴	1999 Australia	A study of repeated lateral pinch grip in myotonic dystrophy	Before after 10	Yes Not specified	To investigate the response of hand and forearm muscles during repeated lateral pinch grip efforts in DM1 compared to controls.	10 acute lateral pinch grip exercises.	In DM1 participants, diminished strength, slower grip rate development and release vs controls. Increased electrical activity in DM1 vs a diminution in controls. Fatigue responses similar in both groups.

Orngreen <i>et al.</i> ³	2005 Denmark	Aerobic training in patients with myotonic dystrophy type 1	Before after 12	Yes Not specified	To determine the effect and safety of 12 weeks of aerobic training in patients with DM1.	Home based 12-week aerobic training on an ergocycle.	Improvements in VO ₂ max, maximal workload and heart rate while exercising. Greater cross-sectional area of muscle fibers. No significant changes in muscle fiber type or capillary density.
Tollbäck <i>et al.</i> ³⁸	1999 Sweden	Effects of high resistance training in patients with myotonic dystrophy.	Before after 9	Not specified Adult onset	To evaluate effects of dynamic high-resistance training program on muscle strength, muscle area and muscle fiber histopathology in ambulatory patients with DM1.	12-week supervised quadriceps strength training program.	Strength improvements in 1 RM but no significant changes in isokinetic testing. Significant increased CNF. Trend shows increased CSA of muscle fibers and a shift to type 1 muscle fibers.
Torres <i>et al.</i> ³⁹	1983 United States	Quantitative testing of handgrip strength, myotonia, and fatigue in myotonic dystrophy	Before after 10	N/A Not specified	To describe strength endurance, myotonia and fatigue in DM1 vs controls.	Acute prehension exercises.	Decreased strength, increased relaxation time and increased time to fatigue in DM1 vs controls.

Table legend: n represents the number of DM1 participants included in the study. Some studies included other neuromuscular diseases or unaffected individuals; these were not presented here. Genetic testing was considered not applicable in studies before 1992 because the responsible genetic mutation had not yet been discovered before this date.

* Phenotype reported as described in the study, no further precisions were available.

Table 2-4: Patient reported outcome assessments tools.

Standardized outcome measures	Study specific questionnaires/outcomes
Canadian Occupational Performance Measure ^{26, 40}	Self-reported changes (open questions about the effect of the intervention) ^{3, 27, 33}
Assessment of Motor and Process Skills ²⁶	Self-rated physical activity on a 0-6 scale ²⁷
Activities-specific Balance Confidence scale ³³	Modified versions of the functional part of the standardized Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC) ²⁸
36-Item Short Form Survey ²⁷	Modified versions of the problem elicitation technique (PET) ²⁸
Epworth sleepiness scale ²⁷	Self-reported sleep questionnaire ⁴⁰
Exercise self-efficacy scale ²⁷	Homemade questionnaire assessing eating, drinking and saliva control ⁴¹
	Stumble and falls diary ³³
	Interviews ^{26, 42}

Table 2-5: Clinical measurements standardisation

	Muscle endurance		Aerobic capacity		Strength					
	Time at 50 % max strength	Time at 80 % max strength	Submaximal cycling and walking	VO ₂ max (cycling), heart rate and gas exchanges	1 RM	Isokinetic and isometric computer assisted device	MMT	Force gauge (handheld or fixed)		
Aldehag 2005 ⁴⁰								O		
Aldehag 2013 ²⁶								O		
Chisari 2013 ³⁰							O			
Conraads 2002 ⁴⁴					X	X				
Cudia 2016 ³¹							O			
Esposito 2017 ³²	O							O		
Hammarén 2015 ³³								O		
Lindeman 1995 ²⁸		O				O				
Lindeman 1999 ²		O				X				
Missaoui 2010 ⁴²						X				
Nitz 1999 ³⁴								X		
Orngreen 2005 ³				X						
Sjögreen 2010 ⁴¹	O							O		
Tollbäck 1999 ³⁸					O	O				
Torres 1983 ³⁹	O							O		

Legend:

O: sufficient data for precise reproduction of protocol.

X: insufficient data for precise reproduction of protocol.

2.6 Discussion and conclusion

The aim of this scoping review was to map out what type of exercise or training program were used to counteract muscle impairments in people affected by DM1. There is an obvious lack of studies available to fully comprehend muscular responses and adaptations to exercise or training. Moreover, some domains have poorly or not yet been investigated (figure 2-2). More literature related to exercise or training could be particularly useful for healthcare professionals, such as physical therapists, who need to know the right type and dosage of exercise to prescribe to their patients to limit the progression of muscle impairments. Although the majority of studies report no adverse effects of exercise or training, there is no evidence supporting positive effects and data are insufficient to have a clear understanding of the optimal parameters to use with this population. A previous systematic review has also showed no adverse effects of strength training in people with DM1.²³

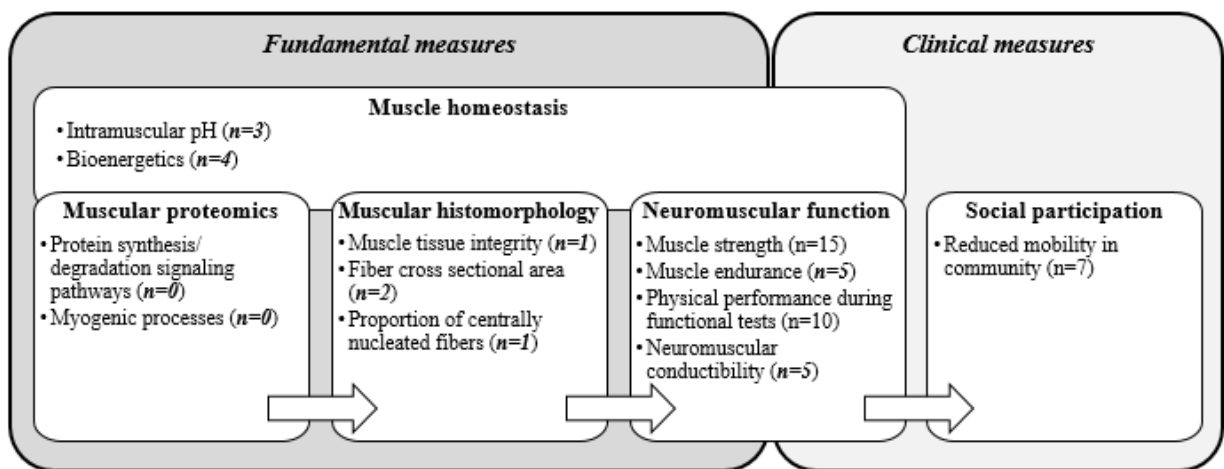


Figure 2-2: Mapping of current literature according to their type of measures. Each category (in bold) includes domains that can be influenced by exercise or training. Number of publications (n) addressing each of these domains is indicated in parentheses (in bold and italic if this number is ≤ 5).

Being a scoping review, the methodological quality of the different studies has not been assessed and this forms a limit to the interpretation of the outcomes reported in the different studies. As shown in this scoping review, there is no sufficient similar high-quality evidences available to carry out a systematic review or a meta-analysis with a research question such as “What are the

effects of strength training on skeletal muscle impairments of patients with DM1?”. One preferred design seems to be before/after or crossover designs, which is a design better suited for studies where few participants are available.⁴⁵

Exercise and training protocols have been separated into two types in order to facilitate the analysis: single session exercise and training programs. Single session exercise studies allowed the understanding of the early muscle responses to exercise of people with DM1 in comparison to controls. On the other hand, training programs give information about muscular adaptations. These can lead to a better understanding of the benefits of long term training and thus help healthcare professionals choose an appropriate approach to manage the disease. Studies using single session exercise have presented more physiological parameters while studies using training programs tended to present more clinical measurements. This is not surprising since a short (unique) stimulus is not expected to induce clinically significant changes. However, the inclusion of physiological parameters in studies using training programs would have given an important insight of the cellular and molecular mechanisms supporting the changes in clinical outcomes. This scoping review has outlined that the main focus in the physiological parameters was on muscle conductivity, bioenergetics, mitochondrial activity, intramuscular pH, centrally nucleated fibers and muscle fiber type and size. It is known that skeletal muscle in DM1 has multiple alterations in inflammatory status, myogenesis and protein synthesis/degradation balance,^{1, 18-22} but there are, to this day, no studies that consider the impact of exercise or training on these aspects. This knowledge would be a key component to help to understand why patients do not all show the same response to exercise or training throughout the different studies, thus leading to a better comprehension of the dosage and type of exercise or training that should be prescribed to obtain optimal results.

From a clinical standpoint, this scoping review showed that there is a major lack in the body of evidence available to help clinicians to base their rehabilitation interventions on solid literature for their DM1 patients. Also, since DM1 is a multisystemic disease,⁹ other symptoms can have an impact on the compliance of patients to participate to a rehabilitation intervention therapy.⁹ For example, it has been shown that 40 % of patients with DM1 suffer from apathy.⁴⁶ This can have a major impact on the reported outcome of exercise and training. Even if this can be a major obstacle, only few studies included in this scoping review address this point and none

assessed it quantitatively. Cardiac impairments are also frequently reported in DM1,⁴⁷ which can lead to restrictions in exercise and training participation. However, only few articles discuss cardiac impairments and their impacts on the possibility to safely participate in physical activity. It is worth to be mentioned that these are only a few examples of other symptoms of DM1 that can interfere with exercise or training, which should be investigated in the future.

A lack in the standardisation of some clinical measurements has also been observed between the selected studies. This element is particularly important to control with DM1 patients since many other confounding factors arising from the multisystemic nature of the disease may already influence the results. An example of this is strength testing, which represents one of the major outcomes used to assess muscle adaptations. The issue about lower limb strength assessment in DM1 patients has already been evaluated in further detail by a systematic review.⁴⁸ In this review, different methods were used and very few of them had sufficient methodological descriptions to allow protocol reproducibility. In addition, manual muscle testing has been shown to significantly lack sensibility and validity to adequately distinguish muscle impairments in DM1 population.⁸ In this scoping review, only two studies within the 15 that evaluate maximal strength used only MMT to assess strength; however, this still represents 9 % of the accepted studies. Furthermore, these two studies were the only ones using a NMES training program, which greatly hampers the strength of the evidence regarding this type of training.

Another interesting point brought on by Petitclerc *et al.* 2017 is that adult and late-onset phenotypes should not be pooled together to assess muscle strength because of their different maximal strength loss profile over time.⁸ Congenital, infantile, childhood onset phenotypes are already known to be even more clinically different from the adult and late-onset phenotypes.⁴⁷ This brings the hypothesis that some methodological risks are associated to the pooling of different phenotypes when evaluating the effectiveness of an intervention aimed at decreasing muscular impairments. In this scoping review, many studies mixed different phenotypes or do not even specify the phenotypes of their participants. Future studies should consider this important element when recruiting their participants. Moreover, many studies published after 1992 did not specify nor did genetic testing to validate if their participants were true DM1 patients. As the mechanisms underlying maximal muscle strength loss vary greatly between neuromuscular diseases, genetic testing should be a standard procedure in DM1 research.

In conclusion, there is a great deal of research that still needs to be done in order to fully understand how skeletal muscles in DM1 patients respond to exercise and training. Many studies looked at neuromuscular function, however there are still an insufficient number of RTCs to come to clear conclusions. Furthermore, no studies have yet evaluated the effects of exercise or training on muscle proteomics, that are key to understanding the underlying mechanisms to the observed adaptations. Once a better understanding will be reached, clinicians will be able to prescribe interventions more effectively and thus allow a better management of muscle wasting and weakness leading to better functional outcomes.

2.7 List of abbreviations

Abbreviation	Definition
10mwt	10 meter walk test
1RM	One maximal repetition test
6mwt	Six minute walk test
ATP	Adenosine triphosphate
BBS	Berg balance scale
CNF	Centrally nucleated fibers
CoQ10	Coenzyme Q10
CSA	Cross sectional area
CTG	Cytosine, thymine and guanine nucleotide triplet
DM1	Myotonic dystrophy type 1
<i>DMPK</i>	Dystrophy Myotonic Protein Kinase gene
EMG	Electromyography
MMG	Mechanomyography
MMT	Manual muscle testing
MRI	Magnetic resonance imaging
NMES	Neuromuscular electrical stimulation
PCr	Phosphocreatine
RCT	Randomized controlled trial
RNA	Ribonucleic acid
SMEG	Surface electromyography
TUG	Timed up and go
VO ₂ max	Maximal volume of oxygen

2.8 Appendix 1

		Concept 1	Concept 2a	Concept 2b	Concept 3
Medline Pubmed	via Headings	Myotonic Dystrophy	Physical fitness Exercise therapy Exercise Resistance training	Rehabilitation Occupational Therapy Physical therapy modalities	Muscles with subheading <ul style="list-style-type: none"> Anatomy and histology Etiology Physiopathology Muscle development with subheading <ul style="list-style-type: none"> Etiology Physiology Muscular atrophy
	Synonyms	DM1 Dystrophia myotonica Steinert's disease Steinert disease Myotonic dystrophy	Exercise therapy Exercise therapies Physical fitness Physical Conditioning Conditioning human Exercise Exercises Physical exercise Physical exercises Strength training	Therapy Therapies Rehabilitation Habilitation Occupational Therapy Physical therapy Physiotherapy Occupational Therapies Physical therapies Physiotherapies	Muscle Muscles Muscle impairment Muscle impairments Muscular Impairments Muscular Impairments Muscle histology Muscular histology Myogenesis Muscle development Muscular Development Myofibrillogenesis Muscle atrophy Muscular atrophy Muscle atrophies Muscular atrophies
Medline EBSCO	via Headings	Myotonic Dystrophy	Physical fitness Exercise therapy Resistance training	Rehabilitation Occupational Therapy Physical therapy modalities	Muscles with subheading <ul style="list-style-type: none"> Abnormalities Anatomy and histology Immunology Pathology Physiology Physiopathology muscle development with subheading <ul style="list-style-type: none"> Genetics Immunology Physiology muscular atrophy
	Synonyms	DM1 Dystrophia myotonica Steinert's disease Steinert disease Myotonic dystrophy	Exercise therapy Exercise therapies Physical fitness Physical Conditioning Conditioning human Exercise Exercises Physical exercise Physical exercises Strength training	Therapy Therapies Rehabilitation Habilitation Occupational Therapy Physical therapy Physiotherapy Occupational Therapies Physical therapies Physiotherapies	Muscle Muscles Muscle impairment Muscle impairments Muscular Impairments Muscular Impairments Muscle histology Muscular histology Myogenesis Muscle development Muscular Development Myofibrillogenesis Muscle atrophy Muscular atrophy Muscle atrophies Muscular atrophies

CINAHL via EBSKO	Headings	Myotonic dystrophy	Muscle Strengthening Resistance training Physical fitness Physical activity Exercise	Physical therapy Rehabilitation Occupational Therapy	Muscle, skeletal with subheading • Abnormalities • Analysis • Anatomy and histology • Immunology • Pathology • Physiology • Physiopathology Muscular atrophy Muscle weakness Exercise physiology
	Synonyms	DM1 Dystrophia myotonica Steinert's disease Steinert disease Myotonic dystrophy	Exercise therapy Exercise therapies Physical fitness Physical Conditioning Conditioning human Exercise Exercises Physical exercise Physical exercises Strength training	Therapy Therapies Rehabilitation Habilitation Occupational Therapy Physical therapy Physiotherapy Occupational Therapies Physical therapies Physiotherapies	Muscle Muscles Muscle impairment Muscle impairments Muscular Impairment Muscular Impairments Muscle histology Muscular histology Myogenesis Muscle development Muscular Development Myofibrillogenesis Muscle atrophy Muscular atrophy Muscle atrophies Muscular atrophies
EMBASE	Headings	Myotonic dystrophy	Training Muscle training Resistance training Isometric exercise	Physiotherapy Occupational therapy Rehabilitation	Muscle atrophy Muscle weakness Skeletal muscle Muscle biopsy Muskuloskeletal Musculoskeletal Muscle development Histology
	Synonyms	DM1 Dystrophia myotonica Steinert's disease Steinert disease Myotonic dystrophy	Exercise therapy Exercise therapies Physical Fitness Physical Conditioning Conditioning human Exercise Exercises Physical exercise Physical exercises Strength training	Therapy Therapies Rehabilitation Habilitation Occupational Therapy Physical therapy Physiotherapy Occupational Therapies Physical therapies Physiotherapies	Muscle Muscles Muscle impairment Muscle impairments Muscular Impairment Muscular Impairments Muscle histology Muscular histology Myogenesis Muscle development Muscular Development Myofibrillogenesis Muscle atrophy Muscular atrophy Muscle atrophies Muscular atrophies

2.9 References

1. Halliday, D., G.C. Ford, R.H. Edwards, M.J. Rennie, and R.C. Griggs, In vivo estimation of muscle protein synthesis in myotonic dystrophy. *Ann Neurol*, 1985. 17(1): p. 65-9.
2. Lindeman, E., F. Spaans, J. Reulen, P. Leffers, and J. Drukker, Progressive resistance training in neuromuscular patients. Effects on force and surface EMG. *Journal Of Electromyography And Kinesiology: Official Journal Of The International Society Of Electrophysiological Kinesiology*, 1999. 9(6): p. 379-384.
3. Orngreen, M.C., D.B. Olsen, and J. Vissing, Aerobic training in patients with myotonic dystrophy type 1. *Annals Of Neurology*, 2005. 57(5): p. 754-757.
4. Fu, Y.H., A. Pizzuti, R.G. Fenwick, Jr., J. King, S. Rajnarayan, P.W. Dunne, J. Dubel, G.A. Nasser, T. Ashizawa, P. de Jong, and et al., An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy. *Science*, 1992. 255(5049): p. 1256-8.
5. De Antonio, M., C. Dogan, D. Hamroun, M. Mati, S. Zerrouki, B. Eymard, S. Katsahian, G. Bassez, and N. French Myotonic Dystrophy Clinical, Unravelling the myotonic dystrophy type 1 clinical spectrum: A systematic registry-based study with implications for disease classification. *Rev Neurol (Paris)*, 2016. 172(10): p. 572-580.
6. Mathieu, J., H. Boivin, and C.L. Richards, Quantitative motor assessment in myotonic dystrophy. *Can J Neurol Sci*, 2003. 30(2): p. 129-36.
7. Mathieu, J., H. Boivin, D. Meunier, M. Gaudreault, and P. Begin, Assessment of a disease-specific muscular impairment rating scale in myotonic dystrophy. *Neurology*, 2001. 56(3): p. 336-40.
8. Petitclerc, E., L.J. Hebert, J. Mathieu, J. Desrosiers, and C. Gagnon, Lower limb muscle strength impairment in late-onset and adult myotonic dystrophy type 1 phenotypes. *Muscle Nerve*, 2017. 56(1): p. 57-63.
9. Gagnon, C., J. Mathieu, S. Jean, L. Laberge, M. Perron, S. Veillette, L. Richer, and L. Noreau, Predictors of disrupted social participation in myotonic dystrophy type 1. *Arch Phys Med Rehabil*, 2008. 89(7): p. 1246-55.
10. Gagnon, C., J. Mathieu, and L. Noreau, Life habits in myotonic dystrophy type 1. *J Rehabil Med*, 2007. 39(7): p. 560-6.
11. Meola, G., Clinical aspects, molecular pathomechanisms and management of myotonic dystrophies. *Acta Myol*, 2013. 32(3): p. 154-65.

12. Jones, K., C. Wei, P. Iakova, E. Bugiardini, C. Schneider-Gold, G. Meola, J. Woodgett, J. Killian, N.A. Timchenko, and L.T. Timchenko, GSK3beta mediates muscle pathology in myotonic dystrophy. *J Clin Invest*, 2012. 122(12): p. 4461-72.
13. Bhagavati, S., S.A. Shafiq, and W. Xu, (CTG)_n repeats markedly inhibit differentiation of the C2C12 myoblast cell line: implications for congenital myotonic dystrophy. *Biochim Biophys Acta*, 1999. 1453(2): p. 221-9.
14. Bigot, A., A.F. Klein, E. Gasnier, V. Jacquemin, P. Ravassard, G. Butler-Browne, V. Mouly, and D. Furling, Large CTG repeats trigger p16-dependent premature senescence in myotonic dystrophy type 1 muscle precursor cells. *Am J Pathol*, 2009. 174(4): p. 1435-42.
15. Furling, D., L. Coiffier, V. Mouly, J.P. Barbet, J.L. St Guily, K. Taneja, G. Gourdon, C. Junien, and G.S. Butler-Browne, Defective satellite cells in congenital myotonic dystrophy. *Hum Mol Genet*, 2001. 10(19): p. 2079-87.
16. Furling, D., D. Lemieux, K. Taneja, and J. Puymirat, Decreased levels of myotonic dystrophy protein kinase (DMPK) and delayed differentiation in human myotonic dystrophy myoblasts. *Neuromuscul Disord*, 2001. 11(8): p. 728-35.
17. Sabourin, L.A., K. Tamai, M.A. Narang, and R.G. Korneluk, Overexpression of 3'-untranslated region of the myotonic dystrophy kinase cDNA inhibits myoblast differentiation in vitro. *J Biol Chem*, 1997. 272(47): p. 29626-35.
18. Griggs, R.C., D. Halliday, W. Kingston, and R.T. Moxley, 3rd, Effect of testosterone on muscle protein synthesis in myotonic dystrophy. *Ann Neurol*, 1986. 20(5): p. 590-6.
19. Nadaj-Pakleza, A., A. Lusakowska, A. Sulek-Piatkowska, W. Krysa, M. Rajkiewicz, H. Kwiecinski, and A. Kaminska, Muscle pathology in myotonic dystrophy: light and electron microscopic investigation in eighteen patients. *Folia Morphol (Warsz)*, 2011. 70(2): p. 121-9.
20. Tohgi, H., K. Utsugisawa, A. Kawamorita, M. Yamagata, K. Saitoh, and K. Hashimoto, Effects of CTG trinucleotide repeat expansion in leukocytes on quantitative muscle histopathology in myotonic dystrophy. *Muscle Nerve*, 1997. 20(2): p. 232-4.
21. Fernandez-Real, J.M., A. Molina, M. Broch, W. Ricart, C. Gutierrez, R. Casamitjana, J. Vendrell, J. Soler, and J.M. Gomez-Saez, Tumor necrosis factor system activity is associated with insulin resistance and dyslipidemia in myotonic dystrophy. *Diabetes*, 1999. 48(5): p. 1108-12.
22. Zhang, L., J.E. Lee, J. Wilusz, and C.J. Wilusz, The RNA-binding protein CUGBP1 regulates stability of tumor necrosis factor mRNA in muscle cells: implications for myotonic dystrophy. *J Biol Chem*, 2008. 283(33): p. 22457-63.

23. Voet, N.B., E.L. van der Kooi, Riphagen, II, E. Lindeman, B.G. van Engelen, and A.C. Geurts, Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(7): p. N.PAG.
24. The Joanna Briggs Institute. *The Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual 2015: Methodology for JBI Scoping Reviews*. The Joanna Briggs Institute. 2015. http://joannabriggs.org/assets/docs/sumari/Reviewers-Manual_Methodology-for-JBI-Scoping-Reviews_2015_v1.pdf. Accessed 28 jul 2017
25. Moher, D., A. Liberati, J. Tetzlaff, D.G. Altman, and P. Group, Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*, 2009. 339: p. b2535.
26. Aldehag, A., H. Jonsson, J. Lindblad, A. Kottorp, T. Ansved, and M. Kierkegaard, Effects of hand-training in persons with myotonic dystrophy type 1--a randomised controlled cross-over pilot study. *Disabil Rehabil*, 2013. 35(21): p. 1798-807.
27. Kierkegaard, M., K. Harms-Ringdahl, L. Edström, L. Widén Holmqvist, and A. Tollbäck, Feasibility and effects of a physical exercise programme in adults with myotonic dystrophy type 1: a randomized controlled pilot study. *Journal Of Rehabilitation Medicine*, 2011. 43(8): p. 695-702.
28. Lindeman, E., P. Leffers, F. Spaans, J. Drukker, J. Reulen, M. Kerckhoffs, and A. Koke, Strength training in patients with myotonic dystrophy and hereditary motor and sensory neuropathy: a randomized clinical trial. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation*, 1995. 76(7): p. 612-620.
29. Barnes, P.R., G.J. Kemp, D.J. Taylor, and G.K. Radda, Skeletal muscle metabolism in myotonic dystrophy A 31P magnetic resonance spectroscopy study. *Brain*, 1997. 120 (Pt 10): p. 1699-711.
30. Chisari, C., F. Bertolucci, S. Dalise, and B. Rossi, Chronic muscle stimulation improves muscle function and reverts the abnormal surface EMG pattern in myotonic dystrophy: a pilot study. *Journal Of Neuroengineering And Rehabilitation*, 2013. 10: p. 94-94.
31. Cudia, P., L. Weis, A. Baba, P. Kiper, A. Marcante, S. Rossi, C. Angelini, and F. Piccione, Effects of Functional Electrical Stimulation Lower Extremity Training in Myotonic Dystrophy Type I...A Pilot Controlled Study. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 2016. 95(11): p. 809-817.
32. Esposito, F., E. Ce, S. Rampichini, E. Monti, E. Limonta, B. Fossati, and G. Meola, Electromechanical delays during a fatiguing exercise and recovery in patients with myotonic dystrophy type 1. *Eur J Appl Physiol*, 2017.

33. Hammarén, E., C. Lindberg, and G. Kjellby-Wendt, Effects of a balance exercise programme in myotonic dystrophy type 1: A pilot study. *European Journal of Physiotherapy*, 2015. 17(3): p. 123-131.
34. Nitz, J., Y. Burns, N. Wuthapanich, and R. Jackson, A study of repeated lateral pinch grip in myotonic dystrophy. *Physiotherapy Research International*, 1999. 4(1): p. 1-11.
35. Rehunen, S., P. Karli, and M. Härkönen, High-energy phosphate compounds in slow-twitch and fast-twitch muscle fibres. Changes during exercise in some neuromuscular diseases. *Journal Of The Neurological Sciences*, 1985. 67(3): p. 299-306.
36. Siciliano, G., M. Mancuso, D. Tedeschi, M.L. Manca, M.R. Renna, V. Lombardi, A. Rocchi, F. Martelli, and L. Murri, Coenzyme Q10, exercise lactate and CTG trinucleotide expansion in myotonic dystrophy. *Brain Res Bull*, 2001. 56(3-4): p. 405-10.
37. Taylor, D.J., G.J. Kemp, C.G. Woods, J.H. Edwards, and G.K. Radda, Skeletal muscle bioenergetics in myotonic dystrophy. *Journal Of The Neurological Sciences*, 1993. 116(2): p. 193-200.
38. Tollbäck, A., S. Eriksson, A. Wredenberg, G. Jenner, R. Vargas, K. Borg, and T. Ansved, Effects of high resistance training in patients with myotonic dystrophy. *Scandinavian Journal Of Rehabilitation Medicine*, 1999. 31(1): p. 9-16.
39. Torres, C., R.T. Moxley, and R.C. Griggs, Quantitative testing of handgrip strength, myotonia, and fatigue in myotonic dystrophy. *Journal Of The Neurological Sciences*, 1983. 60(1): p. 157-168.
40. Aldehag, A.S., H. Jonsson, and T. Ansved, Effects of a hand training programme in five patients with myotonic dystrophy type 1. *Occupational Therapy International*, 2005. 12(1): p. 14-27.
41. Sjögren, L., M. Tulinius, S. Kiliaridis, and A. Lohmander, The effect of lip strengthening exercises in children and adolescents with myotonic dystrophy type 1. *International Journal Of Pediatric Otorhinolaryngology*, 2010. 74(10): p. 1126-1134.
42. Missaoui, B., E. Rakotovo, S. Bendaya, M. Mane, B. Pichon, M. Faucher, and P. Thoumie, Posture and gait abilities in patients with myotonic dystrophy (Steinert disease). Evaluation on the short-term of a rehabilitation program. *Annals Of Physical And Rehabilitation Medicine*, 2010. 53(6-7): p. 387-398.
43. Trenell, M.I., C.H. Thompson, and C.M. Sue, Exercise and myotonic dystrophy: a 31P magnetic resonance spectroscopy and magnetic resonance imaging case study. *Annals of Neurology*, 2006. 59(5): p. 871-872.

44. Conraads, V.M., P.J. Beckers, A. Vorlat, and C.J. Vrints, Importance of physical rehabilitation before and after cardiac transplantation in a patient with myotonic dystrophy: a case report. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation*, 2002. 83(5): p. 724-726.
45. Griggs, R.C., M. Batshaw, M. Dunkle, R. Gopal-Srivastava, E. Kaye, J. Krischer, T. Nguyen, K. Paulus, P.A. Merkel, and N. Rare Diseases Clinical Research, Clinical research for rare disease: opportunities, challenges, and solutions. *Mol Genet Metab*, 2009. 96(1): p. 20-6.
46. Gallais, B., M. Montreuil, M. Gargiulo, B. Eymard, C. Gagnon, and L. Laberge, Prevalence and correlates of apathy in myotonic dystrophy type 1. *BMC Neurol*, 2015. 15: p. 148.
47. Bird, T.D., Myotonic Dystrophy Type 1, in *GeneReviews(R)*, R.A. Pagon, et al., Editors. 1993: Seattle (WA).
48. Petitclerc, E., L.J. Hebert, J. Desrosiers, and C. Gagnon, Lower limb muscle impairment in myotonic dystrophy type 1: the need for better guidelines. *Muscle Nerve*, 2015. 51(4): p. 473-8.

Chapitre 3 : Article en préparation.

3.1 Résumé

Introduction : La dystrophie myotonique de type 1 (DM1) cause de la faiblesse et de l'atrophie musculaires. L'effet de l'exercice sur le muscle pour diminuer ces atteintes et les mécanismes moléculaires sous-jacents demeurent inconnus.

Objectif : Évaluer l'effet d'une session d'exercice excentrique sur les cascades de signalisation de synthèse et de dégradation des protéines musculaires chez des hommes atteints de DM1.

Méthodes : Dix hommes atteints de DM1 ont participé à une séance d'exercice excentrique. Une biopsie musculaire a été prélevée une semaine avant et 24h après la séance d'exercice. Les biopsies ont été évaluées par immunobuvardage.

Résultats : Les résultats sont hétérogènes entre les individus. Une augmentation conjointe de ratios entre p-Akt/Akt et p-mTOR/mTOR a été observée chez quatre personnes. Les valeurs moyennes, les niveaux d'expression de MuRF1 et atrogine-1 ont respectivement diminué et demeuré stable.

Conclusion : L'exercice favorise les voies de signalisation en faveur de la synthèse protéique chez certains hommes atteints de DM1.

Effect of acute eccentric exercise on skeletal muscle hypertrophy and atrophy signaling pathways in men with myotonic dystrophy type 1

ROUSSEL, Marie-Pier^{1,2}, HÉBERT, Luc J.³, RIBEIRO, Fernanda^{1,2}, GAGNON, Cynthia^{2,4} and DUCHESNE, Elise^{1,2,4*}

1- Département des sciences de la santé, Université du Québec à Chicoutimi, Saguenay, Québec, Canada.

2- Groupe de recherche interdisciplinaire sur les maladies neuromusculaires, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Saguenay–Lac-St-Jean, Saguenay, Québec, Canada.

3- Centre interdisciplinaire de recherche en réadaptation et intégration sociale, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale, Québec, Québec, Canada.

4- Centre de recherche Charles-Le Moyne, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Site Saguenay, Saguenay, Québec, Canada.

*Corresponding author:

Elise Duchesne, pht, Ph.D.

Unité d'enseignement en physiothérapie, Département des sciences de la santé, Université du Québec à Chicoutimi

555, boul. de l'Université

Chicoutimi (Québec) G7H 2B1

Office: 418 545-5011 (#6148)

E-mail: elise1_duchesne@uqac.ca

3.2 Abstract

Introduction: Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is a multisystemic disease characterized by muscle weakness and atrophy. It has been shown that strength training is safe and may induce strength increase in DM1, but it remains unclear if gains are due to neuronal adaptations or muscle hypertrophy. **Methods:** Ten men with adult DM1 forms were recruited to perform an exercise-induced muscle injury protocol consisting of 12 series of 10 maximal eccentric contractions of the right knee extensors using an isokinetic dynamometer. Muscle biopsies were taken in the *vastus lateralis* 7 days prior and 24 hours after the protocol. Western blots were used to assess the level of expression of markers of myogenesis (MyoD and myogenin) and of muscle protein synthesis (p-Akt/Akt and p-mTOR/mTOR ratios) and breakdown (FoxO1, MuRF1 and atrogen-1), before and after exercise. **Results:** There is a great heterogeneity in response to exercise within participants. Interestingly, individuals who have shown an increase in p-Akt/Akt ratio, have also shown an increase in p-mTOR/mTOR ratio. Almost all patients have shown a decrease in the level of expression of MuRF1 and the average value is significantly decreased post-exercise (0.73 fold \pm 0.08; $p = 0.01$). The only patient who has presented an increase in MuRF1 expression level has presented a concomitant decrease in protein synthesis markers. Overall, only little variation has been reported in the level of expression of atrogen-1 (0.97 fold \pm 0.35; $p = 0.33$). **Discussion:** These results suggest that DM1 patients can present various responses to exercise-induced muscle damage when considering simultaneously hypertrophy and atrophy signaling pathways. More participants and further experiments are needed in order to allow further comprehension of how DM1 patients respond to exercise.

3.3 Introduction

Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is a multisystemic autosomal dominant degenerative disease¹⁻³ caused by an unstable CTG nucleotide repeat expansion in the 3' untranslated region of the *DMPK* (*Dystrophy Myotonic Protein Kinase*) gene located on the chromosome 19q.⁴⁻⁷ It represents the most frequent form of adult genetic neuromuscular disease and affects on average 1/10 000 individuals worldwide.⁸ Whereas these CTG expansions may vary from 5 to 35 repeats in healthy individuals, repeat expansions from 50 to several thousand repeats are observed in DM1 patients. In general, the length of these repeats is moderately correlated with earlier disease onset and more severe symptoms.⁹ DM1 can be classified in five main phenotypes: congenital, infantile, juvenile, classical or adult-onset and late-onset.¹⁰ The presentation of the disease varies between but also within phenotypes. Clinical symptoms of the adult phenotype are various; it affects the cardiac, neurological and digestive systems and skeletal muscles, to name a few. Maximal muscle strength loss is reported to be of 1-3 % per year along with muscle wasting.^{11,12} This last sign has been shown to be one of the major culprits in restrictions of participation in activities of daily living for individuals with DM1.^{13, 14}

Since there is no curative treatment for this disease, it is imperative to find interventions that will counter limitations observed in DM1. Despite this, there are still no clear guidelines for rehabilitation or training parameters to counter muscle weakness for individuals affected by DM1. This may be because knowledge about skeletal muscle physiological adaptations to training is quite scarce. It has been reported that exercise is safe and can bring maximal strength increase in patients with DM1.¹⁵ However, it is still unknown whether these gains are due to true muscle growth or merely to neurological adaptations. The latter could not counter muscle atrophy.

At fundamental level, individuals with DM1 present a decreased myogenic capacity,^{6, 16-19} perturbation in local and systemic inflammatory status^{20, 21} and an unbalanced muscle homeostasis with decreased muscle protein synthesis and increased degradation.^{1, 22-24} In healthy individuals, although repeated exercise stimulus is needed for muscle growth, the responsible mechanisms are activated after a single bout of exercise.²⁵ Muscle hypertrophy occurs when protein synthesis (insulin-like growth factor-phosphatidylinositol 3-kinase-Akt [IGF-

1/PI3K/Akt]) signaling pathway is favorably activated over protein degradation (ubiquitin-proteasome pathway) within the myonucleus. The number of myonucleus can be increased following exercise induces satellite cell activation, the first step of myogenesis. The IGF-1/PI3K/Akt pathway is initiated by the activation of the IGF-1 receptor by IGF-1, which will in turn phosphorylate Akt to activate it. Phosphorylated Akt will activate mTOR by and inhibit FoxO1 by phosphorylation. While phosphorylated, mTOR is known to promote protein synthesis by the activation of P70s6k. FoxO1 is known to promote the activity of MuRF1 and atrogin-1, two actors of the ubiquitin-proteasome pathway. Therefore, an increased p-Akt/Akt and p-mTOR/mTOR ratios indicate an increased muscle protein synthesis. Exercise model using eccentric maximal contractions is reported as especially effective to lengthen myofibers and to provoke ultrastructural muscle injuries (known as exercise induced muscle damage), which are essential to induce myogenesis.²⁵ Indeed, stretch and strength generation are signals for muscle hypertrophy, and as they are both present in eccentric contractions, this model proves to be efficient to induce hypertrophy mechanisms.²⁵ To this day, it remains unknown if these responses to exercise can occur in skeletal muscle affected by DM1.

There is a growing body of literature that shows that skeletal muscle in DM1 present many impairments. The accumulation of non-degraded mutant RNA within nuclei leads to the misregulation of proteins implicated into splicing (RNA-binding proteins) and protein synthesis (glycogen synthase kinase 3 beta [GSK3 β] signaling) processes.²⁶ Local/systemic inflammatory status,^{20, 21} myogenesis^{6, 16-19} and catabolic/anabolic signaling pathways are also impaired.^{1, 22-24} Very few studies have looked into the effects of exercise on DM1 skeletal muscle at a molecular level. Barnes 1997, Rehunen 1985 and Taylor 1993 have looked at the effect of acute exercise on muscle pH and bioenergetics (ATP, phosphocreatine) in individuals with DM1.²⁷⁻²⁹ Whereas Trenell 2006 studied those markers after a twelve-week aerobic training program.³⁰ Interestingly, after the training program, these parameters tended more towards normal values.³⁰ At cellular level, Tollbäck 1999 and Orngreen 2005 have evaluated fiber cross sectional area after a 12-week training program with resistance or aerobic parameters, respectively, in DM1 patients.^{3, 31} None of these few studies have looked at the effect of training on the signaling pathways responsible for muscle hypertrophy.

The aim of this study is to investigate the effect of acute maximal eccentric exercise on muscle protein synthesis and degradation pathways in individuals affected by DM1. In order to minimize heterogeneity between individuals, this study includes only men because between men and women.³²

3.4 Materials and methods

3.4.1 Patients

Ten (10) male patients with genetically confirmed DM1 were recruited from the Neuromuscular Clinic of the *Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux* (CIUSSS) of Saguenay–Lac-Saint-Jean (Québec, Canada) to participate in the study. The inclusion criteria were men: 1- with genetically confirmed DM1, 2- between 30 and 65 years old, 3- with adult DM1 phenotype and 4- which have consent from their treating physician. The exclusion criteria were any contraindications to exercise or confounding factors (Table 3–1). Muscular Impairment Rating Scale (MIRS) score, BMI and blood CTG were obtained from the most recent evaluation found in the patient’s medical research files. The study was approved by the Ethics Review Board of the CIUSSS Saguenay–Lac-St-Jean and a signed informed consent was obtained from each participant.

Table 3-1 : Exclusion criteria.

System	Exclusion criteria
Ophthalmic	Recent eye surgery Glaucoma
Pulmonary	Chronic respiratory disease <ul style="list-style-type: none"> - Severe or untreated asthma - Chronic obstructive pulmonary disease - Pulmonary fibrosis or interstitial diseases - Pulmonary hypertension
Cardiac	Severe cardiac impairments <ul style="list-style-type: none"> - Defibrillator - Ventricular ejection fraction $\leq 70\%$ - Severe cardiac rhythm impairments (2nd or 3rd degree auriculoventricular bloc, auricular fibrillation, flutter, electrocardiogram segments PR > 240 msec or QRS ≥ 120 msec) - Angina Severe or untreated hypertension
Gastro-intestinal	Body mass index ≥ 40 Severe gastro-intestinal diseases (e.g.: Crohn’s disease) Bypass surgery
Musculoskeletal	Severe physical impairments <ul style="list-style-type: none"> - Use of a wheelchair - Severe walk impairments (use of a walker for all activities. Unable to walk moderate to long distances) - Dependency for activities of daily living Musculoskeletal injury in the lower limbs

	<ul style="list-style-type: none"> - Knee instability - Severe osteoarthritis - History of fractures in the lower limbs - Neurological lesion in the lower limbs - Torn knee meniscus - Major amputation in the lower limbs
Skin	Severe skin lesion in the lower limbs
Neurological	History of stroke History of moderate to severe traumatic brain injury Spinal cord injury Central nervous system disease (e.g.: Parkinson's, Huntington's or Alzheimer's) Severe cognitive impairments
Psychiatric	Severe mental health impairment
Endocrine	Severe endocrine diseases (e.g.: hypopituitarism, hyperthyroidism or hypothyroidism)
Circulatory	Clotting disorders Anticoagulation therapy
Pharmacology	Beta blockers Anticoagulation therapy Anti-inflammatory drugs (nonsteroidal or steroidal)
Other	Cancer Other systemic or genetic diseases that do not allow safe participation to an exercise protocol

3.4.2 Acute eccentric exercise protocol

This protocol has been designed using an eccentric exercise-induced muscle injury model in order to stimulate hypertrophy signaling. Patients were asked to perform a maximal acute eccentric exercise protocol with the right knee extensors on a Biodex isokinetic device (Biodex Medical Systems, Shirley (NY), USA). Before the exercise protocol, each subject did a 5-minute warm-up on a stationary cycle-ergometer at 60 rpm. Prior and after the eccentric protocol, maximal voluntary isometric contraction (MVIC) of the right knee extensors was evaluated on the Biodex (see Figure 3–1 for timeline). Each MVIC evaluation consisted in three 10-second contractions, separated by 30-second rest periods. Measured maximal strength of the right knee extensors is the best result of the three trials of the pre-exercise MVIC test. Predicted maximal strength of the right knee extensors was calculated using the regression equations published by Hogrel *et al.*³³ The eccentric protocol consisted of 10 sets of 12 maximal voluntary eccentric contractions of the right knee extensors with 30-second rest intervals between each set. All participants received standardized vigorous encouragements during the MVIC evaluations and the eccentric exercise protocol from the same evaluator (M-PR). During the exercise phase, patients were instructed to relax while the Biodex arm passively extended their knee. At the

opposite, patients were encouraged to resist maximally during the knee flexion phase to perform maximal eccentric knee extension. Passive knee extension was programmed at 90°/second and eccentric knee extension was programmed at 60°/second.

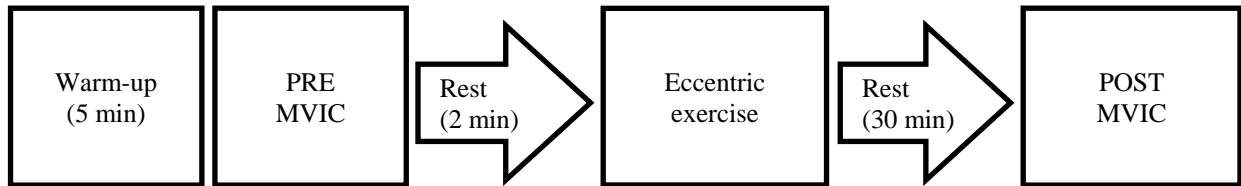


Figure 3-1 : Exercise protocol timeline. Rest intervals include time required to change Biodex protocols and remind participants of exercise directions.

3.4.3 Muscle biopsy

Patients underwent two muscle biopsies in the right *vastus lateralis* muscle: the first, 8 days before and the second, 24 hours after the exercise protocol (Figure 3–2). The biopsies were performed using a suction-modified Bergström technique by a trained physician after a 2 cc lidocaine 2 % injection. The incision was performed 15 to 20 cm above the knee (the second biopsy 1-3 cm above or below the first). Muscle samples were flashed frozen in liquid nitrogen and stored at -80°C until further use.

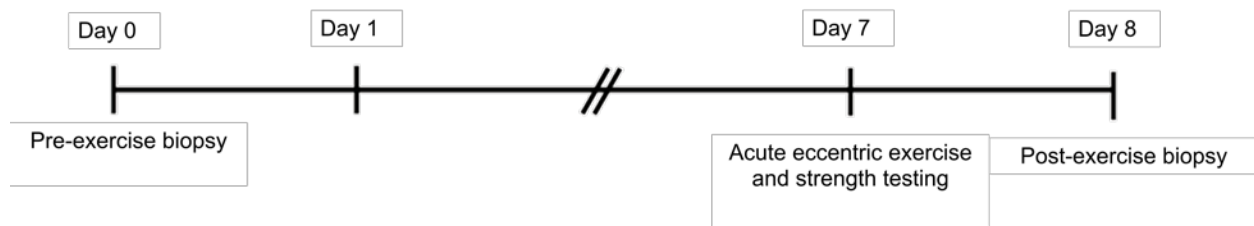


Figure 3-2 : Muscle biopsy and exercise timeline.

3.4.4 Western blots

All laboratory analyses were done by the same evaluator (M-PR). Muscle samples were homogenized on ice in RIPA buffer with phosphatases and proteases inhibitors using a polytron and were then sonicated. A fraction of each individual protein extraction was pooled together to create an internal standard. Protein content was determined using bicinchoninic acid (BCA) protein assay reagent (Thermo Fisher Scientific, Rockford (IL), USA). Samples were incubated 5

minutes at 99°C in Laemmli buffer (Bio-rad, Hercules (CA), USA) and loaded on a 10 % or 8 % polyacrylamide gel. The individual and pooled samples were placed in duplicate on each gel for internal control. The migration was initiated at 50 V until the samples fully entered the separation gel and was then increased to 110 V until the protein of interest sufficiently migrated to ensure adequate separation. Samples were then transferred with specific conditions (Table 3–2) on a nitrocellulose membrane (Pall corporation, New York (NY), USA) which was afterwards incubated in the REVERT solution (LI-COR biosciences, Lincoln (NE), USA) to stain all proteins. Membranes were rinsed and scanned using a LI-COR Odyssey scanner (LI-COR biosciences, Lincoln (NE), USA) to assess total protein signal. Membranes were then blocked in a 5 % bovine serum albumin (BSA) solution and were incubated overnight at 4°C with the desired primary antibody (Table 3–2) in a 5 % BSA containing 0.2 % tween solution. Membranes were rinsed and incubated in the appropriate secondary antibody (1:10 000 dilution) for 1h at room temperature in a 5 % milk containing 0.2 % tween solution. Membranes were then scanned using the same LI-COR scanner and were analyzed using the Image studio V5.2 software (LI-COR biosciences, Lincoln (NE), USA).

Table 3-2 : Western blot conditions for proteins of interest.

Protein of interest	Transfer conditions	Primary antibody used	Primary antibody dilution	Secondary antibody used
Protein synthesis pathway				
Akt	100 V for 2 h	Cell signaling # 9272	1:1000	Goat anti-rabbit IRDye 800CW 926-32211
p-Akt	100 V for 2 h	Cell signaling # 9271	1:1000	Goat anti-rabbit IRDye 800CW 926-32211
mTOR	30 V overnight	Cell signaling # 2983	1:1000	Goat anti-rabbit IRDye 800CW 926-32211
p-mTOR	30 V overnight	Cell signaling # 5536	1:1000	Goat anti-rabbit IRDye 800CW 926-32211
Protein degradation pathway				
Atrogin-1	100 V for 2 h	Pierce #PA-11056	1:1000	Donkey anti-goat IRDye 800CW 926-32214
MuRF1	100 V for 2 h	Genetex GTX110475	1:1000	Goat anti-rabbit IRDye 800CW 926-32211

3.4.5 Statistical analysis

Signal intensity from the proteins of interest was divided by their individual total lane signal and then by the signal from the pooled samples to reduce loading errors and inter-gel variability. Values from phosphorylated proteins were divided by the total form in order to analyze the proportion of phosphorylation. For each protein of interest, individuals were both individually compared to themselves and grouped with all participants. Student's paired tests were used to detect significant changes before and after the exercise protocol and in the average value of the groups for each protein of interest. A p-value ≤ 0.05 was considered significant.

3.5 Results

3.5.1 Patients

Patient characteristics of the ten male participants are found in Table 3–3. All patients completed the study; however, post-exercise biopsy obtained from patient 2002 had a very high level of fat infiltration which led to a low protein extraction. Therefore, it was not possible to complete all western blots and no data are available for p-Akt/Akt ratio for this patient. Although all patients were males with early adult or adult onset, there is an evident heterogeneity in MIRS score, CTG repeats and percentage of predicted maximal strength of the right knee extensors.

Table 3-3 : Patient characteristics.

Subject number	Age (years)	BMI (kg/m ²)	Phenotype	MIRS	CTG repeats	Maximal isometric strength of the right knee extensors		
						Predicted (Nm)	Measured (Nm)	Percentage of predicted (%)
523	57	21.27	Adult onset	4	80	200.0	184.6	92.30
907	58	26.89	Adult onset	3	490	198.8	165.1	83.05
1446	55	17.78	Adult onset	4	280	173.5	89.2	51.41
1594	55	16.20	Adult onset	4	857	174.2	64.0	36.74
1692	32	21.53	Adult onset	3	941	205.1	113.9	55.53
1791	45	26.20	Adult onset	4	200-300	210.5	111.8	53.11
1806	39	37.35	Adult onset	4	200-300	257.2	175.8	68.35
2002	30	34.11	Adult onset	2	80-90	267.8	208.7	77.93
2006	64	25.76	Adult onset	3	80	188.1	133.8	71.13
2095	60	25.46	Adult onset	1	400	186.1	154.5	83.02
Mean (SD)	49.5 (12.1)	25.25 (6.63)	N/A	NA	371 (310)	206.1 (32.2)	140.1 (45.6)	67.26 (17.56)

Table legend: MIRS: Muscular Impairment Rating Scale last recorded in medical files. CTG: Number of blood CGT repeats last recorded in medical files. Predicted maximal strength of the right knee extensors was calculated using the regression equations published by Hogrel *et al.*³³ Measured maximal strength of the right knee extensors is the best result of the three trials of the pre-exercise MVIC test.

3.5.2 Exercise induced muscle damage assessment

In order to confirm the presence of exercise-induced muscle damage, MVIC were evaluated after the exercise protocol and compared with pre-exercise value (Figure 3–3). Thirty minutes after the exercise protocol was chosen to exclude fatigue induces by the protocol and to avoid interference with the biopsy collected 24 h post exercise, which will serve to evaluate the catabolic and anabolic processes. The majority of participants showed a marked decrease in

muscle strength at 30 minutes post-exercise except for patients 2002 and 2006 who showed an increase. Overall, these results tend to demonstrate that the chosen protocol has indeed induced muscle damage to in most participants.

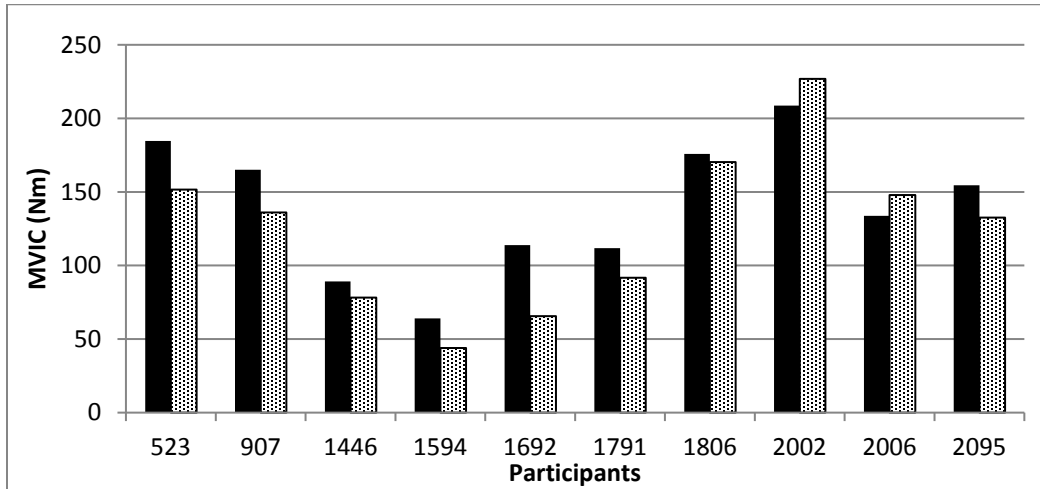


Figure 3-3: Exercise-induced muscle damage assessment. The maximal values of the 3 trials at each MVIC time points are presented. Black: pre-exercise. Dotted: 30 min post-exercise.

3.5.3 Protein synthesis pathway: Akt and mTOR

In order to assess protein synthesis pathway, the ratios p-Akt/Akt and p-mTOR/mTOR were evaluated by western blots. These results can be seen in Figure 3–4, where the level of expression of proteins are presented in fold change (post-exercise/pre-exercise) for each individual and for the whole group (average value). There is no significant change for the whole group for p-Akt/Akt (fold increase 1.32 ± 0.46 ; $p=0.50$) and p-mTOR/mTOR (fold increase 1.28 ± 0.34 ; $p=0.41$) ratios, and a great heterogeneity is observed between patients. Some patients show a large increase in the ratios while others exhibit a decrease: fold change ranging from 0.5 to 4.2 for p-Akt/Akt and from 0.3 to 3.7 for p-mTOR/mTOR. One of the most notable results is that patients who show an increase in p-Akt/Akt ratio also show an increase in p-mTOR/mTOR ratio, a downstream target of p-Akt.

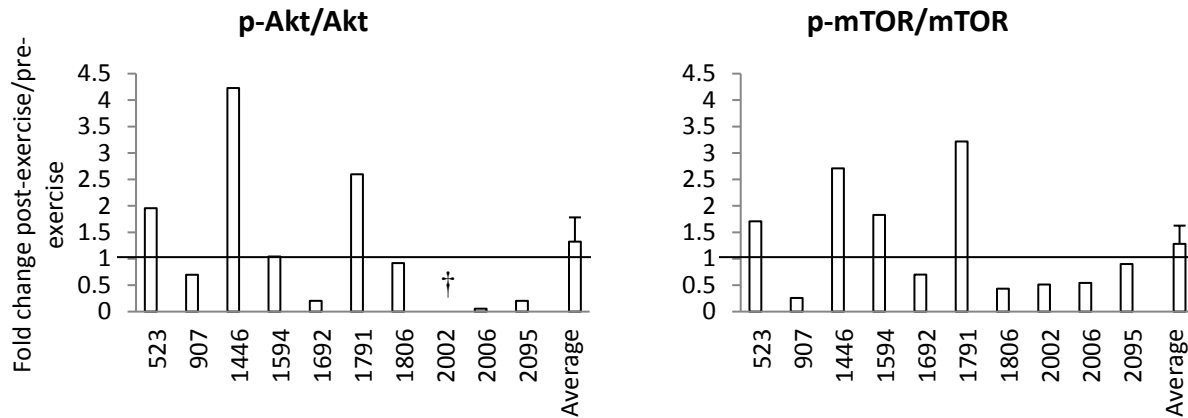


Figure 3-4 : Post-exercise/pre-exercise fold change in expression of synthesis pathway proteins p-Akt/Akt and p-mTOR/mTOR. Values of each subject and for the whole group are presented \pm SEM. † Data unavailable due to lack of protein extract.

3.5.4 Protein degradation pathway: MuRF1 and atrogin-1

To assess protein degradation pathway, MuRF1 and atrogin-1 were evaluated. These results can be seen in Figure 3–5, where levels of expression of proteins are presented in fold change (post-exercise/pre-exercise) for individual results and for the whole group (average value). There was no significant change for the level of expression of atrogin-1 for the whole group but there was a significant decrease for MuRF1 (fold change 0.75 ± 0.08 , $p=0.01$). There was only little variability in atrogin-1 expression where fold changes varied between 0.69 and 1.15 (average fold change 0.93 ± 0.18 ; $p=0.30$) between participants. Subject 1692 is the only one who showed a slight increase in MuRF1 expression and this participant also exhibited a slight increase in atrogin-1. Interestingly, this patient had also shown a decrease in p-Akt/Akt and p-mTOR/mTOR ratios.

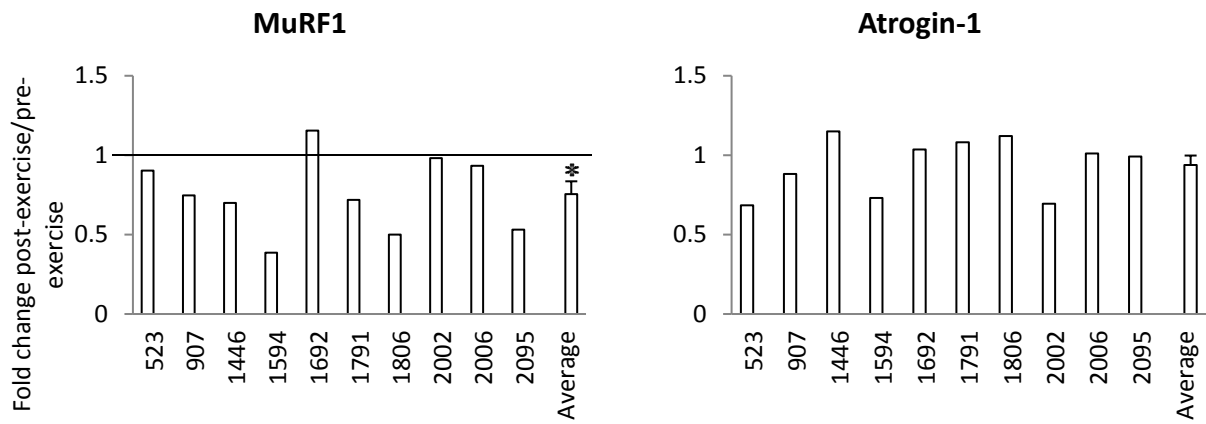


Figure 3-5: Post-exercise/pre-exercise fold change in expression of degradation pathway proteins MuRF1 and atrogin-1. Values of each subject and for the whole group are presented \pm SEM. * Average significantly different from 1, where 1 represents no change. P-value of average MuRF1: $p=0.01$.

3.6 Discussion

Among the multiple clinical manifestations of DM1 muscle wasting and maximal muscle strength loss are reported, the latter being associated to restrictions in activities of daily living.¹³ Since there is no curative treatment, it is imperative to find interventions to counter these signs and symptoms. Rehabilitation and exercise prescription seem to be promising avenues, and have been proven safe. However, there is no clear evidence if they could trigger muscle hypertrophic responses similar to the ones observed in healthy individuals. To take a first step in that direction, this study aimed to evaluate the catabolic and anabolic responses of skeletal muscle in patient with DM1 after an acute eccentric exercise. The main findings of this paper are that although there is a great heterogeneity in physiological responses to acute eccentric exercise between patients, most of them show a positive or partially positive response to this stimulus.

3.6.1 Exercise protocol

For most of our participants, the protocol has induced an eccentric exercise-induced muscle damage, which is an efficient stimulus to activate the myogenic process. Participants 2002 and 2006 showed an increase of their MVIC strength 30 minutes after the exercise protocol, what may result from the absence of significant muscle injury and/or learning from the participants. Even if the exercise protocol did not induce strength loss, the signaling pathways of these participants have shown variations. It is to be noted that learning effects with DM1 patients can be quite important due to their possible neurological impairments (cognitive impairments, apathy) and to their sedentary lifestyle.^{14, 34} This raises a doubt that their initial MVIC was indeed maximal despite the vigorous encouragements.

3.6.2 Protein synthesis and degradation pathways

Considering all studied proteins, there is a great heterogeneity in response to acute eccentric exercise between participants. Interestingly, DM1 participants who have shown an increase in p-Akt/Akt ratio, have also shown an increase in p-mTOR/mTOR ratio. This would be expected as mTOR phosphorylation is activated by phosphorylated Akt. Almost all patients have shown a decrease in the level of expression of the degradation pathway protein marker MuRF1 and the

average value is significantly decreased post-exercise. The only patient (1692) who has presented an increase in the level of expression of MuRF1, has also exhibited a decrease in the expression of protein synthesis markers (p-Akt/Akt and p-mTOR/mTOR). Furthermore, in general, variations were very slight in atrogen-1 expression. With the exception of patient 1692, this indicates that among other participants, the exercise protocol either had no effect or had an inhibitory effect on the protein degradation pathway.

In summary, four participants have presented a positive response to exercise (increased anabolism and decreased catabolism), five participants have presented a neutral response (decreased anabolism alone or with decreased catabolism) and one patient has exhibited a negative response (decreased anabolism and increased catabolism). The different protein expression responses to exercise do not seem to be correlated with CTG repeats nor percentage of predicted strength (data not shown). It should be noted that the chosen model of exercise-induced muscle damage required maximal effort and we cannot exclude that another exercise dosage could have induced different responses. This could mean that a lower intensity of exercise, by doing less exercise-induced muscle damage, could have been more beneficial to some patients (e.g. 1692). Further tests would be needed to confirm this hypothesis.

These results are very encouraging, as it shows that some patients would benefit from exercise because it helps to tip the balance of protein synthesis and degradation toward protein synthesis, which could in turn slow, halt or reverse the typical muscle atrophy seen in DM1. Importantly, this also shows that despite the genetic defect, the molecular mechanisms leading to muscle hypertrophy are indeed present in DM1 patients and may be activated by exercise. Those results are in line with a study conducted by Furling *et al.* that reported that in DM1 myoblast culture, the addition of recombinant human IGF-1 (rhIGF-1) could bypass the impaired insulin action.³⁵ A more recent study has also showed an increase in lean body mass in DM1 individuals who had taken rhIGF-1.³⁶ However no gains in maximal strength were reported in this clinical trial.³⁶ In the light of those results, exercise could be an effective way to stimulate the IGF-1 signaling pathway in order to promote muscle growth. However, the heterogeneity of the responses to exercise needs to be firstly addressed.

3.6.3 Study limitations

This original study presents some limitations to take into consideration. The first limitation is associated with the limited recruitment to a specific phenotype to counter the inherent variability of clinical presentation in DM1 patients. Consequently, the conclusions of this study are only applicable for DM1 men with the adult-onset phenotype who are men between 30 and 65 years. Even within this narrow phenotype of the disease, there are still many variations between individuals. This suggests that of a larger number of participants are needed to come to firm conclusions. The second limitation comes from the western blotting technique. Although widely recognized by the scientific community as being one of the best method to evaluate protein level of expression, western blotting is a semi-quantitative measure. Thus, in order to come to solid conclusions, the observed differences must be of a sufficient magnitude and the number of participants must be high. The main limitations of this study could be addressed by recruiting a more elevated number of participants, but DM1 is a rare disease and potential candidates are scarce.

3.6.4 Further investigations

It is important to note that this study is still ongoing. Due to the heterogeneity between individuals in DM1, a more elevated number will be needed to better understand which characteristics make them more susceptible to positively respond to exercise. There is a present collaboration with the Neuromuscular Clinic of the CIUSSS Capitale Nationale (Québec, Canada) to recruit ten more participants. The recruitment is scheduled to begin in fall 2017.

Furthermore, more tests are needed to have a more complete picture of the catabolic and anabolic signaling cascade responses to exercise in DM1. Other actors of these cascades need to be evaluated, such as FoxO1, p-FoxO1, FoxO3 and p-FoxO3, for the protein degradation pathway and S6, p-S6, P70s6k and p-P70s6k for the protein synthesis pathway. Evaluation of different myogenesis makers such as Pax-7 and MyoD could also provide further insight into how skeletal muscle of patients with DM1 responds to maximal eccentric exercise stimulus.

3.7 Conclusion

These results suggest that DM1 patients can present various responses to exercise-induced muscle damage when considering simultaneously hypertrophy and atrophy signaling pathways. From a clinical standpoint, although very preliminary, these results are encouraging as they suggest that skeletal muscle in DM1 can undergo adaptations in some patients and physical exercises can trigger positive cellular and molecular responses. This ongoing project will soon recruit new participants in order to bring further conclusions as well as undertake new evaluations to investigate all aspects of the catabolic and anabolic signaling pathways along with the addition of myogenesis assessments.

3.8 List of abbreviations

Abbreviation	Definition
Akt	Protein kinase B
ATP	Adenosine triphosphate
BCA	Bicinchoninic acid
BSA	Bovine serum albumin
CTG	Cytosine, thymine and guanine nucleotide triplet
CIUSSS	Centre Intégré Universitaire de Santé et Services Sociaux
DM1	Myotonic Dystrophy type 1
<i>DMPK</i>	<i>Dystrophy Myotonic Protein Kinase</i> gene
FoxO	Forkhead box protein O
Gsk3 β	Glycogen synthase kinase 3 beta
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
MIRS	Muscle impairment rating scale
mTOR	Mechanistic target of rapamycin
MuRF1	Muscle ring finger protein 1
MVIC	Maximal voluntary isometric contraction
p-Akt	Phosphorylated protein kinase B
Pax-7	Paired box protein-7
PCr	Phosphocreatine
PI3K	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase
p-mTOR	Phosphorylated mechanistic target of rapamycin
p-S6	Phosphorylated S6 ribosomal protein
rhIGF-1	Recombinant human insulin-like growth factor 1
S6	S6 ribosomal protein
SEM	Standard error of the mean

3.9 References

1. Halliday, D., G.C. Ford, R.H. Edwards, M.J. Rennie, and R.C. Griggs, In vivo estimation of muscle protein synthesis in myotonic dystrophy. *Ann Neurol*, 1985. 17(1): p. 65-9.
2. Lindeman, E., F. Spaans, J. Reulen, P. Leffers, and J. Drukker, Progressive resistance training in neuromuscular patients. Effects on force and surface EMG. *Journal Of Electromyography And Kinesiology: Official Journal Of The International Society Of Electrophysiological Kinesiology*, 1999. 9(6): p. 379-384.
3. Orngreen, M.C., D.B. Olsen, and J. Vissing, Aerobic training in patients with myotonic dystrophy type 1. *Annals Of Neurology*, 2005. 57(5): p. 754-757.
4. Brook, J.D., M.E. McCurrach, H.G. Harley, A.J. Buckler, D. Church, H. Aburatani, K. Hunter, V.P. Stanton, J.P. Thirion, T. Hudson, and et al., Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell*, 1992. 69(2): p. 385.
5. Fu, Y.H., A. Pizzuti, R.G. Fenwick, Jr., J. King, S. Rajnarayan, P.W. Dunne, J. Dubel, G.A. Nasser, T. Ashizawa, P. de Jong, and et al., An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy. *Science*, 1992. 255(5049): p. 1256-8.
6. Furling, D., L. Coiffier, V. Mouly, J.P. Barbet, J.L. St Guily, K. Taneja, G. Gourdon, C. Junien, and G.S. Butler-Browne, Defective satellite cells in congenital myotonic dystrophy. *Hum Mol Genet*, 2001. 10(19): p. 2079-87.
7. Harley, H.G., J.D. Brook, S.A. Rundle, S. Crow, W. Reardon, A.J. Buckler, P.S. Harper, D.E. Housman, and D.J. Shaw, Expansion of an unstable DNA region and phenotypic variation in myotonic dystrophy. *Nature*, 1992. 355(6360): p. 545-6.
8. Theadom, A., M. Rodrigues, R. Roxburgh, S. Balalla, C. Higgins, R. Bhattacharjee, K. Jones, R. Krishnamurthi, and V. Feigin, Prevalence of muscular dystrophies: a systematic literature review. *Neuroepidemiology*, 2014. 43(3-4): p. 259-68.
9. Harley, H.G., S.A. Rundle, J.C. MacMillan, J. Myring, J.D. Brook, S. Crow, W. Reardon, I. Fenton, D.J. Shaw, and P.S. Harper, Size of the unstable CTG repeat sequence in relation to phenotype and parental transmission in myotonic dystrophy. *Am J Hum Genet*, 1993. 52(6): p. 1164-74.
10. De Antonio, M., C. Dogan, D. Hamroun, M. Mati, S. Zerrouki, B. Eymard, S. Katsahian, G. Bassez, and French Myotonic Dystrophy Clinical Network, Unravelling the myotonic dystrophy type 1 clinical spectrum: A systematic registry-based study with implications for disease classification. *Rev Neurol (Paris)*, 2016. 172(10): p. 572-580

11. Mathieu, J., H. Boivin, and C.L. Richards, Quantitative motor assessment in myotonic dystrophy. *Can J Neurol Sci*, 2003. 30(2): p. 129-36.
12. Timchenko, L., Molecular mechanisms of muscle atrophy in myotonic dystrophies. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013. 45(10): p. 2280-7.
13. Gagnon, C., J. Mathieu, S. Jean, L. Laberge, M. Perron, S. Veillette, L. Richer, and L. Noreau, Predictors of disrupted social participation in myotonic dystrophy type 1. *Arch Phys Med Rehabil*, 2008. 89(7): p. 1246-55.
14. Gagnon, C., J. Mathieu, and L. Noreau, Life habits in myotonic dystrophy type 1. *J Rehabil Med*, 2007. 39(7): p. 560-6.
15. Voet, N.B., E.L. van der Kooi, Riphagen, II, E. Lindeman, B.G. van Engelen, and A.C. Geurts, Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(7): p. N.PAG.
16. Bhagavati, S., S.A. Shafiq, and W. Xu, (CTG)_n repeats markedly inhibit differentiation of the C2C12 myoblast cell line: implications for congenital myotonic dystrophy. *Biochim Biophys Acta*, 1999. 1453(2): p. 221-9.
17. Bigot, A., A.F. Klein, E. Gasnier, V. Jacquemin, P. Ravassard, G. Butler-Browne, V. Mouly, and D. Furling, Large CTG repeats trigger p16-dependent premature senescence in myotonic dystrophy type 1 muscle precursor cells. *Am J Pathol*, 2009. 174(4): p. 1435-42.
18. Furling, D., D. Lemieux, K. Taneja, and J. Puymirat, Decreased levels of myotonic dystrophy protein kinase (DMPK) and delayed differentiation in human myotonic dystrophy myoblasts. *Neuromuscul Disord*, 2001. 11(8): p. 728-35.
19. Sabourin, L.A., K. Tamai, M.A. Narang, and R.G. Korneluk, Overexpression of 3'-untranslated region of the myotonic dystrophy kinase cDNA inhibits myoblast differentiation in vitro. *J Biol Chem*, 1997. 272(47): p. 29626-35.
20. Fernandez-Real, J.M., A. Molina, M. Broch, W. Ricart, C. Gutierrez, R. Casamitjana, J. Vendrell, J. Soler, and J.M. Gomez-Saez, Tumor necrosis factor system activity is associated with insulin resistance and dyslipidemia in myotonic dystrophy. *Diabetes*, 1999. 48(5): p. 1108-12.
21. Zhang, L., J.E. Lee, J. Wilusz, and C.J. Wilusz, The RNA-binding protein CUGBP1 regulates stability of tumor necrosis factor mRNA in muscle cells: implications for myotonic dystrophy. *J Biol Chem*, 2008. 283(33): p. 22457-63.
22. Griggs, R.C., D. Halliday, W. Kingston, and R.T. Moxley, 3rd, Effect of testosterone on muscle protein synthesis in myotonic dystrophy. *Ann Neurol*, 1986. 20(5): p. 590-6.

23. Nadaj-Pakleza, A., A. Lusakowska, A. Sulek-Piatkowska, W. Krysa, M. Rajkiewicz, H. Kwiecinski, and A. Kaminska, Muscle pathology in myotonic dystrophy: light and electron microscopic investigation in eighteen patients. *Folia Morphol (Warsz)*, 2011. 70(2): p. 121-9.
24. Tohgi, H., K. Utsugisawa, A. Kawamorita, M. Yamagata, K. Saitoh, and K. Hashimoto, Effects of CTG trinucleotide repeat expansion in leukocytes on quantitative muscle histopathology in myotonic dystrophy. *Muscle Nerve*, 1997. 20(2): p. 232-4.
25. Douglas, J., S. Pearson, A. Ross, and M. McGuigan, Eccentric Exercise: Physiological Characteristics and Acute Responses. *Sports Med*, 2017. 47(4): p. 663-675.
26. Timchenko, L., Molecular mechanisms of muscle atrophy in myotonic dystrophies. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013. 45(10): p. 2280-7.
27. Barnes, P.R., G.J. Kemp, D.J. Taylor, and G.K. Radda, Skeletal muscle metabolism in myotonic dystrophy A 31P magnetic resonance spectroscopy study. *Brain*, 1997. 120 (Pt 10): p. 1699-711.
28. Rehunen, S., P. Karli, and M. Härkönen, High-energy phosphate compounds in slow-twitch and fast-twitch muscle fibres. Changes during exercise in some neuromuscular diseases. *Journal Of The Neurological Sciences*, 1985. 67(3): p. 299-306.
29. Taylor, D.J., G.J. Kemp, C.G. Woods, J.H. Edwards, and G.K. Radda, Skeletal muscle bioenergetics in myotonic dystrophy. *Journal Of The Neurological Sciences*, 1993. 116(2): p. 193-200.
30. Trenell, M.I., C.H. Thompson, and C.M. Sue, Exercise and myotonic dystrophy: a 31P magnetic resonance spectroscopy and magnetic resonance imaging case study. *Annals of Neurology*, 2006. 59(5): p. 871-872.
31. Tollbäck, A., S. Eriksson, A. Wredenberg, G. Jenner, R. Vargas, K. Borg, and T. Ansved, Effects of high resistance training in patients with myotonic dystrophy. *Scandinavian Journal Of Rehabilitation Medicine*, 1999. 31(1): p. 9-16.
32. Dogan, C., M. De Antonio, D. Hamroun, H. Varet, M. Fabbro, F. Rougier, K. Amarof, M.C. Arne Bes, A.L. Bedat-Millet, A. Behin, R. Bellance, F. Bouhour, C. Boutte, F. Boyer, E. Campana-Salort, F. Chapon, P. Cintas, C. Desnuelle, R. Deschamps, V. Drouin-Garraud, X. Ferrer, H. Gervais-Bernard, K. Ghorab, P. Laforet, A. Magot, L. Magy, D. Menard, M.C. Minot, A. Nadaj-Pakleza, S. Pellieux, Y. Pereon, M. Preudhomme, J. Pouget, S. Sacconi, G. Sole, T. Stojkovich, V. Tiffreau, A. Urtizberea, C. Vial, F. Zagnoli, G. Caranhac, C. Bourlier, G. Riviere, A. Geille, R.K. Gherardi, B. Eymard, J. Puymirat, S. Katsahian, and G. Bassez, Gender as a Modifying Factor Influencing Myotonic Dystrophy Type 1 Phenotype Severity and Mortality: A Nationwide Multiple Databases Cross-Sectional Observational Study. *PLoS One*, 2016. 11(2): p. e0148264.

33. Hogrel, J.Y., C.A. Payan, G. Ollivier, V. Tanant, S. Attarian, A. Couillandre, A. Dupeyron, L. Lacomblez, V. Doppler, V. Meininger, C. Tranchant, J. Pouget, and C. Desnuelle, Development of a French isometric strength normative database for adults using quantitative muscle testing. *Arch Phys Med Rehabil*, 2007. 88(10): p. 1289-97.
34. Gallais, B., M. Montreuil, M. Gargiulo, B. Eymard, C. Gagnon, and L. Laberge, Prevalence and correlates of apathy in myotonic dystrophy type 1. *BMC Neurol*, 2015. 15: p. 148.
35. Furling, D., A. Marette, and J. Puymirat, Insulin-like growth factor I circumvents defective insulin action in human myotonic dystrophy skeletal muscle cells. *Endocrinology*, 1999. 140(9): p. 4244-50.
36. Heatwole, C.R., K.J. Eichinger, D.I. Friedman, J.E. Hilbert, C.E. Jackson, E.L. Logigian, W.B. Martens, M.P. McDermott, S.K. Pandya, C. Quinn, A.M. Smirnow, C.A. Thornton, and R.T. Moxley, 3rd, Open-label trial of recombinant human insulin-like growth factor 1/recombinant human insulin-like growth factor binding protein 3 in myotonic dystrophy type 1. *Arch Neurol*, 2011. 68(1): p. 37-44.

Chapitre 4 : Discussion et conclusion

4.1 Entraînement physique et DM1

4.1.1 Réponses musculaires des patients DM1 à l'exercice aigu

Pour bien comprendre comment le muscle squelettique peut s'adapter à l'entraînement, il convient d'étudier sa réponse à l'exercice. Cet ouvrage a donc été basé sur cette prémisse afin d'étudier le muscle squelettique dans la DM1. Dans la revue systématique de littérature présentée au chapitre 2, seulement sept études traitant des réponses musculaires des patients DM1 à l'exercice aigu ont émané de la recherche bibliographique.^{87-91, 114, 115} À ces connaissances s'ajoutent celles issues de l'article en préparation portant sur l'effet de l'exercice aigu excentrique sur les cascades de synthèse et de dégradation des protéines dans le muscle squelettique chez des hommes atteints de DM1.

Un des sujets les plus communs retrouvé dans les études recensées est l'effet de l'exercice aigu sur le métabolisme des métabolites bioénergétiques tels l'ATP et la PCr.⁸⁷⁻⁸⁹ Alors que Barnes *et al.*⁸⁷ et Taylor *et al.*⁸⁹ ont utilisé des techniques d'IRM pour quantifier les métabolites et le pH intramusculaire, Rehunen *et al.*⁸⁸ ont utilisé des analyses par biopsies musculaires. Les trois études arrivent à des conclusions semblables lorsque les patients DM1 sont comparés à des individus non atteints post-exercice : Rehunen *et al.* détectent une tendance non significative chez les patients DM1 vers une plus grande déplétion des métabolites bioénergétiques et Barnes *et al.* de même que Taylor *et al.* rapportent une déplétion significative et plus rapide de ces métabolites bioénergétiques suivant l'exercice. Ces derniers rapportent aussi de plus faibles variations du pH intramusculaire chez les DM1 en comparaison avec des individus non atteints.^{87, 89} L'ensemble de ces facteurs suggèrent la présence de désordres d'ordre mitochondrial dans le métabolisme énergétique des patients atteints de DM1. Cette hypothèse est renforcée par l'étude de Siciliano *et al.* qui ont rapporté une hausse du taux de lactate sanguin au repos et pendant l'exercice chez des individus atteints de DM1 en comparaison à des contrôles.¹¹⁵ Bien qu'éloignés du sujet du présent mémoire, ces problèmes de métabolisme énergétique peuvent indirectement contribuer à la faiblesse et l'atrophie musculaires observées en DM1. En effet, un défaut dans la voie du métabolisme des glucides peut mener à l'utilisation

des acides aminés dans les muscles comme source d'énergie et ainsi contribuer à l'atrophie musculaire.

Un autre sujet retrouvé dans les études recensées est l'analyse de la force musculaire et du signal électromyographique pendant une séance unique d'exercice.^{90, 91, 114} Dans les trois études traitant de cet aspect, les individus atteints de DM1 présentent, au niveau basal, une force maximale inférieure aux personnes non atteintes.^{90, 91, 114} Cependant, chez les patients atteints de DM1, le temps de contraction avant l'épuisement a été rapporté comme étant égal ou supérieur aux personnes non atteintes lorsque la charge de travail est ajustée en pourcentage de la force maximale.^{90, 91, 114} Ainsi, les individus atteints de DM1 ne semblent donc pas présenter de troubles liés à l'endurance musculaire lorsque la charge est adaptée à leur force maximale. Ces résultats semblent contradictoires par rapport à ceux présentés précédemment, qui rapportent des signes de troubles du métabolisme des glucides. Ceci peut possiblement s'expliquer par la nature différente du modèle d'exercice utilisé dans les deux types d'études. En effet, des exercices de nature aérobie sont utilisés dans les études portant sur la bioénergétique alors que des exercices en résistance sont employés pour les études avec électromyographie et évaluation de la force musculaire. Ces données sont toutefois exploratoires et des études supplémentaires sont nécessaires afin de mieux comprendre les différents mécanismes impliqués ainsi que leurs interactions.

Il va sans dire que la littérature permettant de comprendre les effets de l'exercice aigu sur le muscle squelettique des personnes atteintes de DM1 est limitée. L'impact de la maladie sur plusieurs concepts importants de la physiologie musculaire ne sont pas compris entièrement tels que la myogenèse, l'implication du système immunitaire et les cascades de signalisation menant à la synthèse et à la dégradation des protéines. C'est ce dernier aspect qui est abordé dans le chapitre 3 du présent mémoire. À l'instar de plusieurs études en DM1, les résultats obtenus démontrent que les réponses à l'exercice sont variables entre les participants. Par contre, certains individus évalués ont clairement présenté une réponse favorable à l'exercice puisqu'une augmentation de l'expression des marqueurs de synthèse des protéines et une diminution de l'expression des marqueurs de dégradation ont été observées. L'augmentation des marqueurs de synthèse des protéines post-exercice est particulièrement intéressante puisqu'elle pourrait représenter un mécanisme alternatif pouvant compenser l'altération de la voie d'Akt^{12, 68, 69} et

l'inhibition de mTOR chez des individus atteints de DM1.^{70, 71} En d'autres mots, le protocole d'exercice semble activer la voie de synthèse des protéines chez cette population, ce qui suggère que les mécanismes nécessaires à l'hypertrophie musculaire sont intègres chez celle-ci. Par contre, il aurait été intéressant d'évaluer plus d'un groupe musculaire. La continuité de ce projet aidera à identifier les raisons expliquant l'hétérogénéité des réponses observées à l'exercice. Ces résultats auront potentiellement un impact clinique significatif pour les professionnels de la santé travaillant auprès de la population DM1 puisqu'ils pourront identifier quels individus sont plus susceptibles de répondre adéquatement à l'entraînement.

4.1.2 Réponses musculaires des patients DM1 à l'entraînement

Dans la revue de littérature, quinze études se sont intéressées aux effets des interventions chroniques sur le muscle squelettique des personnes atteintes de DM1. Ces interventions chroniques ont pris plusieurs formes : stimulation neuromusculaire, l'entraînement en force, l'entraînement aérobie, l'entraînement de l'équilibre, le suivi en réadaptation multidisciplinaire et l'entraînement avec des modalités variées en groupe.

Malgré les différents types d'intervention, plusieurs d'études rencontrent le même problème, soit l'hétérogénéité des résultats dans les mesures de force musculaire.^{92, 96-100, 107} Plus précisément, dans un échantillon donné, tous les patients ne répondent pas de la même façon à une intervention,^{92, 96, 98-100, 107} et des différences sont également observées dans la réponse à l'exercice entre les groupes musculaires d'un même individu.^{96, 97, 107} Ces observations suggèrent que tous les patients atteints de DM1 ne semblent pas présenter le même potentiel d'adaptations musculaires en faveur de l'hypertrophie musculaire. Une conclusion similaire à celle décrite au chapitre 3 du présent mémoire portant sur l'évaluation des cascades de signalisation cataboliques et anaboliques musculaires post-exercice. Néanmoins, aucune étude mis à part celle conduite par Hammarén *et al.* n'a rapporté d'effets délétères d'un programme d'entraînement sur la force musculaire chez les DM1. Dans le cas de cette étude, des pertes de force musculaire maximales ont été rapportées dans le muscle tibial antérieur des participants, un muscle connu pour être particulièrement affecté par la maladie en raison sa localisation distale. Malgré la justification des auteurs par rapport à l'intensité du programme d'entraînement qui aurait causé cette perte de force, une limite importante demeure dans cette étude puisque la force musculaire a été évaluée

par un bilan musculaire quantifié de type *break test*, une méthodologie pouvant entraîner des erreurs de mesure.^{33, 34}

Afin de comprendre les adaptations musculaires induites par l'exercice, il est essentiel d'étudier les mécanismes physiologiques sous-jacents. Très peu d'études se sont penchées sur les mécanismes expliquant les adaptations du muscle squelettique observées chez des personnes atteintes de DM1 suite à des interventions chroniques. Certaines se sont intéressées aux changements histomorphologiques (volume musculaire, l'infiltration graisseuse ou la surface de section des fibres musculaires), aux changements neuromusculaires (conduction électrique musculaire) ou aux changements métaboliques (ratios d'ATP et de phosphocréatine). De façon générale, les interventions ont mené à un effet neutre ou positif sur ces différents indicateurs. Cette hétérogénéité peut s'expliquer par la nature différente des interventions pour lesquelles les mêmes paramètres physiologiques ont été évalués (entraînement en force, aérobie ou par stimulation neuromusculaire). Une seule étude, menée chez 9 participants, s'est intéressée au volume musculaire et à la surface de section des fibres musculaires avec un entraînement en force. Celle-ci ne rapporte pas de changements significatifs, bien que la surface de section des fibres de type 1 tend à augmenter, et ce, après avoir exclu un patient qui avait abandonné son programme d'entraînement après 6 semaines (sur 12 semaines au total).³⁰ Il est important de noter que dans cette étude ils ont utilisé le membre inférieur controlatéral (non entraîné) comme contrôle, ce qui peut mener à des erreurs de mesure. Il est aussi possible de poser l'hypothèse que les adaptations de type hypertrophie prennent plus de temps à observer chez les patients atteints de DM1 en raison des altérations de certains acteurs de la voie de synthèse démontrées chez cette population (ex : la voie de l'insuline ou l'inhibition de l'activation de mTOR).^{12, 68, 70} L'autre étude qui s'est intéressée à la surface de section des fibres musculaires rapporte une augmentation significative après 12 semaines d'entraînement aérobie.¹⁰¹ À première vue, il peut sembler contre-intuitif d'observer une croissance des fibres musculaires après un entraînement de type aérobie, mais il faut considérer que les personnes atteintes de DM1 sont souvent sédentaires³⁹ et qu'un entraînement sur ergocycle peut constituer, pour ces individus, un stimulus de force musculaire menant à l'hypertrophie. De plus, une étude menée par Trenell *et al.* ayant repris le même protocole chez un sujet unique a rapporté une normalisation des taux de métabolites bioénergétiques (ATP et phosphocréatine) ainsi que du pH intramusculaire.¹⁰² En

considérant le nombre très restreint d'études portant sur les effets physiologiques d'un programme d'entraînement sur le muscle squelettique chez des personnes atteintes de DM1, il demeure nécessaire de valider ces observations et hypothèses avec de nouvelles études.

4.2 Limites des études

4.2.1 Scoping review

Voet *et al.* ont réalisé une revue systématique de littérature, cependant celle-ci a seulement pu statuer que l'exercice est sécuritaire sans arriver à plus de conclusions.⁷⁹ Pour faire une synthèse et intégrer les résultats, comme dans le cas des revues systématiques ou des méta-analyses, deux conditions sont requises : la première est qu'il y ait une évaluation de la qualité des études et la seconde nécessite une quantité suffisante d'études de haute qualité avec des devis semblables pour permettre une synthèse.¹¹⁶ Bien qu'un des objectifs de cette revue systématique était de résumer la littérature actuelle sur le sujet, étant de type *scoping review*, la qualité des études retenus n'a pas été évaluée. Il faut donc l'utiliser comme un guide de ce qui a été étudié ou non et prendre soin d'évaluer le devis de chaque article avant d'utiliser les résultats. Bien entendu, cette revue accomplit bien son objectif d'identifier les lacunes dans la littérature actuelle, ce qu'un devis de type revue systématique ne pourrait pas atteindre.

4.2.2 Effet de l'exercice excentrique aigu sur le muscle squelettique chez les patients DM1

Les conclusions de l'étude présentée au chapitre 3 sont actuellement limitées en raison du nombre restreint de participants sur lequel les analyses ont été effectuées. Par contre, le recrutement imminent de nouveaux participants permettra de corriger cette situation. Il demeure cependant possible que malgré l'ajout des dix nouveaux participants, les résultats demeurent très hétérogènes. Avec un nombre plus élevé de participants, il sera cependant plus facile d'essayer d'établir des corrélations avec d'autres caractéristiques des individus telles que le nombre de répétitions CTG, la force musculaire ou le niveau d'activité physique pratiqué par ceux-ci. Ensuite, puisque la DM1 présente habituellement un mosaïcisme somatique,⁷ la mesure des répétitions CTG dans le sang n'est pas la méthode idéale pour témoigner de l'atteinte musculaire.

Cette limite sera aussi adressée dans l'article complet puisque nous avons une collaboration avec un laboratoire possédant l'expertise nécessaire pour évaluer le nombre de répétitions CTG musculaires qui pourra faire ces analyses pour notre étude.

Finalement, la dernière limite réside dans la technique de laboratoire utilisée, soit l'immunobuvardage (western blot). Cette technique est largement acceptée par la communauté scientifique et demeure une des meilleures pour évaluer l'expression des protéines, mais il faut tenir en compte qu'elle demeure semi-quantitative. Cela implique que les changements doivent être de grande amplitude pour être considérés significatifs. La technique d'immunobuvardage ne permet pas de détecter des changements légers de l'expression des protéines.

4.3 Perspectives

Les perspectives de ce projet sont très nombreuses pour la recherche en DM1 car encore beaucoup d'aspects de la maladie sont mal compris. La progression précise de la maladie demeure encore sous documentée et le besoin d'identifier des biomarqueurs précis pour mesurer l'effet des interventions cliniques ou pharmacologiques se fait sentir. Avec l'étude plus approfondie de différents paramètres physiologiques tels que les marqueurs de synthèse et de dégradation de protéines, la surface de section des fibres musculaires ou la qualité du tissu musculaire (infiltration grasseuse, proportion de tissus fibreux), il sera peut-être possible d'identifier un ou des biomarqueur(s) adéquat(s).

De plus, l'étude des indicateurs précis de la condition musculaire pré- et post-exercice pourrait permettre d'identifier dès lors les meilleurs candidats pour répondre à l'exercice. Les facteurs influençant la réponse à l'exercice demeurent essentiels pour une prise en charge adéquate par des professionnels de la santé visant à contrer les déficiences musculaires chez des patients atteints de DM1. Ces connaissances pourront aussi servir à déterminer le dosage idéal à utiliser dans un programme de réadaptation pour contrer les pertes de force musculaire dans de nouvelles études. Une fois que ces paramètres seront déterminés, les professionnels de la santé seront beaucoup mieux outillés pour guider leur patients DM1 dans l'amélioration de leur qualité de vie.

L'influence des autres systèmes sur le muscle squelettique chez les personnes atteintes de DM1 demeure aussi méconnue. Par exemple, la faiblesse des muscles respiratoires chez les patients les plus atteints entraîne des syndromes respiratoires restrictifs.²⁹ Il est connu, dans d'autres populations, que de tels problèmes peuvent avoir des effets néfastes sur le muscle squelettique.^{45,}
¹¹⁷ Par exemple, les gens atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique présentent aussi de l'atrophie musculaire.^{45, 117} Ce phénomène est expliqué par un déséquilibre des voies de synthèse et de dégradation des protéines musculaires en faveur de la dégradation liée à la condition respiratoire des patients.^{45, 117} Il demeure par contre inconnu si des effets similaires se produisent chez les DM1. La compréhension de ces influences inter-systèmes est essentielle pour les professionnels de la santé qui traitent des individus atteints de DM1. De plus, cette compréhension favorisera la compréhension de l'évolution de la maladie et la mesure de l'efficacité des interventions pour la contrer.

De nouvelles thérapies pharmacologiques qui visent les mécanismes pathologiques en amont de la DM1 sont présentement en développement.^{109, 110} Si ces thérapies s'avèrent efficaces pour freiner la progression de la maladie, il demeure probable que l'ajout d'interventions de type entraînement soient nécessaires afin de renverser les effets déjà présents chez les individus atteints ou même de potentialiser les effets de la thérapie. Il a d'ailleurs été rapporté que les interventions pharmacologiques potentielles à ce jour sont limitées et ne pourraient pas entièrement contrer les effets de la maladie.¹¹³ Il sera donc important de bien documenter l'effet de ces thérapies seules et avec un entraînement ainsi que de déterminer les dosages optimaux et sécuritaires pour les personnes traitées. L'utilisation de biomarqueurs précis sera encore donc une fois essentielle pour tirer des conclusions claires.

Bien des questions demeurent dans l'étude de la DM1 et les perspectives nommées précédemment ne sont que des exemples. La DM1 est une maladie multisystémique et l'ensemble de ses manifestations doivent être considérées pour créer des traitements optimaux qui amélioreront la qualité de vie et la participation sociale des personnes atteintes. Il faudra donc trouver non seulement le dosage optimal des interventions, mais aussi la meilleure façon de l'appliquer malgré l'apathie et les troubles cognitifs affectant plusieurs patients, et ce, tout en favorisant leur autonomie.

4.4 Conclusion

Les objectifs de ce projet de maîtrise étaient d'élaborer une revue systématique de littérature à propos des interventions cliniques et de leurs effets sur le muscle squelettique chez des individus atteints de DM1 ainsi que de déterminer l'effet de l'exercice excentrique maximal sur les cascades de signalisation de synthèse et de dégradation des protéines dans le muscle squelettique chez des hommes atteints de DM1. Ces deux objectifs ont été adressés par les chapitres 2 et 3 présentés dans ce mémoire. Les principaux résultats obtenus au cours de ce projet de maîtrise sont: le manque de littérature à propos des effets des interventions en réadaptation sur le muscle squelettique chez les personnes atteintes de DM1, l'hétérogénéité de la réponse à l'exercice entre différents patients atteints de DM1 et finalement, des évidences novatrices qui suggèrent que le muscle squelettique des personnes atteintes de DM1 possède les principaux acteurs permettant de stimuler l'hypertrophie musculaire. De nombreuses perspectives demeurent dans l'étude de la DM1, dont plusieurs seront adressées dans mon projet de doctorat. Ce dernier vise à poursuivre le projet d'évaluation de la réponse à l'exercice excentrique aigu, identifier des biomarqueurs précis permettant de suivre l'évolution de la maladie, documenter l'effet des déficiences du système respiratoire sur le muscle squelettique et évaluer l'effet de l'entraînement en résistance sur plusieurs paramètres physiologiques du muscle squelettique.

Références

1. Theadom, A., M. Rodrigues, R. Roxburgh, S. Balalla, C. Higgins, R. Bhattacharjee, K. Jones, R. Krishnamurthi, and V. Feigin, *Prevalence of muscular dystrophies: a systematic literature review*. Neuroepidemiology, 2014. **43**(3-4): p. 259-68.
2. Yotova, V., D. Labuda, E. Zietkiewicz, D. Gehl, A. Lovell, J.F. Lefebvre, S. Bourgeois, E. Lemieux-Blanchard, M. Labuda, H. Vezina, L. Houde, M. Tremblay, B. Toupance, E. Heyer, T.J. Hudson, and C. Laberge, *Anatomy of a founder effect: myotonic dystrophy in Northeastern Quebec*. Hum Genet, 2005. **117**(2-3): p. 177-87.
3. Mathieu, J., M. De Braekeleer, and C. Prevost, *Genealogical reconstruction of myotonic dystrophy in the Saguenay-Lac-Saint-Jean area (Quebec, Canada)*. Neurology, 1990. **40**(5): p. 839-42.
4. Fu, Y.H., A. Pizzuti, R.G. Fenwick, Jr., J. King, S. Rajnarayan, P.W. Dunne, J. Dubel, G.A. Nasser, T. Ashizawa, P. de Jong, and et al., *An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy*. Science, 1992. **255**(5049): p. 1256-8.
5. Harley, H.G., S.A. Rundle, J.C. MacMillan, J. Myring, J.D. Brook, S. Crow, W. Reardon, I. Fenton, D.J. Shaw, and P.S. Harper, *Size of the unstable CTG repeat sequence in relation to phenotype and parental transmission in myotonic dystrophy*. Am J Hum Genet, 1993. **52**(6): p. 1164-74.
6. De Antonio, M., C. Dogan, D. Hamroun, M. Mati, S. Zerrouki, B. Eymard, S. Katsahian, G. Bassez, and N. French Myotonic Dystrophy Clinical, *Unravelling the myotonic dystrophy type 1 clinical spectrum: A systematic registry-based study with implications for disease classification*. Rev Neurol (Paris), 2016. **172**(10): p. 572-580.
7. Savic Pavicevic, D., J. Miladinovic, M. Brkusanin, S. Svikovic, S. Djurica, G. Brajuskovic, and S. Romac, *Molecular genetics and genetic testing in myotonic dystrophy type 1*. Biomed Res Int, 2013. **2013**: p. 391821.
8. Wong, L.J. and T. Ashizawa, *Instability of the (CTG)_n repeat in congenital myotonic dystrophy*. Am J Hum Genet, 1997. **61**(6): p. 1445-8.
9. Thornton, C.A., K. Johnson, and R.T. Moxley, 3rd, *Myotonic dystrophy patients have larger CTG expansions in skeletal muscle than in leukocytes*. Ann Neurol, 1994. **35**(1): p. 104-7.
10. Hedberg, B., M. Anvret, and T. Ansved, *CTG-repeat length in distal and proximal leg muscles of symptomatic and non-symptomatic patients with myotonic dystrophy: relation to muscle strength and degree of histopathological abnormalities*. Eur J Neurol, 1999. **6**(3): p. 341-6.
11. Martorell, L., K. Johnson, C.A. Boucher, and M. Baiget, *Somatic instability of the myotonic dystrophy (CTG)_n repeat during human fetal development*. Hum Mol Genet, 1997. **6**(6): p. 877-80.

12. Mateos-Aierdi, A.J., M. Goicoechea, A. Aiastui, R. Fernandez-Torron, M. Garcia-Puga, A. Matheu, and A. Lopez de Munain, *Muscle wasting in myotonic dystrophies: a model of premature aging*. Front Aging Neurosci, 2015. **7**: p. 125.
13. Pantic, B., E. Trevisan, A. Citta, M.P. Rigobello, O. Marin, P. Bernardi, S. Salvatori, and A. Rasola, *Myotonic dystrophy protein kinase (DMPK) prevents ROS-induced cell death by assembling a hexokinase II-Src complex on the mitochondrial surface*. Cell Death Dis, 2013. **4**: p. e858.
14. Forner, F., S. Furlan, and S. Salvatori, *Mass spectrometry analysis of complexes formed by myotonic dystrophy protein kinase (DMPK)*. Biochim Biophys Acta, 2010. **1804**(6): p. 1334-41.
15. Harmon, E.B., M.L. Harmon, T.D. Larsen, A.F. Paulson, and M.B. Perryman, *Myotonic dystrophy protein kinase is expressed in embryonic myocytes and is required for myotube formation*. Dev Dyn, 2008. **237**(9): p. 2353-66.
16. Jansen, G., P.J. Groenen, D. Bachner, P.H. Jap, M. Coerwinkel, F. Oerlemans, W. van den Broek, B. Gohlsch, D. Pette, J.J. Plomp, P.C. Molenaar, M.G. Nederhoff, C.J. van Echteld, M. Dekker, A. Berns, H. Hameister, and B. Wieringa, *Abnormal myotonic dystrophy protein kinase levels produce only mild myopathy in mice*. Nat Genet, 1996. **13**(3): p. 316-24.
17. Reddy, S., D.B. Smith, M.M. Rich, J.M. Leferovich, P. Reilly, B.M. Davis, K. Tran, H. Rayburn, R. Bronson, D. Cros, R.J. Balice-Gordon, and D. Housman, *Mice lacking the myotonic dystrophy protein kinase develop a late onset progressive myopathy*. Nat Genet, 1996. **13**(3): p. 325-35.
18. Villegas, V.E. and P.G. Zaphiropoulos, *Neighboring gene regulation by antisense long non-coding RNAs*. Int J Mol Sci, 2015. **16**(2): p. 3251-66.
19. Buckley, L., M. Lacey, and M. Ehrlich, *Epigenetics of the myotonic dystrophy-associated DMPK gene neighborhood*. Epigenomics, 2016. **8**(1): p. 13-31.
20. Korade-Mirnic, Z., J. Tarleton, S. Servidei, R.R. Casey, M. Gennarelli, E. Pegoraro, C. Angelini, and E.P. Hoffman, *Myotonic dystrophy: tissue-specific effect of somatic CTG expansions on allele-specific DMAHP/SIX5 expression*. Hum Mol Genet, 1999. **8**(6): p. 1017-23.
21. Frisch, R., K.R. Singleton, P.A. Moses, I.L. Gonzalez, P. Carango, H.G. Marks, and V.L. Funanage, *Effect of triplet repeat expansion on chromatin structure and expression of DMPK and neighboring genes, SIX5 and DMWD, in myotonic dystrophy*. Mol Genet Metab, 2001. **74**(1-2): p. 281-91.
22. Wakimoto, H., C.T. Maguire, M.C. Sherwood, M.M. Vargas, P.S. Sarkar, J. Han, S. Reddy, and C.I. Berul, *Characterization of cardiac conduction system abnormalities in mice with targeted disruption of Six5 gene*. J Interv Card Electrophysiol, 2002. **7**(2): p. 127-35.
23. Wansink, D.G. and B. Wieringa, *Transgenic mouse models for myotonic dystrophy type 1 (DM1)*. Cytogenet Genome Res, 2003. **100**(1-4): p. 230-42.
24. Timchenko, L., *Molecular mechanisms of muscle atrophy in myotonic dystrophies*. Int J Biochem Cell Biol, 2013. **45**(10): p. 2280-7.

25. Schoser, B. and L. Timchenko, *Myotonic dystrophies 1 and 2: complex diseases with complex mechanisms*. *Curr Genomics*, 2010. **11**(2): p. 77-90.
26. Cho, D.H. and S.J. Tapscott, *Myotonic dystrophy: emerging mechanisms for DM1 and DM2*. *Biochim Biophys Acta*, 2007. **1772**(2): p. 195-204.
27. Arsenault, M.E., C. Prevost, A. Lescault, C. Laberge, J. Puymirat, and J. Mathieu, *Clinical characteristics of myotonic dystrophy type 1 patients with small CTG expansions*. *Neurology*, 2006. **66**(8): p. 1248-50.
28. Hageman, A.T., F.J. Gabreels, K.D. Liem, K. Renkawek, and J.M. Boon, *Congenital myotonic dystrophy; a report on thirteen cases and a review of the literature*. *J Neurol Sci*, 1993. **115**(1): p. 95-101.
29. Harper, P.S., *Myotonic dystrophy*. 3rd ed. 2001, London: WB Saunders.
30. Tollbäck, A., S. Eriksson, A. Wredenberg, G. Jenner, R. Vargas, K. Borg, and T. Ansved, *Effects of high resistance training in patients with myotonic dystrophy*. *Scandinavian Journal Of Rehabilitation Medicine*, 1999. **31**(1): p. 9-16.
31. Mathieu, J., H. Boivin, and C.L. Richards, *Quantitative motor assessment in myotonic dystrophy*. *Can J Neurol Sci*, 2003. **30**(2): p. 129-36.
32. Hammaren, E., G. Kjellby-Wendt, and C. Lindberg, *Muscle force, balance and falls in muscular impaired individuals with myotonic dystrophy type 1: a five-year prospective cohort study*. *Neuromuscul Disord*, 2015. **25**(2): p. 141-8.
33. Agre, J.C., J.L. Magness, S.Z. Hull, K.C. Wright, T.L. Baxter, R. Patterson, and L. Stradel, *Strength testing with a portable dynamometer: reliability for upper and lower extremities*. *Arch Phys Med Rehabil*, 1987. **68**(7): p. 454-8.
34. Bohannon, R.W., *Intertester reliability of hand-held dynamometry: a concise summary of published research*. *Percept Mot Skills*, 1999. **88**(3 Pt 1): p. 899-902.
35. Petitclerc, E., L.J. Hebert, J. Mathieu, J. Desrosiers, and C. Gagnon, *Lower limb muscle strength impairment in late-onset and adult myotonic dystrophy type 1 phenotypes*. *Muscle Nerve*, 2017. **56**(1): p. 57-63.
36. Dogan, C., M. De Antonio, D. Hamroun, H. Varet, M. Fabbro, F. Rougier, K. Amarof, M.C. Arne Bes, A.L. Bedat-Millet, A. Behin, R. Bellance, F. Bouhour, C. Boutte, F. Boyer, E. Campana-Salort, F. Chapon, P. Cintas, C. Desnuelle, R. Deschamps, V. Drouin-Garraud, X. Ferrer, H. Gervais-Bernard, K. Ghorab, P. Laforet, A. Magot, L. Magy, D. Menard, M.C. Minot, A. Nadaj-Pakleza, S. Pellieux, Y. Pereon, M. Preudhomme, J. Pouget, S. Sacconi, G. Sole, T. Stojkovich, V. Tiffreau, A. Urtizbera, C. Vial, F. Zagnoli, G. Caranhac, C. Bourlier, G. Riviere, A. Geille, R.K. Gherardi, B. Eymard, J. Puymirat, S. Katsahian, and G. Bassez, *Gender as a Modifying Factor Influencing Myotonic Dystrophy Type 1 Phenotype Severity and Mortality: A Nationwide Multiple Databases Cross-Sectional Observational Study*. *PLoS One*, 2016. **11**(2): p. e0148264.

37. Lindeman, E., P. Leffers, J. Reulen, F. Spaans, and J. Drukker, *Quadriceps strength and timed motor performances in myotonic dystrophy, Charcot-Marie-Tooth disease, and healthy subjects*. Clin Rehabil, 1998. **12**(2): p. 127-35.
38. Hammaren, E., G. Kjellby-Wendt, J. Kowalski, and C. Lindberg, *Factors of importance for dynamic balance impairment and frequency of falls in individuals with myotonic dystrophy type 1 - a cross-sectional study - including reference values of Timed Up & Go, 10m walk and step test*. Neuromuscul Disord, 2014. **24**(3): p. 207-15.
39. Gagnon, C., J. Mathieu, and L. Noreau, *Life habits in myotonic dystrophy type 1*. J Rehabil Med, 2007. **39**(7): p. 560-6.
40. Gagnon, C., J. Mathieu, S. Jean, L. Laberge, M. Perron, S. Veillette, L. Richer, and L. Noreau, *Predictors of disrupted social participation in myotonic dystrophy type 1*. Arch Phys Med Rehabil, 2008. **89**(7): p. 1246-55.
41. Gagnon, C., M.C. Chouinard, L. Laberge, S. Veillette, P. Begin, R. Breton, S. Jean, D. Brisson, D. Gaudet, J. Mathieu, and D.M.I.E. Panel, *Health supervision and anticipatory guidance in adult myotonic dystrophy type 1*. Neuromuscul Disord, 2010. **20**(12): p. 847-51.
42. Relaix, F. and P.S. Zammit, *Satellite cells are essential for skeletal muscle regeneration: the cell on the edge returns centre stage*. Development, 2012. **139**(16): p. 2845-56.
43. Tajbakhsh, S., *Skeletal muscle stem cells in developmental versus regenerative myogenesis*. J Intern Med, 2009. **266**(4): p. 372-89.
44. Gollnick, P.D., B. Sjodin, J. Karlsson, E. Jansson, and B. Saltin, *Human soleus muscle: a comparison of fiber composition and enzyme activities with other leg muscles*. Pflugers Arch, 1974. **348**(3): p. 247-55.
45. Doucet, M., A.P. Russell, B. Leger, R. Debigare, D.R. Joanisse, M.A. Caron, P. LeBlanc, and F. Maltais, *Muscle atrophy and hypertrophy signaling in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2007. **176**(3): p. 261-9.
46. Dreyer, H.C., S. Fujita, E.L. Glynn, M.J. Drummond, E. Volpi, and B.B. Rasmussen, *Resistance exercise increases leg muscle protein synthesis and mTOR signalling independent of sex*. Acta Physiol (Oxf), 2010. **199**(1): p. 71-81.
47. Farnfield, M.M., L. Breen, K.A. Carey, A. Garnham, and D. Cameron-Smith, *Activation of mTOR signalling in young and old human skeletal muscle in response to combined resistance exercise and whey protein ingestion*. Appl Physiol Nutr Metab, 2012. **37**(1): p. 21-30.
48. Bodine, S.C. and L.M. Baehr, *Skeletal muscle atrophy and the E3 ubiquitin ligases MuRF1 and MAFbx/atrogin-1*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2014. **307**(6): p. E469-84.
49. Souza, J. and C. Gottfried, *Muscle injury: review of experimental models*. J Electromyogr Kinesiol, 2013. **23**(6): p. 1253-60.

50. Hardy, D., A. Besnard, M. Latil, G. Jouvion, D. Briand, C. Thepenier, Q. Pascal, A. Guguin, B. Gayraud-Morel, J.M. Cavaillon, S. Tajbakhsh, P. Rocheteau, and F. Chretien, *Comparative Study of Injury Models for Studying Muscle Regeneration in Mice*. PLoS One, 2016. **11**(1): p. e0147198.
51. Peake, J., K. Nosaka, and K. Suzuki, *Characterization of inflammatory responses to eccentric exercise in humans*. Exerc Immunol Rev, 2005. **11**: p. 64-85.
52. Duchesne, E., P. Bouchard, M.P. Roussel, and C.H. Cote, *Mast cells can regulate skeletal muscle cell proliferation by multiple mechanisms*. Muscle Nerve, 2013. **48**(3): p. 403-14.
53. Freidenreich, D.J. and J.S. Volek, *Immune responses to resistance exercise*. Exerc Immunol Rev, 2012. **18**: p. 8-41.
54. Dessem, D., R. Ambalavanar, M. Evancho, A. Moutanni, C. Yallampalli, and G. Bai, *Eccentric muscle contraction and stretching evoke mechanical hyperalgesia and modulate CGRP and P2X(3) expression in a functionally relevant manner*. Pain, 2010. **149**(2): p. 284-95.
55. Allen, J., Y. Sun, and J.A. Woods, *Exercise and the Regulation of Inflammatory Responses*. Prog Mol Biol Transl Sci, 2015. **135**: p. 337-54.
56. Lapointe, B.M., J. Frenette, and C.H. Cote, *Lengthening contraction-induced inflammation is linked to secondary damage but devoid of neutrophil invasion*. J Appl Physiol (1985), 2002. **92**(5): p. 1995-2004.
57. Paulsen, G., I. Egner, T. Raastad, F. Reinholt, S. Owe, F. Lauritzen, S.H. Brorson, and S. Koskinen, *Inflammatory markers CD11b, CD16, CD66b, CD68, myeloperoxidase and neutrophil elastase in eccentric exercised human skeletal muscles*. Histochem Cell Biol, 2013. **139**(5): p. 691-715.
58. Arnold, L., A. Henry, F. Poron, Y. Baba-Amer, N. van Rooijen, A. Plonquet, R.K. Gherardi, and B. Chazaud, *Inflammatory monocytes recruited after skeletal muscle injury switch into antiinflammatory macrophages to support myogenesis*. J Exp Med, 2007. **204**(5): p. 1057-69.
59. Zammit, P.S., T.A. Partridge, and Z. Yablonka-Reuveni, *The skeletal muscle satellite cell: the stem cell that came in from the cold*. J Histochem Cytochem, 2006. **54**(11): p. 1177-91.
60. Merly, F., L. Lescaudron, T. Rouaud, F. Crossin, and M.F. Gardahaut, *Macrophages enhance muscle satellite cell proliferation and delay their differentiation*. Muscle Nerve, 1999. **22**(6): p. 724-32.
61. Meola, G., *Clinical aspects, molecular pathomechanisms and management of myotonic dystrophies*. Acta Myol, 2013. **32**(3): p. 154-65.
62. Krivickas, L.S., T. Ansved, D. Suh, and W.R. Frontera, *Contractile properties of single muscle fibers in myotonic dystrophy*. Muscle Nerve, 2000. **23**(4): p. 529-37.
63. Cote, C., B. Hiba, L.J. Hebert, C. Vial, J.F. Remec, M. Janier, and J. Puymirat, *MRI of tibialis anterior skeletal muscle in myotonic dystrophy type 1*. Can J Neurol Sci, 2011. **38**(1): p. 112-8.

64. Griggs, R.C., D. Halliday, W. Kingston, and R.T. Moxley, 3rd, *Effect of testosterone on muscle protein synthesis in myotonic dystrophy*. *Ann Neurol*, 1986. **20**(5): p. 590-6.
65. Halliday, D., G.C. Ford, R.H. Edwards, M.J. Rennie, and R.C. Griggs, *In vivo estimation of muscle protein synthesis in myotonic dystrophy*. *Ann Neurol*, 1985. **17**(1): p. 65-9.
66. Nadaj-Pakleza, A., A. Lusakowska, A. Sulek-Piatkowska, W. Krysa, M. Rajkiewicz, H. Kwiecinski, and A. Kaminska, *Muscle pathology in myotonic dystrophy: light and electron microscopic investigation in eighteen patients*. *Folia Morphol (Warsz)*, 2011. **70**(2): p. 121-9.
67. Tohgi, H., K. Utsugisawa, A. Kawamorita, M. Yamagata, K. Saitoh, and K. Hashimoto, *Effects of CTG trinucleotide repeat expansion in leukocytes on quantitative muscle histopathology in myotonic dystrophy*. *Muscle Nerve*, 1997. **20**(2): p. 232-4.
68. Griggs, R.C. and M.J. Rennie, *Muscle wasting in muscular dystrophy: decreased protein synthesis or increased degradation?* *Ann Neurol*, 1983. **13**(2): p. 125-32.
69. Terracciano, C., E. Rastelli, M. Morello, M. Celi, E. Bucci, G. Antonini, O. Porzio, U. Tarantino, R. Zenobi, and R. Massa, *Vitamin D deficiency in myotonic dystrophy type 1*. *J Neurol*, 2013. **260**(9): p. 2330-4.
70. Brockhoff, M., N. Rion, K. Chojnowska, T. Wiktorowicz, C. Eickhorst, B. Erne, S. Frank, C. Angelini, D. Furling, M.A. Ruegg, M. Sinnreich, and P. Castets, *Targeting deregulated AMPK/mTORC1 pathways improves muscle function in myotonic dystrophy type I*. *J Clin Invest*, 2017. **127**(2): p. 549-563.
71. Denis, J.A., M. Gauthier, L. Rachdi, S. Aubert, K. Giraud-Triboult, P. Poydenot, A. Benchoua, B. Champon, Y. Maury, C. Baldeschi, R. Scharfmann, G. Pietu, M. Peschanski, and C. Martinat, *mTOR-dependent proliferation defect in human ES-derived neural stem cells affected by myotonic dystrophy type 1*. *J Cell Sci*, 2013. **126**(Pt 8): p. 1763-72.
72. Vignaud, A., A. Ferry, A. Huguet, M. Baraibar, C. Trollet, J. Hyzewicz, G. Butler-Browne, J. Puymirat, G. Gourdon, and D. Furling, *Progressive skeletal muscle weakness in transgenic mice expressing CTG expansions is associated with the activation of the ubiquitin-proteasome pathway*. *Neuromuscul Disord*, 2010. **20**(5): p. 319-25.
73. Meola, G. and R. Cardani, *Myotonic dystrophies: An update on clinical aspects, genetic, pathology, and molecular pathomechanisms*. *Biochim Biophys Acta*, 2015. **1852**(4): p. 594-606.
74. Bhagavati, S., S.A. Shafiq, and W. Xu, *(CTG)_n repeats markedly inhibit differentiation of the C2C12 myoblast cell line: implications for congenital myotonic dystrophy*. *Biochim Biophys Acta*, 1999. **1453**(2): p. 221-9.
75. Bigot, A., A.F. Klein, E. Gasnier, V. Jacquemin, P. Ravassard, G. Butler-Browne, V. Mouly, and D. Furling, *Large CTG repeats trigger p16-dependent premature senescence in myotonic dystrophy type 1 muscle precursor cells*. *Am J Pathol*, 2009. **174**(4): p. 1435-42.

76. Furling, D., L. Coiffier, V. Mouly, J.P. Barbet, J.L. St Guily, K. Taneja, G. Gourdon, C. Junien, and G.S. Butler-Browne, *Defective satellite cells in congenital myotonic dystrophy*. Hum Mol Genet, 2001. **10**(19): p. 2079-87.
77. Furling, D., D. Lemieux, K. Taneja, and J. Puymirat, *Decreased levels of myotonic dystrophy protein kinase (DMPK) and delayed differentiation in human myotonic dystrophy myoblasts*. Neuromuscul Disord, 2001. **11**(8): p. 728-35.
78. Sabourin, L.A., K. Tamai, M.A. Narang, and R.G. Korneluk, *Overexpression of 3'-untranslated region of the myotonic dystrophy kinase cDNA inhibits myoblast differentiation in vitro*. J Biol Chem, 1997. **272**(47): p. 29626-35.
79. Voet, N.B., E.L. van der Kooij, Riphagen, II, E. Lindeman, B.G. van Engelen, and A.C. Geurts, *Strength training and aerobic exercise training for muscle disease*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013(7): p. N.PAG.
80. Londhe, P. and D.C. Guttridge, *Inflammation induced loss of skeletal muscle*. Bone, 2015. **80**: p. 131-142.
81. Mammarella, A., P. Ferroni, M. Paradiso, F. Martini, V. Paoletti, S. Morino, G. Antonini, P.P. Gazzaniga, A. Musca, and S. Basili, *Tumor necrosis factor-alpha and myocardial function in patients with myotonic dystrophy type 1*. J Neurol Sci, 2002. **201**(1-2): p. 59-64.
82. Zhang, L., J.E. Lee, J. Wilusz, and C.J. Wilusz, *The RNA-binding protein CUGBP1 regulates stability of tumor necrosis factor mRNA in muscle cells: implications for myotonic dystrophy*. J Biol Chem, 2008. **283**(33): p. 22457-63.
83. Comim, C.M., G.B. Mathia, A. Hoepers, L. Tuon, F. Kapczinski, F. Dal-Pizzol, J. Quevedo, and M.I. Rosa, *Neurotrophins, cytokines, oxidative parameters and functionality in Progressive Muscular Dystrophies*. An Acad Bras Cienc, 2015. **87**(3): p. 1809-18.
84. Beaulieu, D., P. Thebault, R. Pelletier, P. Chapdelaine, M. Tarnopolsky, D. Furling, and J. Puymirat, *Abnormal prostaglandin E2 production blocks myogenic differentiation in myotonic dystrophy*. Neurobiol Dis, 2012. **45**(1): p. 122-9.
85. Blandizzi, C., P. Gionchetti, A. Armuzzi, R. Caporali, S. Chimenti, R. Cimaz, L. Cimino, G. Lapadula, P. Lionetti, A. Marchesoni, A. Marcellusi, F.S. Mennini, C. Salvarani, and G. Girolomoni, *The role of tumour necrosis factor in the pathogenesis of immune-mediated diseases*. Int J Immunopathol Pharmacol, 2014. **27**(1 Suppl): p. 1-10.
86. Ricciotti, E. and G.A. FitzGerald, *Prostaglandins and inflammation*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011. **31**(5): p. 986-1000.
87. Barnes, P.R., G.J. Kemp, D.J. Taylor, and G.K. Radda, *Skeletal muscle metabolism in myotonic dystrophy A 31P magnetic resonance spectroscopy study*. Brain, 1997. **120 (Pt 10)**: p. 1699-711.
88. Rehunen, S., P. Karli, and M. Härkönen, *High-energy phosphate compounds in slow-twitch and fast-twitch muscle fibres. Changes during exercise in some neuromuscular diseases*. Journal Of The Neurological Sciences, 1985. **67**(3): p. 299-306.

89. Taylor, D.J., G.J. Kemp, C.G. Woods, J.H. Edwards, and G.K. Radda, *Skeletal muscle bioenergetics in myotonic dystrophy*. Journal Of The Neurological Sciences, 1993. **116**(2): p. 193-200.
90. Torres, C., R.T. Moxley, and R.C. Griggs, *Quantitative testing of handgrip strength, myotonia, and fatigue in myotonic dystrophy*. Journal Of The Neurological Sciences, 1983. **60**(1): p. 157-168.
91. Esposito, F., E. Ce, S. Rampichini, E. Monti, E. Limonta, B. Fossati, and G. Meola, *Electromechanical delays during a fatiguing exercise and recovery in patients with myotonic dystrophy type 1*. Eur J Appl Physiol, 2017.
92. Chisari, C., F. Bertolucci, S. Dalise, and B. Rossi, *Chronic muscle stimulation improves muscle function and reverts the abnormal surface EMG pattern in myotonic dystrophy: a pilot study*. Journal Of Neuroengineering And Rehabilitation, 2013. **10**: p. 94-94.
93. Cudia, P., L. Weis, A. Baba, P. Kiper, A. Marcante, S. Rossi, C. Angelini, and F. Piccione, *Effects of Functional Electrical Stimulation Lower Extremity Training in Myotonic Dystrophy Type I...A Pilot Controlled Study*. American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation, 2016. **95**(11): p. 809-817.
94. Petitclerc, E., L.J. Hebert, J. Desrosiers, and C. Gagnon, *Lower limb muscle impairment in myotonic dystrophy type 1: the need for better guidelines*. Muscle Nerve, 2015. **51**(4): p. 473-8.
95. Folland, J.P. and A.G. Williams, *The adaptations to strength training : morphological and neurological contributions to increased strength*. Sports Med, 2007. **37**(2): p. 145-68.
96. Aldehag, A., H. Jonsson, J. Lindblad, A. Kottorp, T. Ansved, and M. Kierkegaard, *Effects of hand-training in persons with myotonic dystrophy type 1--a randomised controlled cross-over pilot study*. Disabil Rehabil, 2013. **35**(21): p. 1798-807.
97. Aldehag, A.S., H. Jonsson, and T. Ansved, *Effects of a hand training programme in five patients with myotonic dystrophy type 1*. Occupational Therapy International, 2005. **12**(1): p. 14-27.
98. Lindeman, E., P. Leffers, F. Spaans, J. Drukker, J. Reulen, M. Kerckhoffs, and A. Koke, *Strength training in patients with myotonic dystrophy and hereditary motor and sensory neuropathy: a randomized clinical trial*. Archives of Physical Medicine & Rehabilitation, 1995. **76**(7): p. 612-620.
99. Lindeman, E., F. Spaans, J. Reulen, P. Leffers, and J. Drukker, *Progressive resistance training in neuromuscular patients. Effects on force and surface EMG*. Journal Of Electromyography And Kinesiology: Official Journal Of The International Society Of Electrophysiological Kinesiology, 1999. **9**(6): p. 379-384.
100. Sjögren, L., M. Tulinius, S. Kiliaridis, and A. Lohmander, *The effect of lip strengthening exercises in children and adolescents with myotonic dystrophy type 1*. International Journal Of Pediatric Otorhinolaryngology, 2010. **74**(10): p. 1126-1134.
101. Orngreen, M.C., D.B. Olsen, and J. Vissing, *Aerobic training in patients with myotonic dystrophy type 1*. Annals Of Neurology, 2005. **57**(5): p. 754-757.

102. Trenell, M.I., C.H. Thompson, and C.M. Sue, *Exercise and myotonic dystrophy: a 31P magnetic resonance spectroscopy and magnetic resonance imaging case study*. *Annals of Neurology*, 2006. **59**(5): p. 871-872.
103. Brady, L.I., L.G. MacNeil, and M.A. Tarnopolsky, *Impact of Habitual Exercise on the Strength of Individuals with Myotonic Dystrophy Type 1*. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 2014. **93**(9): p. 739-750.
104. Conraads, V.M., P.J. Beckers, A. Vorlat, and C.J. Vrints, *Importance of physical rehabilitation before and after cardiac transplantation in a patient with myotonic dystrophy: a case report*. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation*, 2002. **83**(5): p. 724-726.
105. Missaoui, B., E. Rakotovoao, S. Bendaya, M. Mane, B. Pichon, M. Faucher, and P. Thoumie, *Posture and gait abilities in patients with myotonic dystrophy (Steinert disease). Evaluation on the short-term of a rehabilitation program*. *Annals Of Physical And Rehabilitation Medicine*, 2010. **53**(6-7): p. 387-398.
106. Kierkegaard, M., K. Harms-Ringdahl, L. Edström, L. Widén Holmqvist, and A. Tollbäck, *Feasibility and effects of a physical exercise programme in adults with myotonic dystrophy type 1: a randomized controlled pilot study*. *Journal Of Rehabilitation Medicine*, 2011. **43**(8): p. 695-702.
107. Hammarén, E., C. Lindberg, and G. Kjellby-Wendt, *Effects of a balance exercise programme in myotonic dystrophy type 1: A pilot study*. *European Journal of Physiotherapy*, 2015. **17**(3): p. 123-131.
108. Foff, E.P. and M.S. Mahadevan, *Therapeutics development in myotonic dystrophy type 1*. *Muscle Nerve*, 2011. **44**(2): p. 160-9.
109. *Biogen Idec and Isis Pharmaceuticals Announce Global Collaboration for Antisense Program Targeting Myotonic Dystrophy*. 2012 [cited 2017 12 août 2017]; Available from: <http://media.biogen.com/press-release/corporate/biogen-idec-and-isis-pharmaceuticals-announce-global-collaboration-antisense>.
110. *Isis Pharmaceuticals Initiates Phase 1 Study of ISIS-DMPK Rx to Treat Myotonic Dystrophy Type 1*. 2014 [cited 2017 12 août 2017]; Available from: <https://www.mda.org/isis-pharmaceuticals-initiates-phase-1-study-isis-dmpk-rx-treat-myotonic-dystrophy-type-1>.
111. van Agtmaal, E.L., L.M. Andre, M. Willemse, S.A. Cumming, I.D.G. van Kessel, W. van den Broek, G. Gourdon, D. Furling, V. Mouly, D.G. Monckton, D.G. Wansink, and B. Wieringa, *CRISPR/Cas9-Induced (CTGCAG)_n Repeat Instability in the Myotonic Dystrophy Type 1 Locus: Implications for Therapeutic Genome Editing*. *Mol Ther*, 2017. **25**(1): p. 24-43.
112. Gagnon, C., G. Meola, L.J. Hebert, L. Laberge, M. Leone, and C. Heatwole, *Report of the second Outcome Measures in Myotonic Dystrophy type 1 (OMMYD-2) international workshop San Sebastian, Spain, October 16, 2013*. *Neuromuscul Disord*, 2015. **25**(7): p. 603-16.
113. Thornton, C.A., E. Wang, and E.M. Carrell, *Myotonic dystrophy: approach to therapy*. *Curr Opin Genet Dev*, 2017. **44**: p. 135-140.

114. Nitz, J., Y. Burns, N. Wuthapanich, and R. Jackson, *A study of repeated lateral pinch grip in myotonic dystrophy*. *Physiotherapy Research International*, 1999. **4**(1): p. 1-11.
115. Siciliano, G., M. Mancuso, D. Tedeschi, M.L. Manca, M.R. Renna, V. Lombardi, A. Rocchi, F. Martelli, and L. Murri, *Coenzyme Q10, exercise lactate and CTG trinucleotide expansion in myotonic dystrophy*. *Brain Res Bull*, 2001. **56**(3-4): p. 405-10.
116. Arksey, H. and L. O'Malley, *Scoping studies: towards a methodological framework*. *International Journal of Social Research Methodology*, 2005. **8**(1): p. 19-32.
117. Debigare, R., C.H. Cote, and F. Maltais, *Ubiquitination and proteolysis in limb and respiratory muscles of patients with chronic obstructive pulmonary disease*. *Proc Am Thorac Soc*, 2010. **7**(1): p. 84-90.