

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À CHICOUTIMI

**ÉTUDE DES ADAPTATIONS DU TISSU ET DE LA FONCTION MUSCULAIRE
INDUITES PAR LA PROGRESSION DE LA DYSTROPHIE MYOTONIQUE DE TYPE 1
ET DE LEURS MODULATIONS PAR L'ENTRAÎNEMENT**

THÈSE

PRÉSENTÉE

COMME EXIGENCE PARTIELLE

DU DOCTORAT EN BIOLOGIE

PAR

MARIE-PIER ROUSSEL

JUILLET 2025

REMERCIEMENTS

Il n'est pas facile de trouver les mots pour tout exprimer la gratitude que j'ai, parce que de réaliser un doctorat est une grande aventure remplie de défis considérables qui seraient impossibles à surmonter seule : comme le dit ma directrice, la recherche, c'est assez difficile comme ça, aussi bien la faire en équipe! Pour ma part, j'ai été bénie d'une très grande équipe à travers mes études graduées, tant sur le plan professionnel que sur le plan personnel. En écrivant ces lignes, j'ai été impressionnée, remplie d'humilité et honorée de réaliser le nombre de gens qui m'ont supportée. J'espère donc que mes mots ici pourront rendre justice à tout le support que j'ai reçu au cours de ces années.

Il va sans dire qu'un de mes plus grands supports dans cette aventure a été Elise Duchesne, ma directrice de recherche. Notre histoire remonte à loin, lorsque j'étais étudiante en physiothérapie et qu'elle m'a initiée au monde de la recherche au cours d'un stage d'été en 2009 alors qu'elle était elle-même étudiante au doctorat. Avec son enthousiasme contagieux pour ses projets de recherche, elle m'a apportée à relever des défis dont je ne me croyais pas toujours capable d'accomplir. J'ai vraiment pu grandir et apprendre à travers ces défis! Il n'est pas toujours facile de trouver la limite hors de notre zone de confort entre un défi qui nous fait grandir et une épreuve qui nous épuise. Comme beaucoup d'étudiants au doctorat, il m'est arrivé de me retrouver épuisée, et Elise a su me laisser l'espace dont j'avais besoin pour récupérer. Je la remercie pour la confiance qu'elle m'a accordée en ces moments. Elise m'a aussi été d'un soutien exceptionnel dans la navigation du milieu académique en tant que femme et surtout en tant que mère. Ayant elle-même surmonté divers obstacles face au patriarcat du monde académique, m'a encouragée à m'affirmer et d'arrêter de me justifier à propos de ma maternité. La conciliation travail-famille est un défi de taille de nos jours, surtout dans le monde de la recherche où les gens ne comptent plus leurs heures de travail. Cependant, Elise a toujours démontré beaucoup de compréhension et m'a accordé les accommodements dont j'avais besoin. Enfin, elle m'a aussi appris qu'on peut arriver à accomplir beaucoup, même avec des ressources limitées, lorsqu'on fait preuve d'ingéniosité et qu'on a une équipe qui travaille bien ensemble. Elle a d'ailleurs incarné cette leçon avec le travail impressionnant qu'elle a fait pour monter sa programmation de recherche au fil des années. Elise est une leader brillante, sensible et humaine qui sait motiver à travers les défis, son exemple me guidera toute ma vie. Merci pour tout Elise!

Je tiens ensuite à remercier Richard Debigaré, mon co-directeur. Bien que nous ne nous sommes pas vus souvent, il a su me prodiguer des conseils judicieux à chacune de nos rencontres. Il savait apporter une perspective différente et réfléchie pour bonifier mes travaux. De plus, avec ses grandes aptitudes de communicateur, il m'a aidé à mettre en valeur mes messages clés tout en renforçant mes propres compétences en communication. Il a aussi mis à ma disposition de nombreuses ressources de laboratoire à Québec, ce qui m'a permis de compléter mes études graduées sans à avoir à m'éloigner de ma famille, ce qui représente une valeur inestimable à mes yeux.

Je tiens également à remercier les autres membres de mon comité d'évaluation de thèse, Benoît Barbeau, Dorothy Barthélemy et Michaël Bertrand-Charrette : leurs contributions dans cette dernière étape de mon cheminement au doctorat ne feront qu'enrichir la qualité scientifique de mes travaux et bonifieront ma formation.

Je suis aussi très reconnaissante envers l'ensemble des organismes subventionnaires qui ont financé mes projets. Je veux d'abord remercier les organismes qui m'ont alloué des bourses d'études : le Fonds de recherche en santé du Québec, la Corporation de recherche et d'action sur les maladies héréditaires et le Centre intersectoriel en santé durable. Je veux aussi remercier les organismes qui ont financé nos divers projets de recherche : la Fondation du Grand Défi Pierre Lavoie, la Fondation Marigold et le Programme de soutien au développement de la mission universitaire, Enseignement et recherche du CIUSSS-SLSJ.

Je veux ensuite remercier l'ensemble des personnes qui collaboré de près ou de loin dans mes projets de recherche. Cynthia Gagnon, qui a été une guide précieuse et qui m'a aidé à raffiner mes analyses et à approfondir ma compréhension de mes sujets de recherche. Luc J Hébert, qui m'a enseigné sa technique du bilan musculaire quantifié, qui m'a conseillé sur de nombreux projets et qui m'a offert l'opportunité d'enseigner avec lui. Je tiens également à remercier Aymeric Ravel-Chapuis, Jean-Philippe Leduc-Gaudet, Bernard J Jasmin, Jonathan Godin, Gilles Gouspillou, Manon Dargegen et Felipe E. Broering qui ont contribué à générer des données essentielles pour mon dernier projet. Je veux aussi remercier Marie-Michèle Fiset, Laurie Gauthier, Claudia Lavoie, Émilie McNicoll et Laurie Pouliot qui ont grandement contribué dans la gestion des données et la rédaction du projet longitudinal clinique. Mes remerciements vont également à Marika Morin et Mathieu St-Gelais pour leur aide lors de l'évaluation et l'entraînement des participants. Je suis aussi très reconnaissante envers les médecins Mylène Perron et Catherine Savard qui ont réalisé l'ensemble des biopsies musculaires sans lesquelles mes projets n'auraient pas été possibles. Il est aussi impossible de passer sous silence la contribution de Hélène Simard qui a fait un incroyable travail de recrutement auprès des participants dans l'ensemble de mes projets. Je veux aussi remercier Isabelle Côté qui a tenu de nombreux rôles dans plusieurs de mes projets : coordonnatrice, assistance lors des biopsies, support lors des analyses statistiques, création de figures et j'en passe! J'ai aussi eu du support pour mes analyses statistiques de la part de Djamal Berbiche et feu Jean Leblond et je veux les en remercier. Je suis également reconnaissante envers Amélie Fournier, qui, avec son œil d'artiste, améliorait significativement nos présentations visuelles. Je tiens aussi à remercier Claire Fournier de l'UQAC qui a toujours été d'un grand support, notamment pour les biopsies.

Au cours de mon doctorat, j'ai aussi pu travailler avec plusieurs équipes. Je veux remercier Mathieu Morissette et François Maltais qui m'ont offert un espace et du matériel dans leur laboratoire à l'IUCPQ. Je remercie aussi les membres de leurs équipes de recherche qui, eux aussi, m'ont aidé à de nombreuses reprises : Sophie Aubin, Marie-Josée Beaulieu, Annie Dubé, Ariane Lechasseur, Sandra Martineau, Dany Patoine et Joanie Routhier. Je veux aussi remercier Sabrina Biardel, Mickaël Martin et Julie Plamondon de l'IUCPQ qui m'ont assisté dans certains de mes projets. Je veux aussi remercier Dre Catherine Laprise pour l'espace et le matériel dans son laboratoire ainsi que le support reçu par des membres de son équipe : Mbarka Bchetnia, Jessica Bélanger, Anne-Marie Boucher Lafleur, Anne-Marie Madore. Je tiens aussi à remercier les neurologues Jean Mathieu et Jean-Denis Brisson ainsi que le personnel de la clinique des maladies neuromusculaires de Jonquière : Nancy Bouchard, Aline Larouche, Nadine Leclerc, Louise St-Gelais. Enfin, je ne peux pas passer sous silence tout le support que j'ai reçu de la part de l'équipe du GRIMN et des autres étudiants à Elise. De plus, vous m'avez toujours fait sentir la bienvenue même si la plupart du temps j'étais à distance. Je voudrais remercier les membres passés et présents qui n'ont pas été explicitement nommés ailleurs : Amira Aoussim, Nicolas Bélair, Anne-Gabrielle Brassard, Claudia Côté, Justine Dolbec, Julie Fortin, Anne-Marie Fortin, Valérie Gagné-Ouellet, Benjamin Gallais, Véronique Gauthier, Isabelle Lessard, Inès Mokhtari, Samar Muslemani, Raphaël St-Gelais, Marjolaine Tremblay et Mélissa Verreault. Le GRIMN est une équipe hors du commun et ce fut un plaisir de travailler avec vous tous!

Je veux offrir un remerciement spécial à Laura Girard-Côté et Cécilia Légaré, avec qui j'ai non seulement étroitement collaboré au cours de ces dernières années, mais aussi développé de belles amitiés malgré la distance. Je tiens aussi à offrir un remerciement spécial à Annie Plourde, qui m'a hébergé lorsque je venais au Saguenay et qui a été comme une grande sœur de recherche pour moi au cours de mes premières années. Ses conseils m'ont vraiment été précieux pour naviguer dans le monde académique et j'ai aussi développé une belle amitié avec elle. J'ai vraiment passé de bons moments avec elles, autant professionnels que personnels, et leur présence a certainement enrichi cette belle aventure qu'a été mon doctorat.

Je suis aussi profondément reconnaissante envers tous les participants de mes projets de recherche, ceux atteints de DM1 et ceux servant de contrôle. Sans pouvoir les nommer, leur contribution a été inestimable : plusieurs ont offert littéralement une partie d’eux-mêmes à travers des biopsies, certains ont fourni des efforts considérables et de la sueur, et quelques-uns ont parcouru des centaines de kilomètres pour rendre cette recherche possible. Leur implication est d’une générosité sans bornes, et j’en garde une profonde gratitude.

Sur une note plus personnelle, je voudrais remercier mes amies et amis, que ce soit en passant du bon temps avec eux pour recharger mes batteries, me permettre de ventiler ou en m’encourageant, ces supports, bien qu’indirects ont été grandement aidants. Ça m’a toujours fait le plus grand bien de passer une soirée à jaser sur zoom pour vaincre la distance, ou encore à m’immerger dans un monde fantastique de D&D. Encore une fois, bien que je ne puisse vous nommer, un énorme merci à tous mes amis qui ont aussi participé à mes projets de recherche! Je veux offrir un remerciement particulier à Anne-Marie Jean et à Gabriel Proulx, qui ont été deux personnes vers qui j’ai pu me tourner dans des moments plus difficiles, mais aussi des personnes avec qui j’ai partagé de très beaux moments et des discussions enrichissantes.

C’est avec émotion que je veux remercier les membres de ma famille. Premièrement, je ne peux passer sous silence tout le support que j’ai reçu de mes beaux-parents, Danielle Paquet et Sylvain Côté au cours des dernières années. Ils ont été un pilier d’une valeur inestimable avec toute l’aide qu’ils nous ont donné pour s’occuper des enfants lorsqu’on n’avait pas de place en garderie ou pour des travaux autour de la maison. Je n’aurais jamais réussi à être à cette étape aujourd’hui sans leur support et je leur en serai toujours reconnaissante. Je veux ensuite remercier ma mère, Chantal Roussel et ma sœur Camille Roussel, qui m’ont encouragé, m’ont offert du support et de bons moments. Maman m’a aussi offert son soutien et sa compréhension plus de fois que je peux compter. Je tiens également à remercier mon père, Claude Roussel, qui jusqu’à son décès soudain en janvier 2021 était un de mes plus grands supporteurs et quelqu’un sur qui je pouvais toujours compter. Papa me manque tellement, et je sais qu’il serait fier de voir où je suis rendue.

Je veux ensuite exprimer toute la reconnaissance que j’ai envers mon mari, mon pilier, mon meilleur ami, mon amoureux, Pierre-Alexandre Paquet-Côté. Je ne sais pas si mes mots ici arriveront à rendre justice envers tout ce qu’il fait pour moi. Il est un partenaire dévoué et généreux qui n’hésite jamais à faire passer sa famille en premier. Il a lui-même connu son lot de défis aux études graduées et il se sert de son expérience pour m’épauler lorsque je fais face aux miens. Il fait preuve de patience et de compréhension envers moi et m’aide à me l’accorder à moi-même quand je me critique. Je ne crois pas que je pourrais avoir un meilleur partenaire et je le remercie du fond du cœur d’être dans ma vie. Je t’aime mon amour!

Les dernières personnes que je veux remercier, mais non les moindres, sont mes enfants, Félicia et Liam Côté. Ils sont mes rayons de soleil et ils m’ont fait grandir de tellement de façons que je n’aurais jamais imaginées avant de devenir maman. Ils me poussent à vouloir devenir le meilleur de moi-même et leur offrir ce qu’il y a de mieux. Je vous aime fort jusqu’au bout de l’univers!



Encore une fois, je ne peux pas terminer mes remerciements sans mentionner que la rédaction de cette thèse a été difficile en 2024 parce qu’il m’est impossible de rester insensible à la situation mondiale actuelle : rejet de la science, utilisation malveillante et perte de contrôle de l’intelligence artificielle, augmentation des inégalités sociales, capitalisme prédateur, reculs des droits de la personne, montée du fascisme, guerres, génocides, dérèglements climatiques majeurs et effondrement de la biodiversité... Comme à ma maîtrise, la recherche a été une bouée face à la marée d’actualités

sombres. Ça m'a offert un exutoire où concentrer mes énergies, mais aussi le sentiment d'offrir un peu de lumière dans ce monde qui semble se remplir de noirceur. Je demeure donc infiniment reconnaissante envers l'immense privilège que j'ai pour mener à terme mes études graduées. J'ai beaucoup appris et grandi au cours de mon doctorat, notamment grâce à toutes les personnes qui m'ont accompagnée dans mon cheminement, et je vous en suis toutes infiniment reconnaissante. Je crains cependant que de maintenir le cours normal des choses ne soit plus suffisant pour assurer un avenir prospère. Ces lignes ne se veulent pas un cri du désespoir, au contraire, je fais appel à l'espoir. Un espoir qui pourra vaincre l'apathie et le sentiment d'impuissance, un espoir qui mène à l'action. C'est un appel à l'empathie, à s'instruire sur le monde qui nous entoure, à s'organiser. C'est un appel à bâtir des communautés fortes et résilientes, qui pourront résister et surmonter les épreuves à venir. À l'instar de ce que j'ai vécu dans mon doctorat, ensemble nous pouvons accomplir beaucoup de choses et ainsi offrir un meilleur avenir à tous!

DÉDICACE

Je dédie ma thèse à ma famille, mes amours :
Félicia, Liam et Pierre-Alexandre
Je vous aime plus que tout.

À la mémoire aimante de Joseph Albert Jean-Claude Roussel,
Merci papa de m'avoir toujours encouragée et supportée,
Tes enseignements me guident chaque jour,
Je ne serais pas rendue où je suis sans toi.

Tu n'es pas ta productivité ni ta performance,
Tu es digne,
Tu es suffisant(e).

You are not your productivity nor your performance,
You are worthy,
You are enough.

AVANT-PROPOS

Le corps de cette thèse est composé de quatre publications dont je suis première auteure. Puisque ces projets avaient des durées qui se chevauchaient, ils sont présentés selon un ordre logique et non nécessairement chronologique. La première publication, qui a été publiée dans le *Journal of Neuromuscular Diseases* en 2019, est présentée au chapitre 1 de cette thèse. La seconde a été publiée dans le *Journal of Neurology* en 2021 est présentée au chapitre 2 de cette thèse. La troisième qui a été publiée dans le *Journal of Neuromuscular Diseases* en 2024 est présentée au chapitre 3 de cette thèse. Finalement, la quatrième, publiée en 2020 dans le journal *Neuromuscular Disorders* est présentée au chapitre 4 de cette thèse.

Pour l'ensemble de ces ouvrages, j'ai contribué à la conception et à l'élaboration des protocoles de recherche. J'ai été responsable de l'ensemble des collectes de données auprès des participants et de la majorité des expérimentations en laboratoire. J'ai aussi effectué la majorité des analyses des résultats, rédigé le texte et appliqué les révisions requises pour chaque publication.

Ma directrice de doctorat, Dre Elise Duchesne, a collaboré à la conception et à l'élaboration des protocoles, a supervisé le déroulement des projets, a contribué aux analyses et a participé à la rédaction et la correction des publications. Elle a été l'auteure de correspondance dans l'ensemble des publications présentées dans cette thèse.

Pour la première et la quatrième publication de cette thèse, Dr Luc J. Hébert a participé à la conception du protocole, à la planification des analyses ainsi qu'au processus de rédaction et correction de ces publications. Il a également conçu le protocole de bilan musculaire quantifié qui a été utilisé dans l'ensemble de mes projets.

Pour la deuxième et la troisième publication de cette thèse, Dre Cynthia Gagnon a participé à l'élaboration des protocoles de recherche et aux analyses. Elle a aussi participé au processus de rédaction et de correction des publications.

Pour la seconde publication de cette thèse, les physiothérapeutes Marie-Michèle Fiset, Laurie Gauthier, Claudia Lavoie, Émilie McNicoll et Laurie Pouliot ont contribué au travail dans le cadre de leur stage de maîtrise professionnelle. Elles ont participé au traitement et à l'analyse des données ainsi qu'à la rédaction de la publication.

Pour la troisième publication de cette thèse, Dr Aymeric Ravel-Chapuis a travaillé à la conception et l'optimisation du protocole pour détecter les noyaux ayant des foyers d'accumulation d'ARN mutant colocalisés avec la protéine MBNL1. Il a également analysé les résultats découlant de ce protocole et a participé à la rédaction et à la correction de la publication présentée au chapitre 3. Le professionnel de recherche, Jonathan Godin, a participé à l'optimisation du protocole, à la collecte et l'analyse des données de colocalisation des foyers d'accumulation d'ARN mutant avec MBNL1. Dr Bernard J. Jasmin a contribué à l'élaboration du protocole de recherche ainsi qu'au processus de correction de la publication présentée au chapitre 3. Dr Jean-Philippe Leduc-Gaudet a participé à la conception des analyses par immunobuvardage. Il a aussi participé à l'analyse des données d'immunobuvardage, à la rédaction et à la correction de la publication au chapitre 3 de cette thèse.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	ii
DÉDICACE	vi
AVANT-PROPOS	ix
LISTE DES FIGURES.....	xiv
LISTE DES TABLEAUX.....	xv
LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES	xvii
RÉSUMÉ	xx
0 INTRODUCTION	1
0.1 Épidémiologie.....	1
0.2 Portrait génétique de la DM1.....	2
0.2.1 Mutation génétique.....	2
0.2.2 Anticipation génétique.....	4
0.2.3 Augmentation du nombre de répétitions CTG et mosaïsme somatique	4
0.2.4 Interruptions des répétitions CTG	4
0.3 Physiopathologie	5
0.3.1 Haploinsuffisance	5
0.3.2 Altération des gènes avoisinants.....	6
0.3.3 Accumulation d'ARN toxique.....	6
0.3.3.1 Foyers nucléaires d'ARNm (<i>nuclear foci</i>)	7
0.3.3.2 MBNL, CELF1 et épissage	8
0.4 Description clinique.....	10
0.4.1 Signes et symptômes	10
0.4.1.1 Système nerveux central.....	10
0.4.1.2 Système respiratoire	11
0.4.1.3 Système cardiaque	11
0.4.1.4 Système endocrinien.....	12
0.4.1.5 Système musculosquelettique.....	12
0.4.1.6 Autres systèmes	13
0.4.2 Classification clinique	13
0.4.3 Prévalence des manifestations cliniques en fonction du phénotype et du sexe	14
0.5 Le système musculaire et la DM1	16
0.5.1 Muscle squelettique sain.....	17
0.5.1.1 Anatomie et fonction cellulaire	18
0.5.1.2 Homéostasie et réparation	21
0.5.2 Impacts de la DM1 sur le tissu musculaire.....	25
0.5.2.1 Voies de signalisation AKT et AMPK	25
0.5.2.2 Fonctions cellulaires et organelles.....	26
0.5.2.3 Histomorphologie.....	28
0.6 Évaluation de la force musculaire et de la fonction : méthodes et propriétés métrologiques	29
0.6.1 Définitions	29

0.6.2	Évaluation des capacités fonctionnelles et de la force musculaire	30
0.6.2.1	Évaluation des capacités fonctionnelles	30
0.6.2.2	Évaluation de la force musculaire	31
0.7	Impacts de la DM1 sur la fonction musculaire	34
0.7.1	Fonction organique et structure anatomique du muscle squelettique	34
0.7.2	Fonction musculaire et les limitations d'activités	36
0.7.3	Restrictions de participation	38
0.8	Évolution de la DM1	39
0.8.1	Évolution des fonctions organiques et des déficiences musculaires.....	39
0.8.2	Évolution des limitations aux activités	42
0.8.3	Évolution des restrictions de participation et de la qualité de vie	43
0.9	Effets de l'exercice et de l'entraînement sur la DM1	44
0.9.1	Exercice dans la DM1 – utilisation de modèles animaux.....	45
0.9.2	Entraînement aérobie chez les personnes atteintes de DM1	47
0.9.3	Entraînement en force chez les personnes atteintes de DM1	48
0.10	Buts, objectifs et hypothèses.....	52
1	Chapitre 1 Intra-rater reliability and concurrent validity of quantified muscle testing for maximal knee extensors strength in men with myotonic dystrophy type 1.	55
1.1	Résumé	56
1.2	Abstract.....	57
1.3	Introduction	58
1.4	Materials and methods.....	59
1.4.1	Quantified muscle testing.....	60
1.4.2	Isokinetic device.....	61
1.4.3	Data analysis.....	61
1.5	Results	62
1.5.1	Participants	62
1.5.2	Intra-rater reliability of the QMT	63
1.5.3	Concurrent validity between the QMT and the isokinetic device	64
1.6	Discussion.....	65
1.6.1	Study limitations.....	66
1.7	Conclusion.....	67
1.8	Acknowledgements	67
2	Chapitre 2 Assessment of muscular strength and functional capacity in juvenile and adult myotonic dystrophy type 1 population: A 3-year follow-up study	69
2.1	Résumé	70
2.2	Abstract.....	71
2.3	Introduction	72
2.4	Methods	73
2.4.1	Study setting and participants.....	73
2.4.2	Procedures	74
2.4.2.1	Quantified muscle testing.....	75
2.4.2.2	6-minute Walk Test	75
2.4.2.3	10-meter Walk Test	75
2.4.2.4	Mini-BESTest.....	76
2.4.2.5	Timed Up and Go	76
2.4.2.6	Questionnaires	76
2.4.3	Data analysis.....	76
2.5	Results	77

2.5.1	Demographics.....	77
2.5.2	Functional Assessment and Questionnaires.....	80
2.5.3	Maximal Muscle Strength	80
2.5.4	Baseline Comparisons	90
2.6	Discussion.....	90
2.7	Conclusion.....	94
2.8	Acknowledgements	95
2.9	Declarations.....	95
3	Chapitre 3 Changes in physiopathological markers in myotonic dystrophy type 1 skeletal muscle: A 3-year follow-up study.....	96
3.1	Résumé	97
3.2	Abstract.....	98
3.3	Introduction	99
3.4	Methods	100
3.4.1	Study setting and participants.....	100
3.4.2	Procedures	101
3.4.2.1	Muscle biopsies	101
3.4.2.2	Immunofluorescence for muscle fiber typing and size.....	102
3.4.2.3	Colocalized nuclear <i>foci</i> FISH and MBNL-1 immunofluorescence.....	103
3.4.2.4	Immunoblots.....	104
3.4.2.5	Statistical analysis	104
3.5	Results	105
3.5.1	Participants	105
3.5.2	Fiber typing and size.....	106
3.5.3	Colocalized nuclear <i>foci</i> and MBNL1	108
3.5.4	Immunoblots.....	112
3.6	Discussion.....	114
3.6.1	Study limitations.....	117
3.7	Conclusion.....	117
3.8	Acknowledgements	117
3.9	Supplemental information	119
4	Chapitre 4 Strength-training effectively alleviates skeletal muscle impairments in myotonic dystrophy type 1	125
4.1	Résumé	126
4.2	Abstract.....	127
4.3	Introduction	128
4.4	Materials and methods.....	130
4.4.1	Recruitment	130
4.4.2	Training program.....	130
4.4.3	Clinical measurements.....	131
4.4.3.1	Strength testing.....	132
4.4.3.2	10-meter walk tests and 30 second sit-to-stand.....	132
4.4.3.3	Questionnaires and self-reported changes	133
4.4.4	Muscle biopsy.....	133
4.4.4.1	Procedure.....	133
4.4.4.2	Immunofluorescence and muscle fiber typing and size.....	133
4.4.5	Data analysis.....	134
4.5	Results	135
4.5.1	Participants	135

4.5.2	1-repetition maximum	136
4.5.3	Maximal isometric knee extensor strength	138
4.5.4	30 second sit-to-stand and 10-meter walk test	138
4.5.5	LEFS and perceived changes	138
4.5.6	Muscle biopsy analysis	139
4.6	Discussion	141
4.6.1	Study limitations	144
4.7	Conclusion	144
4.8	Acknowledgements	144
4.9	Funding	145
4.10	Appendix	146
4.10.1	Appendix 1: Inclusion and exclusion criteria	146
4.10.2	Appendix 2: individual data	148
5	CONCLUSION	153
5.1	Le bilan musculaire quantifié des extenseurs du genou est un outil fidèle et valide chez la population atteinte de DM1	153
5.2	La force musculaire et les capacités fonctionnelles évoluent différemment selon le phénotype, le sexe et le type d'activité physique pratiqué sur une période de trois ans dans la DM1	154
5.3	Les marqueurs associés à la maladie changent sur une période de 3 ans et sont associés à des changements de force musculaire	156
5.4	L'entraînement en résistance augmente la force musculaire maximale et les capacités fonctionnelles chez les hommes atteints de DM1	157
5.5	Épilogue	159
	ANNEXE A Description des tests cliniques nommés dans l'introduction	161
	ANNEXE B Certifications éthiques	164
	RÉFÉRENCES	165

LISTE DES FIGURES

Figure 0-1 : Nombre de répétitions CTG et phénotype clinique.....	3
Figure 0-2 : Pourcentage de prévalence d’une manifestation de la DM1 en fonction du phénotype clinique.....	16
Figure 0-3 : Anatomie du muscle squelettique	18
Figure 0-4 : Voies de synthèse et de dégradation protéiques	22
Figure 0-5 : Adaptations du muscle squelettique suite à un entraînement.....	25
Figure 0-6 : Coupe transversale d’une biopsie musculaire issue d’une personne atteinte de DM1 ..	28
Figure 0-7 : Patron de progression de la faiblesse musculaire dans la DM1	40
Figure 1-1 A and B : Illustrations of the evaluation methods	61
Figure 1-2 : Bland Altman plot of the difference of KE maximal strength between week 1 and 2. .	64
Figure 1-3 : Bland Altman plot of the difference of KE maximal strength between handheld dynamometry and the isokinetic device.	65
Figure 2-1 : Schematic representation of the longitudinal study.	74
Figure 2-2 : Recruitment flow chart.....	78
Figure 3-1 : Scatter plots and correlations between the fold change of maximal muscle strength and the fold change of muscle fiber size indicators.	107
Figure 3-2 : Representative image of colocalized nuclear foci FISH and MBNL-1 immunofluorescence.	108
Figure 3-3 : Individual changes in percentages of foci/MBNL1+ myonuclei at P3 and P4.	109
Figure 3-4 : Scatter plots and correlations between the fold change of the maximal strength of the knee extensors and the fold change of selected protein content.....	113
Figure 3-5 : Representative images of colocalized nuclear foci FISH and MBNL-1 immunofluorescence.	123
Figure 3-6 : Representative immunoblot images for all evaluated proteins.....	124
Figure 4-1 : Protocol evaluation session’s timeline and studied variables.....	131
Figure 4-2 : Violin plots of progression of different strength and functional tests.	137
Figure 4-3 : Muscle sections immunostaining	139

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 0-1 : Description des cinq phénotypes cliniques de la DM1	15
Tableau 0-2 : Définitions des composantes la CIF	17
Tableau 0-3 : Types de fibres musculaires.....	21
Tableau 0-4 : Principaux mécanismes cataboliques du muscle squelettique	22
Tableau 0-5 : Tests retenus par OMMYD pour évaluer les capacités fonctionnelles dans la DM1 selon chaque domaine.....	30
Tableau 0-6 : Résumé des devis des études portant sur le renforcement musculaire.....	49
Table 1-1 : Participant's characteristics and maximal muscle strength of their KE.	63
Table 1-2 : Intra-rater reliability, SEM and MDC of the evaluation of maximal muscle strength of the KE muscle groups at two time points separated by one week.....	64
Table 1-3 : Concurrent validity of QMT technique with an isokinetic device for the evaluation of maximal muscle strength of KE.	64
Table 2-1 : Patient's characteristics	79
Table 2-2 : Functional assessment and questionnaires.....	81
Table 2-3 : Maximal muscle strength.....	84
Table 2-4 : Baseline (P3) subgroup comparisons for functional assessment and questionnaires.	88
Table 2-5 : Baseline (P3) subgroup comparisons for maximal muscle strength.....	89
Table 3-1 : Participants' characteristics	106
Table 3-2 : Descriptive data of subjects according to their change in foci/MBNL1+ nuclei percentage	110
Table 3-3 : Spearman's correlations with the fold change of foci/MBNL1+ nuclei.....	111
Table 3-4 : Linear regression model for foci/MBNL1+ nuclei change over 3 years.	112
Table 3-5 : Antibodies used for immunoblots.....	119
Table 3-6 : Participant's characteristics: histomorphological data.	119
Table 3-7 : Participant's characteristics: nuclear foci and MBNL-1 co-localization.....	120
Table 3-8 : Participant's characteristics: Immunoblotting	121

Table 3-9 : Other correlations between fold change of maximal muscle strength of the knee extensors with fold change of muscle fiber size and abnormal size indicators.	122
Table 3-10 : Correlations of the fold change of maximal strength of the knee extensors with the fold change of OXPHOS proteins expression	124
Table 4-1 : Participant characteristics	135
Table 4-2 : Most self-reported changes.....	139
Table 4-3 : Muscle biopsy analysis: variability coefficient, minimal Feret's diameter, fiber type proportion, atrophy factor and hypertrophy factor at baseline and week 12	140
Table 4-4 : Effect of training on minimal Feret's diameter separated in normal and abnormal hypertrophy factor groups	141
Table 4-5 : Exclusion criteria classified by system.....	146
Table 4-6 : Quantified muscle testing of the maximal knee extensor strength	148
Table 4-7 : 1-repetition maximum	148
Table 4-8 : 30-second sit to stand	150
Table 4-9 : 10-meter walk test (comfortable speed)	151
Table 4-10 : 10-meter walk test (maximal speed).....	151
Table 4-11 : Lower extremity functional scale scores	152

LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES

Abréviation	Définition
10mWT	<i>10 meter walk test</i>
1 RM	<i>One maximal repetition test</i>
30ssts	<i>30 second sit to stand</i>
6MWT	<i>6-minute walk test</i>
95 % IC	Intervalle de confiance de 95 %/ <i>95% confidence interval</i>
9HPT	<i>9-Hole peg test</i>
ABD	Abduction/ <i>Abduction</i>
ACSM	<i>American College of Sports Medicine</i>
ADN	Acide désoxyribonucléique
AF	<i>Atrophy factor</i>
AICAR	AMPK activator5-aminomidazole-4-carboxamide-1-β-D-ribofuranoside
Akt	Protéine kinase B
AMP	Adénosine monophosphate
AMPK	<i>AMP-activated protein kinase</i>
ANOVA	<i>Analysis of variance</i>
ARN/RNA	Acide ribonucléique/ <i>ribonucleic acid</i>
ARNm/mRNA	ARN messenger/ <i>messenger RNA</i>
ATP	Adénosine triphosphate
BBS	<i>Berg balance scale</i>
BCA	Bicinchoninic acid
BMI	<i>Body mass index</i>
BMQ/QMT	Bilan musculaire quantifié/ <i>Quantified muscle testing</i>
BSA	Bovine serum albumin
CELF1	<i>CUGBP Elav-Like Family Member 1</i>
CIF	Classification Internationale du Fonctionnement, du handicap et de la santé
CIUSSS	Centre Intégré Universitaire de Santé et de Services Sociaux
CNF	<i>Centrally nucleated fibers</i>
COSMIN	<i>COnsensus-based Standards for the selection of health Measurement INstruments</i>
CSA	<i>Cross-sectional area</i>
(CAG) ₅	<i>Cytosine, adenine and guanine nucleotide triplet repeated five times</i>
CTG	Triplet de nucléotide de cytosine, thymine et guanine/ <i>Cytosine, thymine and guanine nucleotide triplet</i>
CUG	Triplet de nucléotide de cytosine, uracile et guanine/ <i>Cytosine, uracil and guanine nucleotide triplet</i>
CUGBP	<i>CUG triplet repeat, RNA-binding protein</i>
DAPI	<i>4',6-diamidino-2-phenylindole</i>
DDX6	<i>DEAD-Box Helicase 6</i>
DF	Flexion dorsale/ <i>Dorsiflexion</i>
DM1	Dystrophie myotonique de type 1/ <i>Myotonic dystrophy type 1</i>
DM1-Activ	<i>Myotonic dystrophy type 1 activity and participation scale</i>
DMD	Dystrophie musculaire de Duchenne
DMIE	Dommages musculaires induits par l'exercice

DMPK	Gène <i>Dystrophy Myotonic Protein Kinase</i>
DMPK	Protéine <i>Dystrophy Myotonic Protein Kinase</i>
DMWD	Gène <i>Dystrophia Myotonica, WD Repeat Containing</i>
ÉFMI/LEFS	Échelle fonctionnelle des membres inférieurs/ <i>Lower extremity functional scale</i>
ÉFMS/UEFI	Échelle fonctionnelle des membres supérieurs/ <i>Upper extremity functional index</i>
EMG	Électromyographie
Ext	Extension/ <i>Extension</i>
FISH	Hybridations in situ par fluorescence/ <i>Fluorescence in situ hybridization</i>
Flex	Flexion/ <i>Flexion</i>
Foci/MBNL1+	Noyau avec foyer nucléaire et MBNL1/ <i>Nuclear foci and MBNL1 stained nucleus</i>
FoxO	<i>Forkhead box protein O</i>
GLUT-4	<i>Glucose transporter type 4</i>
GSK3 β	<i>Glycogen synthase kinase 3 beta</i>
HF	<i>Hypertrophy factor</i>
HNRNPA1	<i>Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1</i>
HSA ^{LR}	<i>Human skeletal actin, long repeat</i>
ICC	Coefficient de corrélation intraclasse/ <i>Intraclass correlation coefficient</i>
IGF-1	<i>Insulin-like growth factor 1</i>
IRM/MRI	Imagerie par résonance magnétique/ <i>Magnetic resonance imaging</i>
KE	<i>Knee extensor</i>
LC3	<i>Microtubule-associated protein light chain 3</i>
LC3BI	<i>Microtubule-associated protein light chain 3 complex I</i>
LC3BII	<i>Microtubule-associated protein light chain 3 complex II</i>
MBNL	<i>Muscleblind like splicing regulator</i>
MDC	<i>Minimal detectable change</i>
MFD	<i>Minimal ferret diameter</i>
MHAVIE	Mesure des habitudes de vie
MHC	<i>Myosin heavy chain</i>
MIMS	<i>Maximal isometric muscle strength</i>
Mini-BESTest	<i>Mini Balance Evaluation System Test</i>
MIRS	<i>Muscle impairment rating scale</i>
MMG	<i>Mecanomyography</i>
MMT	<i>Manual Muscle Testing</i>
MRC	<i>Medical Research Scale</i>
mTOR	<i>Mechanistic target of rapamycin</i>
MuRF1	<i>Muscle ring finger protein 1</i>
MVIC	<i>Maximal voluntary isometric contraction</i>
n	Nombre/ <i>Number</i>
nparLD	<i>Non-parametric analysis of longitudinal data</i>
OMERACT	<i>Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials</i>
OMMYD	<i>Outcome Measures in MYotonic Dystrophy type 1</i>
OXPPOS	<i>Oxidative phosphorylation</i>
P (P1, P2, P3, P4)	<i>Phase (phase 1, phase 2, phase 3 and phase 4)</i>
p62	<i>Sequestosome-1</i>
p-Akt	Protéine kinase B phosphorylée/ <i>Phosphorylated protein kinase B</i>

Pax-7	<i>Paired box protein</i>
PBS	<i>Phosphate-buffered saline</i>
PCr	Phosphocréatine
PI3K	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase
PKC	<i>Protein kinase C</i>
p-mTOR	<i>Phosphorylated mechanistic target of rapamycin</i>
PNA	<i>Peptide nucleic acid</i>
p-S6	<i>Phosphorylated S6 ribosomal protein</i>
p-value	Valeur de probabilité/ <i>Probability value</i>
PVDF	<i>Polyvinylidene fluoride</i>
QoL	<i>Quality of life</i>
R ²	<i>Coefficient of determination</i>
RCT	<i>Randomized controlled trial</i>
rhIGF-1	<i>Recombinant human insulin-like growth factor 1</i>
RM	Répétition maximale/ <i>maximal repetition</i>
ROI	<i>Region of interest</i>
RSPH6A	Gène <i>Radial spoke head protein 6 homolog A</i>
RyR1	Récepteur à ryanodine 1
S6	<i>S6 ribosomal protein</i>
SD	<i>Standard deviation</i>
SDH	<i>Succinic acid dehydrogenase</i>
SEM	<i>Standard error of the mean</i>
SEm	<i>Standard error of the measurement</i>
SERCA	<i>Sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca²⁺</i>
SIX5	Gène <i>SIX Homeobox 5</i>
SLSJ	Saguenay–Lac-Saint-Jean
SNC	Système nerveux central
SSC	<i>Saline-sodium citrate</i>
STAU1	<i>Staufen 1</i>
T1	<i>Type 1 fibers</i>
T2	<i>Type 2 fibers</i>
TNF- α	<i>Tumor necrosis factor alpha</i>
TUG	<i>Timed up and go</i>
VO ₂ ^{max}	Volume maximal d'oxygène pouvant être consommé
VO ₂ ^{peak}	Volume d'oxygène de pointe
Yr	<i>Year</i>
Δ	<i>Différence/Difference</i>
ρ	<i>Spearman's rank correlation coefficient</i>
♀	Femme/ <i>Women</i>
♂	Homme/ <i>Men</i>

RÉSUMÉ

La dystrophie myotonique de type 1 (DM1) est la forme de dystrophie musculaire la plus fréquente chez l'adulte. Cette maladie héréditaire est causée par une répétition anormale de triplets CTG sur le gène DMPK causant l'accumulation de foyers nucléaires d'ARN messager (*nuclear foci*) qui séquestrent la protéine d'épissage *Muscleblind Like Splicing Regulator 1* (MBNL1). La DM1 est caractérisée par des atteintes progressives multisystémiques où la faiblesse et l'atrophie musculaire en sont les signes cardinaux. La présentation des signes et symptômes de la DM1 est très hétérogène et évolue lentement. À ce jour, plusieurs aspects des atteintes musculaires demeurent sous-étudiés et il n'existe aucune thérapie curative pour la DM1. Il est donc impératif de trouver des interventions pouvant ralentir ou même freiner la progression de la maladie. Cette thèse s'inscrit donc dans la littérature croissante visant à mieux comprendre les atteintes musculaires dans le contexte de la DM1, tant du point de vue fonctionnel que cellulaire et moléculaire.

Premièrement, les propriétés métrologiques du bilan musculaire quantifié des extenseurs du genou ont été validées chez des hommes atteints de DM1 afin de s'assurer d'avoir d'un outil fiable et valide pour évaluer la force musculaire dans les projets subséquents. La fidélité intraévaluateur (Coefficient de corrélation intraclasse = 0,98) et la validité concomitante (corrélation de Spearman, $\rho = 0,98$) avec un appareil isocinétique se sont avérées excellentes. L'erreur standard de la mesure était de 1,05 Nm et le changement minimal détectable était de 5,92 Nm.

Ensuite, l'évolution des déficiences musculaires a été évaluée sur une période de trois ans. D'un point de vue de la performance physique des individus, il y a eu peu de changements significatifs dans la performance aux tests de fonction musculaire. Cependant, la force avait diminué significativement dans la majorité des groupes musculaires évalués. Nous avons également trouvé que le phénotype (adulte ou juvénile) avait une influence sur le rythme de déclin de la performance aux tests de fonction et de force musculaire des individus.

Ensuite, dans l'analyse des biopsies musculaires réalisées à trois ans d'intervalle, une corrélation significative a été trouvée entre le changement de force musculaire et le changement de taille des fibres musculaires de type 1 (corrélation de Spearman $\rho = 0,483$). La force de cette corrélation augmentait avec un indicateur de la présence anormale de fibres de type 1 atrophiques ($\rho = -0,514$). Il a également été observé que le changement de pourcentage de noyaux avec des foyers nucléaires sur trois ans peut être expliqué à 44,1 % par le pourcentage initial de foyers nucléaires et la participation à un programme d'entraînement en force. Autrement dit, plus le pourcentage initial de foyers nucléaires est élevé et si l'individu a participé à un programme d'entraînement en force, plus le pourcentage de foyers nucléaires aura diminué après trois ans. Enfin, il a été observé que le changement de force musculaire maximale corrèle fortement avec le changement du ratio des protéines LC3BII/LC3BI, qui est un marqueur de l'autophagie ($\rho = -0,773$).

Finalement, de nombreux bénéfices d'un programme d'entraînement en résistance de 12 semaines aux membres inférieurs ont été mesurés chez des hommes atteints de DM1. À la fin du programme, les participants avaient significativement augmenté la force maximale de leurs extenseurs du genou et leurs charges maximales pour une répétition à l'ensemble des exercices réalisés au cours du programme. Ils avaient aussi augmenté leur vitesse de marche (confortable et maximale) et le nombre de répétitions au test 30 secondes assis-debout. La force musculaire maximale des extenseurs du genou était maintenue à trois mois après le programme d'entraînement et avait significativement diminué six mois après la fin du programme d'entraînement. Cependant, à six mois après l'entraînement, les vitesses de marche confortables et maximales s'étaient maintenues et le nombre de répétitions au test de 30 secondes assis-debout s'était amélioré.

Mots clés : Dystrophie myotonique de type 1, muscle squelettique, force musculaire, fonction musculaire, histomorphologie musculaire, foyers nucléaires, évolution naturelle, entraînement en résistance.

0 INTRODUCTION

Les maladies génétiques constituent un vaste ensemble de pathologies ayant un impact significatif sur la santé humaine. Parmi ces pathologies, les dystrophies musculaires ont comme principale manifestation la faiblesse musculaire. La dystrophie myotonique de type 1 (DM1), également connu sous le nom de dystrophie de Steinert, est la forme la plus répandue chez l'adulte. Cette thèse portera sur les atteintes musculaires chez les personnes atteintes de DM1, leur évaluation et leurs changements en fonction de l'évolution naturelle de la maladie ainsi qu'à la suite d'un programme de renforcement musculaire. Les sections 0.1 à 0.4 de l'introduction traiteront de la DM1 de façon générale afin de brosser un portrait clair de la maladie. Ensuite, étant donné que cet aspect est un élément central de cette thèse, les sujets discutés à partir de la section 0.5-Le système musculaire et la DM1, se concentreront sur les atteintes musculaires et leurs conséquences dans le contexte de la DM1.

0.1 Épidémiologie

La DM1 est la forme de dystrophie musculaire la plus fréquente chez l'adulte [1]. La prévalence mondiale moyenne est estimée à 1/20 000 [2], mais elle est très variable selon la région du monde [3] :

- Faible, telle que 0,5/100 000 à Taiwan
- Variable, telle que 0,2/100 000 à 9,1/100 000 au Japon
- Élevée, telle que 11,6/100 000 en Nouvelle-Zélande et 8,5/100 000 à 18,1/100 000 en Angleterre.

Cependant, la région où la prévalence est la plus importante est le Saguenay–Lac-Saint-Jean (SLSJ) où elle atteint 1/633 (158 personnes atteintes par tranches de 100 000) [4]. Cette haute prévalence s'explique par un contexte historique et géographique unique qui a créé un triple effet fondateur [5]. L'effet fondateur est défini par le National Human Genome Research Institute comme :

« L'effet fondateur, en termes de génétique, fait référence à une réduction de la variabilité génomique suivant la séparation d'un petit groupe d'individus se séparant d'une population plus large. Avec le temps, cette nouvelle sous-population présentera des génotypes et des traits physiques similaires à ceux du petit groupe initial s'étant séparé, et ceux-ci pourraient être très différents de ceux de la population d'origine plus large. » (traduction libre) [6].

La population de la région du SLSJ a connu un triple effet fondateur avec trois séparations de population distinctes : la première séparation s'est produite lorsque des immigrants ont quitté la France pour venir coloniser l'Amérique du Nord en s'installant dans la vallée du Saint-Laurent [7, 8]. La seconde séparation s'est produite lorsqu'un sous-groupe de ces colonisateurs français, surtout ceux habitant la ville de Québec et la côte de Beaupré, a immigré dans la région de Charlevoix [7, 8]. Finalement, la troisième séparation s'est produite lorsque la colonisation de la région du SLSJ a débuté à partir de 1938 avec une immigration d'un sous-groupe d'individus provenant majoritairement de la région de Charlevoix [5, 7, 8]. D'ailleurs, près de 80 % des ancêtres des personnes atteintes de DM1 de la région de SLSJ recensées dans une étude généalogique proviennent de la région du Charlevoix [9]. En plus de ce triple effet fondateur, la région du SLSJ a longuement été considérée comme étant géographiquement isolée, ce qui a limité les déplacements de population, restreignant également la variabilité du bassin génétique de la population [7, 8]. Finalement, la population du SLSJ a connu une importante expansion démographique en raison de la forte natalité, ce qui a eu un effet multiplicateur sur la prévalence de la maladie [5, 7, 8].

Il est à noter que dans certaines régions du monde, tel que les États-Unis, l'errance diagnostique peut retarder le diagnostic de DM1 de plusieurs années s'il n'y a pas d'historique familial connu [10]. Ceci porte à croire que la DM1 pourrait être sous-diagnostiquée. Une étude récente a d'ailleurs effectué un dépistage à travers l'ensemble des naissances dans l'état de New York de 2013 à 2014, qui a révélé une prévalence de la DM1 de 1/2100 (48 personnes atteintes sur 100 000) [11]. Ceci représente une prévalence jusqu'à cinq fois plus élevée que celle qui avait été estimée précédemment [11]. Cette étude est un exemple démontrant que la DM1 peut être largement sous-diagnostiquée, surtout pour les formes tardives, et que la prévalence de la maladie pourrait être plus élevée dans plusieurs régions du monde [11].

0.2 Portrait génétique de la DM1

0.2.1 Mutation génétique

La DM1 est une maladie génétique à transmission autosomique dominante [1]. Elle fait partie des maladies à triplets répétés [12]. D'autres maladies de cette famille incluent la maladie de Huntington, l'ataxie de Friedreich et le syndrome du X fragile [12]. La mutation génétique causant la DM1 a été découverte en 1992 par Fu et ses collaborateurs [13]. Il s'agit d'une répétition anormale et instable d'un triplet cytosine-thymine-guanine (CTG) sur l'extrémité 3' de la portion non codante du gène *Dystrophia myotonica protein kinase (DMPK)* situé sur le chromosome 19q13.3 [13]. Le nombre de répétitions CTG peut varier entre 5 à 35 chez les individus non atteints [2, 14]. Les individus ayant

de 36 à 50 répétitions CTG sont considérés en prémutation. Ils sont sains, mais les répétitions sont instables et risquent d'augmenter dans les générations futures [14]. Finalement, chez les personnes atteintes de la DM1, le nombre de répétitions CTG varie de 50 à plusieurs centaines, voire quelques milliers [2, 14]. Il existe une corrélation modérée entre le nombre de répétitions CTG et la sévérité et l'âge d'apparition de la maladie : en général, plus il y a de répétitions CTG, plus la maladie est grave et plus les premiers symptômes apparaissent tôt [15-17]. Il est à noter que bien que ce mécanisme soit proposé comme étant central dans la physiopathologie de la DM1, il n'explique pas toutes les variations phénotypiques observées, ce qui suggère que d'autres mécanismes contributifs demeurent inconnus.

Cliniquement, la DM1 est classifiée par phénotypes, qui sont déterminés en fonction du nombre de répétitions CTG et de l'âge d'apparition des symptômes. Il existe différents systèmes de classification, dont celui utilisant cinq phénotypes cliniques [15]. On retrouve selon cette classification les phénotypes suivants : congénital, infantile, juvénile, adulte (classique) et tardif (léger) [15]. La figure 0-1 montre la corrélation entre le nombre de répétitions CTG et les cinq phénotypes [15].

Figure 0-1 : Nombre de répétitions CTG et phénotype clinique

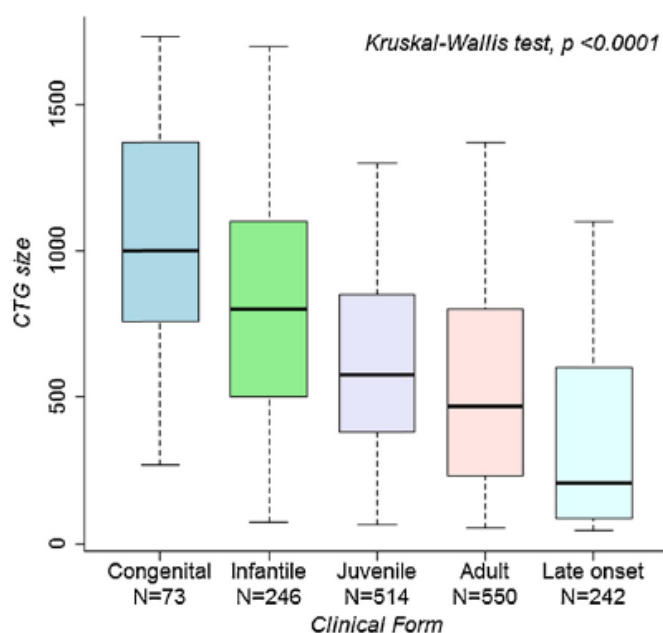


Figure 0-1 : Distribution du nombre de répétitions CTG en fonction du phénotype clinique. Tiré de [15].¹

¹ Reproduit avec permission de / Reproduced from : De Antonio et al.. *Unravelling the myotonic dystrophy type 1 clinical spectrum: A systematic registry-based study with implications for disease classification. Revue Neurologique*; 172 (10):572-580. Copyright © 2016 publié par / published by Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés / All rights reserved.

0.2.2 Anticipation génétique

La mutation génétique responsable de la DM1 est dynamique, signifiant que la mutation est instable et peut subir des contractions ou des expansions [18]. Étant instables, les répétitions CTG augmentent généralement de génération en génération selon un phénomène nommé anticipation génétique [17-19]. Le phénomène d'anticipation n'est pas encore entièrement compris, mais il semble que l'augmentation du nombre de répétitions se produise avant la méiose dans le cas de la DM1 [18, 20]. Dans certains cas plus rares (4,1 à 4,3 % des cas [17]), il peut aussi y avoir une contraction du nombre de répétitions [17, 18]. L'augmentation du nombre de répétitions diffère si la mutation provient d'une transmission maternelle ou paternelle [17, 18]. En effet, dans le cas des prémutations (36 à 50 répétitions CTG) et des répétitions courtes (50-100 CTG), l'augmentation du nombre de CTG est plus importante et plus fréquente dans les transmissions paternelles [18, 21]. Ensuite, lorsque le parent a un nombre de répétitions CTG plus élevé, le phénomène d'anticipation devient plus prononcé dans le cas des transmissions maternelles [17, 18, 22]. D'ailleurs, la majorité des cas de DM1 de phénotype congénital provient des transmissions maternelles [18, 22] et la majorité des contractions du nombre de répétitions CTG provient de transmissions paternelles [17, 18].

0.2.3 Augmentation du nombre de répétitions CTG et mosaïsme somatique

En plus d'être instable lors de la transmission, le nombre de répétitions CTG est aussi instable tout au long de la vie d'un individu atteint de DM1 [18, 23]. En effet, le nombre moyen de répétitions CTG sanguin tendent à augmenter avec l'âge [23, 24]. Une étude a démontré, en utilisant une analyse de régression linéaire, que l'augmentation du nombre de répétitions CTG sanguin est déterminée par le nombre initial de répétitions CTG et le temps écoulé entre les mesures [23]. Il existe également de l'hétérogénéité du nombre de répétitions CTG entre les différents tissus, un phénomène nommé mosaïsme somatique [18]. En effet, une étude a rapporté un nombre de répétitions CTG dans le muscle squelettique de 2 à 13 fois plus élevé que dans les leucocytes sanguins, par exemple [25]. D'autres études corroborent ces résultats en rapportant des répétitions CTG plus élevées dans le muscle squelettique que dans les cellules circulant dans le sang [26-29]. Le nombre de répétitions CTG a aussi été rapporté comme étant plus élevé dans le muscle cardiaque et plus faible dans le cerveau que dans les cellules sanguines [29, 30].

0.2.4 Interruptions des répétitions CTG

Un autre facteur génétique pouvant influencer la présentation clinique de la maladie est l'interruption des répétitions CTG [18]. En effet, 3 à 5 % des individus atteints de DM1 ont des interruptions des

répétitions CTG par des triplets CCG, GGC, CTC ou CAG [31]. Dans une étude menée chez une cohorte de la région du SLSJ, c'est plutôt 8,9 % des participants qui avaient des interruptions de répétitions CCG ou CGG [32]. Ces interruptions peuvent retarder l'âge d'apparition typique de la maladie en conférant un effet stabilisant sur les répétitions CTG [32, 33]. En revanche, il y a aussi eu d'autres cas où ces interruptions apportaient une présentation atypique de la maladie [31]. Par exemple, une famille des Pays-Bas présentait une perte auditive précoce, des encéphalopathies aiguës récurrentes et/ou une neuropathie s'apparentant à la maladie de Charcot-Marie-Tooth [31]. Les mécanismes des interruptions CTG entraînant des effets positifs ou négatifs dans la présentation clinique de la DM1 sont encore mal compris et davantage d'études seraient requises pour les élucider [34].

0.3 Physiopathologie

La section sur la physiopathologie de la DM1 vise à explorer les mécanismes biologiques et moléculaires sous-jacents aux dérèglements physiologiques causés par la maladie. Il faut noter que la physiopathologie de la DM1 est complexe et n'est pas encore entièrement comprise [35]. Il existe trois mécanismes physiopathologiques rapportés dans la littérature pour expliquer comment les répétitions CTG causent la présentation clinique de la DM1 : l'haploinsuffisance, l'altération des gènes avoisinants et l'accumulation d'ARN messager (ARNm) toxique [35]. Ce dernier est considéré par la communauté scientifique comme étant le mécanisme principal [35].

0.3.1 Haploinsuffisance

L'haploinsuffisance fait référence à la diminution de l'expression d'une protéine due à la présence d'une seule copie saine disponible pour la transcription du gène. La fonction du gène affecté est ainsi réduite en raison de sa diminution d'expression. Dans le cas de la DM1, ceci implique une diminution de l'expression du gène *DMPK* [35]. La fonction du gène *DMPK* reste partiellement méconnue, ce qui complique l'évaluation précise de sa contribution aux manifestations de la DM1 par haploinsuffisance [35, 36]. Voici quelques exemples notables de fonction de la protéine DMPK qui sont pertinents pour comprendre la physiopathologie de la DM1. DMPK est impliqué dans la myogénèse [37, 38], notamment en modulant l'expression du facteur de transcription myogénine et en impactant la différenciation des cellules C2C12 dans le contexte embryonnaire en plus d'être impliqué dans la formation des myotubes [39]. DMPK est aussi connu pour réguler la phosphorylation de la myosine [40]. Une étude rapporte son rôle essentiel dans l'intégrité de l'enveloppe nucléaire, où, autant la sur- ou sous-expression de DMPK perturbe l'intégrité de la lamina de l'enveloppe nucléaire [41]. Une autre étude rapporte un rôle dans la prévention de l'apoptose [36]. Elle jouerait

également un rôle de régulation dans l'homéostasie du calcium dans des cardiomyocytes [42]. De plus, DMPK influencerait positivement la fonction du récepteur à l'insuline *Insulin-like growth factor I* (IGF-1) et du transporteur de glucose *Glucose transporter type 4* (GLUT-4) dans le muscle squelettique de souris [43]. Ceci exercerait une influence majeure sur l'homéostasie musculaire du glucose et pourrait expliquer l'augmentation de l'incidence du diabète de type 2 chez les personnes atteintes de DM1 [43]. Il faut noter que l'haploinsuffisance demeure encore mal comprise dans le contexte de la DM1 puisque la mutation causant la maladie se trouve sur la partie non codante du gène *DMPK*. De plus, ce mécanisme n'est pas considéré comme étant central dans la DM1, mais peut tout de même contribuer à la présentation clinique [35].

0.3.2 Altération des gènes avoisinants

L'ARN non codant du gène *DMPK* est allongé par les répétitions CTG dans la DM1 [44-46]. Il est rapporté que ces longs ARN influencent les gènes avoisinants par des mécanismes épigénétiques et la dérégulation de la structure de chromatine. Les gènes qui sont connus pour être sous-exprimés en raison de la mutation du gène *DMPK* sont *SIX5* en aval et *DMWD* en amont, ainsi que *RSPH6A* qui est davantage en amont [35, 44, 46-49]. Comme dans le cas de l'hypothèse de l'haploinsuffisance, les modèles de souris *knock-out* pour ces gènes (i. e. présentant une réduction de leur expression) ne répliquent pas l'ensemble des manifestations de la DM1 [35, 49]. Cependant, une étude récente a réussi à développer un modèle de souris présentant plusieurs de ces mutations [49]. Lorsque les souris portaient des mutations sur *DMPK*, *SIX5* et *muscleblind like splicing regulator* (*MBNL*), elles présentaient plusieurs signes correspondant au phénotype adulte de la DM1 [49]. Lorsqu'une mutation sur *DMWD* était ajoutée aux trois autres, les souris présentaient plusieurs signes correspondant au phénotype congénital de la DM1 [49]. Ceci laisse supposer que, bien que l'altération de l'expression des gènes avoisinants ne soit pas le mécanisme physiopathologique principal dans la DM1, il peut contribuer à la présentation de la maladie [49].

0.3.3 Accumulation d'ARN toxique

Le principal mécanisme physiopathologique reconnu dans la DM1 est l'accumulation d'ARNm toxique dans le noyau des cellules [35, 50, 51]. Plus précisément, lorsque les répétitions CTG sont transcrites en ARNm, ceci crée une longue chaîne de répétitions CUG (ARNm mutant) qui se stabilise sur elle-même en créant une configuration en épingle à cheveux (*hairpin formation*) [52]. Cet ARNm mutant est plus stable que l'ARNm sain et s'accumule dans les noyaux des cellules, créant des foyers nucléaires nommés *nuclear foci* [53-55]. Ceci a de multiples effets sur le fonctionnement des cellules

des personnes atteintes de DM1 [50, 52, 54]. Notamment, les foyers nucléaires séquestrent les protéines MBNL et stimulent l'expression de *CUGBP Elav-Like Family Member 1* (CELF1), où *CUGBP* signifie *CUG binding protein* [45]. Ces protéines sont responsables de l'épissage alternatif, ce qui explique que la DM1 soit principalement considérée comme étant une maladie d'épissage [45]. D'ailleurs, la corrélation entre la formation de foyers nucléaires dans les cellules exprimant des expansions de CUG et les défauts d'épissages spécifiques à la DM1 est bien documentée [54]. Les mécanismes par lesquels l'accumulation d'ARNm toxique agissent dans les cellules atteintes de DM1 seront explorés plus en détail dans sections à suivre (0.3.3.1 et 0.3.3.2).

0.3.3.1 Foyers nucléaires d'ARNm (*nuclear foci*)

Cette section abordera d'abord les mécanismes influençant la stabilité des foyers nucléaires et leur agrégation puis dans un deuxième temps explorera les impacts de ceux-ci dans la physiopathologie de la DM1. Les foyers nucléaires sont stables et fortement liés à la matrice du noyau, ce qui empêche les cellules de les dégrader efficacement [53]. Malgré leur stabilité, des études ont démontré leur nature dynamique, c'est-à-dire qu'ils subissent des cycles successifs d'agrégation et de dispersion [56-58]. Leur exportation vers le cytoplasme est aussi bloquée, ce qui explique leur accumulation nucléaire [53, 54]. Il est à noter que les ARNm mutants peuvent se retrouver dans le cytoplasme, mais ceci a surtout été observé après la division cellulaire dans des fibroblastes [53, 55]. Il est donc reconnu que l'exportation cytoplasmique de l'ARNm mutant est très limitée, bien que ce dernier puisse migrer du noyau vers le cytoplasme au cours de la division cellulaire [53, 54]. Les mécanismes sont encore mal compris, mais une autre des hypothèses avancées concernant la rareté de l'accumulation de l'ARNm mutant dans le cytoplasme est que la dégradation de l'ARNm mutant s'effectue plus rapidement dans le cytoplasme que dans le noyau [54]. D'ailleurs, il a été rapporté que la protéine cytoplasmique *DEAD-Box Helicase 6* (DDX6) pouvait jouer un rôle important dans la dégradation de l'ARNm mutant dans le contexte de la DM1 [54, 59].

En ce qui concerne les mécanismes physiopathologiques, plusieurs études ont démontré que les foyers nucléaires affectent l'expression des protéines d'épissage, notamment les protéines MBNL : les foyers nucléaires lient et séquestrent les protéines MBNL, ce qui entraîne une perte de fonction physiologique de celles-ci [45, 50, 51, 54, 60]. De façon intéressante, des études rapportent le rôle important que jouent les protéines MBNL dans la formation des foyers nucléaires [56, 57, 61]. L'étude de Xing et al. rapporte l'absence de formation de foyers nucléaires et une augmentation de la dégradation et de l'exportation cytoplasmique de l'ARNm mutant dans un modèle de souris knock-out pour MBNL [61]. De plus, la stabilité des foyers nucléaires et l'absence des protéines MBNL en

circulation stimulent la surexpression de la protéine d'épissage CELF1 [35, 45, 50, 51, 54, 60], et ce, autant dans sa forme totale que dans sa forme phosphorylée [35, 51, 62]. La surexpression de la protéine CELF1 représente un exemple de gain de fonction physiologique. Les impacts des dérégulations de MBNL et CELF1 seront discutés plus longuement dans la section ci-après.

0.3.3.2 MBNL, CELF1 et épissage

L'épissage est le processus par lequel l'ARNm, issu de la transcription de l'ADN (pré-ARNm), est transformé en ARNm mature par des étapes de coupure et ligature. L'épissage alternatif fait référence aux différentes voies d'épissage qu'un ARN peut emprunter. Ce processus finement régulé crée une diversité dans le protéome en permettant de produire à partir d'un nombre limité de gènes, plusieurs protéines avec différentes fonctions. Les défauts d'épissage causés par la DM1 seront explorés dans cette section. D'abord les principales protéines d'épissage alternatif dérégulées seront présentées. Ensuite, plusieurs exemples notables de protéines subissant des défauts d'épissage accompagné des conséquences sur la fonction cellulaire seront discutés. Une emphase sera mise sur les défauts d'épissage dans le muscle squelettique. Il est à noter que les défauts d'épissage dans la physiopathologie de la DM1 sont très nombreux et que leur exploration complète dépasse le cadre de cette thèse.

Tout d'abord, les protéines d'épissage alternatif MBNL seront abordées. Comme mentionné précédemment, ces protéines sont séquestrées par les foyers nucléaires [45, 50, 51, 54, 60]. Cette séquestration diminue la quantité de protéines MBNL en circulation et celles-ci se retrouvent en état de perte de fonction [45, 50, 51, 54, 57, 60, 63]. Les trois paralogues connus, MBNL1, MBNL2 et MBNL3 possèdent des fonctions distinctes et sont exprimés différemment selon le tissu [57, 63]. Pour les besoins de cette thèse, l'emphase sera mise sur MBNL1 qui est le paralogue le plus exprimé dans le muscle squelettique [63]. Ensuite, les protéines d'épissage CELF1 jouent un rôle antagoniste aux protéines MBNL pour plusieurs cibles de pré-ARNm [45]. En raison de leur rôle antagoniste, la diminution des protéines MBNL en circulation stimule l'expression et l'activation des protéines CELF1, tant dans le noyau que dans le cytoplasme [45]. Ce renversement de l'équilibre entre ces deux protéines mène à des centaines de défauts d'épissage au sein de multiples types cellulaires chez les personnes atteintes de DM1 [45, 64]. Le muscle squelettique est particulièrement affecté parce qu'il présente l'un des programmes d'épissage les plus complexes et que MBNL1 et CELF1 y jouent des rôles majeurs [45]. En plus de MBNL et CELF1, d'autres protéines d'épissage sont aussi affectées dans la DM1 [65, 66]. On observe notamment une surexpression de *Staufen 1* (STAU1) qui a été rapportée dans le muscle squelettique d'individus atteints de DM1 et celui de

certaines modèles de souris [65, 66]. Cette surexpression serait possiblement un mécanisme compensatoire dans la DM1 puisque STAU1 facilite l'exportation de l'ARNm mutant vers le cytoplasme où il se fait plus facilement dégrader [54, 66]. Cependant, la surexpression de STAU1 perturbe également la différenciation durant le processus de myogenèse [65, 67]. Elle a également des impacts sur l'épissage alternatif, certains positifs et d'autres négatifs [65].

On retrouve des défauts d'épissage dans plusieurs tissus chez les personnes atteintes de DM1, parmi les plus étudiés on retrouve le cerveau, le cœur et les muscles squelettiques. Dans le cerveau, les plus étudiés sont ceux affectant la *microtubule-associated protein tau*, le récepteur 1 au N-méthyl-D-aspartate et la protéine précurseur à l'amyloïde β [45]. Ces défauts d'épissage sont hypothétiquement associés à une dégénérescence de type tauopathie, aux problèmes d'apprentissage et aux troubles de mémoire [45]. Dans le muscle cardiaque on retrouve des défauts d'épissage de la sous-unité α du canal sodique voltage dépendant de type 5, des protéines liées à l'homéostasie du calcium tel que la pompe à calcium *sarcoplasmic/endoplasmic reticulum* Ca^{2+} *ATPase* (SERCA) 2, des protéines contractiles telles que la troponine 2 et des protéines structurales telles que la titine [45]. Les trois premiers seraient liés aux troubles de conduction cardiaque dans la DM1 alors que le dernier causerait des défauts d'assemblage et de fonction des myofibrilles [45]. Ces défauts d'épissage servent à titre d'exemple et l'exploration en détail de ceux-ci dans le cerveau et dans le cœur dépassent le cadre de cette thèse.

Dans le muscle squelettique, plusieurs catégories de protéines sont affectées par les défauts d'épissage [45]. Il y a les protéines qui régulent l'homéostasie du calcium, tel que SERCA1 (gène *ATP2A1*), le récepteur à ryanodine 1 (gène *RyR1*) et le canal calcique $\text{CaV}1.1$ (gène *CACNA1S*) [45]. Le canal de chlore voltage-dépendant CLCN1 (gène *CLCN1*) présente aussi des défauts d'épissage et serait responsable de la myotonie (i.e. une difficulté à relâcher les muscles après une contraction volontaire) en rendant la membrane hyperexcitable [45, 62]. Il y a également des défauts d'épissage chez des protéines jouant un rôle dans la stabilité du sarcolemme, du sarcomère et du cytosquelette [45]. Ces protéines incluent la calpaïne 3 (gène *CAPN3*), la myoméline 1 (gène *MYOM1*) et la nébuline (gène *NEB*) [45]. Il y a des défauts d'épissage sur des protéines impliquées dans la glycolyse, tel que la pyruvate kinase M2 (gène *PKM2*), et la fonction mitochondriale, telle que *ATP synthase membrane subunit C locus 2* (gène *ATP5MC2*) [45]. Un autre exemple notable porte sur les protéines liées à la signalisation cellulaire dans le muscle squelettique [45]. Il y a des défauts d'épissage sur le récepteur à l'insuline (gène *INSR*) du muscle squelettique, qui entraîne une résistance à l'insuline ainsi que des défauts de signalisation qui ont un impact sur l'équilibre entre la synthèse et la dégradation des

protéines dans le muscle [45, 62]. Dans cette même cascade, il a été rapporté que STAU1 diminue l'expression de la protéine kinase B (AKT) [62]. Les impacts de la DM1 sur la cascade impliquant le récepteur à l'insuline et AKT seront davantage discutés dans la section 0.5.2.1, Voies de signalisation AKT et AMPK. Un autre exemple est la protéine de signalisation *Son of sevenless homolog 1* (gène *SOS1*) qui joue un rôle dans l'hypertrophie musculaire [45]. En bref, dans le muscle squelettique, les défauts d'épissage alternatif affectent notamment l'homéostasie du calcium, l'excitabilité de la membrane cellulaire, la stabilité structurelle, le métabolisme énergétique via la glycolyse et sur l'équilibre entre la synthèse et la dégradation des protéines musculaires.

0.4 Description clinique

0.4.1 Signes et symptômes

Puisque l'ensemble des cellules sont touchées à divers degrés par la mutation dans le gène *DMPK* ; la DM1 est une maladie multisystémique dont la progression est lente avec une présentation clinique hétérogène d'un individu à l'autre. Une description sommaire des principaux signes et symptômes est donnée dans la présente section.

0.4.1.1 Système nerveux central

Les signes et symptômes du système nerveux central (SNC) sont multiples dans la DM1. Diverses atteintes cognitives peuvent affecter les personnes atteintes de DM1. Parmi les plus prévalentes, on retrouve les dysfonctions visuospatiales et les dysfonctions exécutives [68]. L'apathie est aussi fréquemment retrouvée comme symptôme d'un SNC dysfonctionnel, par exemple on rapporte une prévalence de presque 40 % chez le phénotype adulte [69, 70]. Les atteintes cognitives peuvent résulter en des déficiences intellectuelles qui sont variables en fonction du phénotype [2, 71, 72]. Dans les formes plus légères, le quotient intellectuel tend à être en dessous de la moyenne de la population [72]. Dans les formes les plus hâtives, entre 83 et 95 % des individus présentent des troubles d'apprentissage [71].

D'autres problèmes du SNC dans la DM1 incluent les troubles liés au sommeil. En effet, ceux-ci comprennent de la somnolence diurne, l'apnée du sommeil, des dérèglements du sommeil paradoxal et de la fatigue [73]. Finalement, il a été rapporté que comparativement à un groupe contrôle apparié pour l'âge, le sexe et le niveau d'éducation, les personnes atteintes de DM1 présentent des scores significativement plus élevés d'anxiété et de dépression [74]. Il n'est cependant pas clair si ces états

sont reliés aux changements neurophysiologiques dans le cerveau ou s'ils découlent du fait de vivre avec une maladie dégénérative [74].

0.4.1.2 Système respiratoire

La fonction respiratoire est affectée chez les personnes atteintes de DM1 et serait la cause principale de mortalité chez cette population (43 % des décès sur dix ans) [75]. L'atteinte respiratoire la plus fréquente chez cette population est syndrome restrictif, où la capacité vitale et la capacité pulmonaire totale sont significativement réduites [76]. D'ailleurs, la capacité vitale forcée est l'indicateur principal pour qualifier la sévérité de l'atteinte respiratoire chez les personnes atteintes de DM1 [77]. Une diminution du volume résiduel et du volume expiratoire forcé en une seconde sont également des atteintes respiratoires fréquemment observées chez les personnes atteintes de DM1 [76]. On note aussi une diminution significative de la pression expiratoire maximale plus grande que celle inspiratoire [76].

Les atteintes respiratoires des personnes atteintes peuvent être complexes et présenter des causes multifactorielles [75, 76]. En effet, les dysfonctions respiratoires dans la DM1 seraient liées à un dérèglement des contrôles centraux ainsi qu'à la faiblesse des muscles respiratoires [75-78]. Cependant, les mécanismes du dérèglement central ne sont pas encore bien compris [76].

0.4.1.3 Système cardiaque

Les troubles cardiaques sont très fréquents dans la DM1 et constitueraient la deuxième cause de décès chez cette population [75]. En effet, sur une période de dix ans, il est rapporté que 11 % des décès sont attribués à une mort subite et 20 % à d'autres causes cardiaques [75]. Pour prévenir ceci, la pose d'un pacemaker ou d'un défibrillateur automatique est souvent recommandée chez les patients présentant des anomalies cardiaques [79]. La fréquence d'utilisation de ces appareils varie selon les études, avec la pose d'un pacemaker rapportée chez 4,1 % des sujets et celle d'un défibrillateur automatique implantable chez 1,1 % des cas [79]. Tandis qu'une autre étude, avec un suivi moyen de 11,5 ans, rapporte l'implantation d'un pacemaker chez 21 % de leur cohorte [80].

Les anomalies cardiaques les plus fréquentes chez les personnes atteintes de DM1 sont les troubles de conduction avec une prévalence de 40 %, où le bloc atrio-ventriculaire de premier degré était le trouble de conduction le plus fréquent (28,2 %) [79]. Les anomalies de repolarisation sont aussi très fréquentes. La présence de différentes arythmies cardiaques, telles que la fibrillation atriale, le flutter atrial, la tachycardie supraventriculaire, la tachycardie ventriculaire non soutenue et les complexes

ventriculaires prématurés présentent quant à eux une prévalence variant entre 2,7 % à 14,6 % [79]. De plus, 7,2 % des participants présentent une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à 50 % [79].

0.4.1.4 Système endocrinien

La DM1 cause plusieurs dysfonctions endocriniennes. Parmi celles-ci, la résistance à l'insuline est présente dans 20 à 80 % des cas de DM1 et est attribuée aux problèmes d'épissages du récepteur à l'insuline dans le muscle squelettique [81]. En conséquence de cette résistance à l'insuline, les personnes atteintes de DM1 présentent un risque de diabète de deux à quatre fois plus élevé que dans la population générale [81]. Une autre dysfonction endocrinienne fréquente chez les personnes atteintes de DM1 est l'augmentation du taux d'hormone parathyroïdienne en circulation, ce qui perturbe le métabolisme du calcium pouvant contribuer à la faiblesse musculaire [81]. Enfin, les dysfonctionnements hormonaux sexuels sont également prévalents dans la DM1 [81]. Chez les hommes, on note de l'hypogonadisme, bien que les taux de testostérone soient normaux dans la majorité des cas [81]. Il est notable que le taux de testostérone ne soit pas associé à la masse musculaire chez les hommes atteints de DM1 [81]. Chez la femme, les atteintes endocriniennes sont moins étudiées et sont considérées comme étant moins sévères [81]. Des projets sont en cours dans notre groupe de recherche et d'autres visant à documenter la santé de la femme atteinte de DM1.

0.4.1.5 Système musculosquelettique

Parmi les points cardinaux de la maladie, on retrouve les atteintes musculaires, caractérisées par de la myotonie, de la faiblesse et de l'atrophie [2]. En effet, la maladie tient son nom de la myotonie vécue par les personnes atteintes, qui est définie par une prolongation involontaire de la contraction musculaire [2]. Cette myotonie se manifeste souvent aux mains lors de la préhension, mais peut aussi se présenter ailleurs, comme à la mâchoire ou lors d'une évaluation des réflexes [2, 82]. Cette myotonie diminue d'intensité après quelques cycles de contraction-décontraction du muscle visé, ce qui est nommé phénomène d'échauffement [83]. La faiblesse et l'atrophie musculaire se manifestent selon un patron de progression des muscles distaux vers les muscles proximaux [84-86]. Cependant, des études récentes ont démontré des atteintes aux muscles du tronc, et ce, relativement tôt dans le développement de la maladie [87, 88]. Les atteintes musculaires sont entre autres responsables des difficultés d'élocution, de la voix nasillarde et du faciès distinctif des personnes atteintes de DM1 (ptose palpébrale, atrophie muscles temporaux et masséters, bouche ouverte/tombante, diminution de l'expression faciale) [1, 2, 89, 90]. Pour les besoins de cette thèse, les atteintes musculaires seront abordées plus en détail dans les sections subséquentes.

0.4.1.6 Autres systèmes

Parmi les autres signes et symptômes rapportés par les personnes atteintes de DM1, on observe un développement précoce de cataractes particulières, dites en sapin de Noël en raison de leur apparence multicolore et brillante [2]. Du point de vue génito-urinaire et gastro-intestinal, la douleur abdominale, l'incontinence urinaire et fécale, la diarrhée, la constipation et la dysfonction érectile sont des signes et symptômes très prévalents [91, 92]. De la dysphagie pouvant mener à des pneumonies d'aspiration est fréquemment rapportée [93]. De plus, les hommes sont couramment affectés par la calvitie [2]. La douleur est un autre aspect souvent évoqué par les patients atteints de DM1, mais qui est encore peu documenté dans la littérature [94]. En effet, la majorité des personnes atteintes de DM1 rapportent souffrir de douleurs légères à modérées et l'intensité de celle-ci corrèle positivement avec la durée depuis l'apparition des symptômes et inversement avec les facultés cognitives [94]. Ces douleurs peuvent avoir un impact sur la qualité de vie des personnes atteintes [94]. La nature et la localisation des douleurs varient d'un individu à l'autre, mais celles plus fréquemment rapportées sont des douleurs sourdes et/ou profondes, souvent symétriques, localisées au niveau des paumes des mains, de la colonne cervicale ou lombaire [95]. La douleur est plus prévalente et d'une intensité plus élevée chez les femmes comparativement aux hommes atteints de DM1 [95].

0.4.2 Classification clinique

Tel que présenté à la section 0.1.2 - Mutation génétique, la DM1 est classifiée en cinq phénotypes cliniques en fonction de l'âge d'apparition des symptômes et du nombre de répétitions CTG : congénital, infantile, juvénile, adulte (classique) et tardif [15]. Outre le phénotype, l'échelle *Muscular Impairment Rating Scale* (MIRS) est largement utilisée en clinique afin d'évaluer le niveau d'atteinte musculaire [96]. Les cliniciens procèdent à une évaluation du sujet et observent la présence de myotonie, d'atrophie des muscles temporaux et masséters, de ptose palpébrale et de voix nasillarde [96]. Ils doivent aussi procéder au bilan musculaire manuel (*manual muscle testing* (MMT)) selon le *Medical Research Council Scale* (MRC) de 11 groupes musculaires : les fléchisseurs du cou, les abducteurs de l'épaule, les fléchisseurs et extenseurs du coude, les fléchisseurs de la hanche, les fléchisseurs et extenseurs du genou, les extenseurs du poignet, les fléchisseurs des doigts et les fléchisseurs dorsaux et plantaires de la cheville [96]. La MIRS est séparée en grades de 1 à 5 :

- Grade 1. absence d'atteintes musculaires,
- Grade 2. signes minimaux (myotonie, atrophie des muscles temporaux et masséters, ptose palpébrale, voix nasillarde, et faiblesse des fléchisseurs des doigts),
- Grade 3. faiblesse distale (aucune faiblesse proximale à l'exception des extenseurs du coude),

Grade 4. faiblesse proximale légère à modérée

Grade 5. faiblesse proximale importante ($\leq 3/5$ sur l'échelle MRC) [96].

Ensemble, le phénotype clinique et la MIRS peuvent donner un aperçu rapide au clinicien du niveau d'atteinte de son patient.

0.4.3 Prévalence des manifestations cliniques en fonction du phénotype et du sexe

Une grande variabilité des manifestations cliniques est observée entre les différents phénotypes de la DM1 [15]. Bien que l'ensemble des personnes atteintes de DM1 puisse présenter n'importe laquelle des manifestations cliniques de la maladie, chaque phénotype se distingue par certaines caractéristiques qui lui sont plus fréquemment associées [15]. Le Tableau 0-1 résume les principales caractéristiques de chaque phénotype. La Figure 0-2 démontre la prévalence des manifestations les plus fréquentes de la DM1 en fonction des phénotypes [15].

Un autre facteur important largement reconnu dans la DM1 pour influencer la présentation clinique de la maladie est le sexe [97]. En effet, certaines manifestations de la DM1 sont plus prévalentes chez les hommes, telles que : la myotonie sévère, la faiblesse musculaire, l'insuffisance respiratoire, le diabète et les troubles de conduction cardiaque [97]. Chez les femmes, les manifestations plus prévalentes incluent : les cataractes, la somnolence, la dysphagie, les troubles gastro-intestinaux et génito-urinaires ainsi que les atteintes thyroïdiennes [97]. Il est à noter que les différences de progression des manifestations en fonction du phénotype et du sexe seront traitées dans la section de l'évolution de la DM1.

Tableau 0-1 : Description des cinq phénotypes cliniques de la DM1

Phénotype	Âge d'apparition des symptômes	Caractéristiques
Congénital	Naissance	Présente une prévalence élevée d'insuffisance respiratoire et de dysmorphisme facial [15]. Il se distingue aussi par un besoin accru de soutien professionnel souvent lié aux importants troubles cognitifs [15].
Infantile	Entre 1 mois et 10 ans	Présente une prévalence élevée de troubles cognitifs, d'infertilité, d'insuffisance respiratoire et de dysmorphisme facial [15]. Les manifestations sont généralement moins sévères que chez les personnes atteintes de phénotype congénital [15].
Juvenile	Entre 10 et 20 ans	Présente une myotonie souvent plus importante que les autres phénotypes. Présente également de la faiblesse musculaire, de la somnolence de la dysphagie, de l'insuffisance respiratoire et du dysmorphisme facial [15]. Présente aussi des troubles cognitifs plus marqués que les phénotypes adultes et tardifs [15, 98].
Adulte (classique)	Entre 20 et 40 ans	Présente de la myotonie, de la faiblesse musculaire, des cataractes, des troubles de conduction cardiaque, de la résistance à l'insuline et des atteintes respiratoires [15, 99].
Tardif	40 ans et plus	Présente de la faiblesse musculaire, de la myotonie et de la calvitie [15]. Présente de manière plus fréquente que les autres phénotypes du diabète, de l'obésité, des défauts de conduction cardiaque et des cataractes [15].

Figure 0-2 : Pourcentage de prévalence d'une manifestation de la DM1 en fonction du phénotype clinique

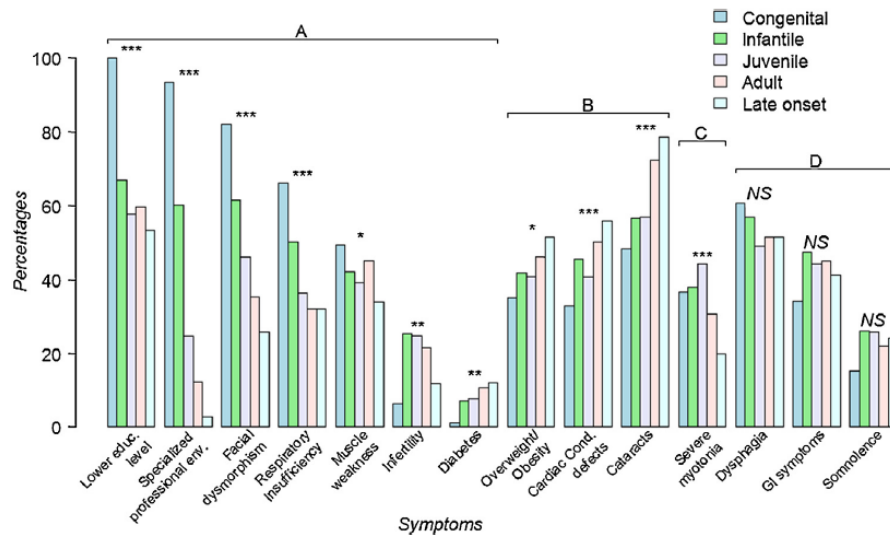


Figure 0-2 : Pourcentage de prévalence d'un signe ou symptôme de la DM1 en fonction du phénotype. La section A montre un patron en décroissance où le symptôme devient moins prévalent avec les phénotypes hâtifs vers tardifs. La section B montre un patron croissant où le symptôme devient plus prévalent avec les phénotypes hâtifs vers tardifs. La section C montre un patron en forme de cloche où la myotonie est plus prévalente dans les phénotypes médians. La section D montre un patron stable où il n'y a pas de différence de prévalence entre les phénotypes. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001. Tiré de [15].²

0.5 Le système musculaire et la DM1

Le système musculaire subit d'importants changements chez la personne atteinte de la DM1. Les atteintes musculaires dans la DM1 constituent un élément central de cette thèse ; à partir de cette section, l'accent sera mis sur ces atteintes et leurs conséquences. Afin de maintenir une présentation claire et organisée, les prochaines sections seront structurées comme suit : d'abord, les aspects biologiques seront abordés du microscopique vers le macroscopique puis la transition se fera vers les aspects cliniques, en suivant la structure de la Classification Internationale du Fonctionnement, du handicap et de la santé (CIF) [100]. La CIF a été élaborée par l'Organisation Mondiale de la Santé et décrit le handicap en tenant compte des fonctions organiques et des structures anatomiques, des activités et de la participation, ainsi que des facteurs personnels [100]. Les sections structurées selon

² Reproduit avec permission de / Reproduced from : De Antonio et al.. *Unravelling the myotonic dystrophy type 1 clinical spectrum: A systematic registry-based study with implications for disease classification*. *Revue Neurologique*; 172 (10):572-580. Copyright © 2016 publié par / published by Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés / All rights reserved.

la CIF suivront une progression des fonctions organiques vers les structures anatomiques, les activités et enfin la participation (Tableau 0-2) [100].

Plus spécifiquement, la présente section débutera avec un retour sur les aspects moléculaires, en progressant vers les atteintes structurelles, cette fois-ci, spécifiques au muscle squelettique. Ensuite, pour faciliter la compréhension avant d’aborder les aspects cliniques, la section suivante traitera des méthodes d’évaluation de la fonction. Puis, les deux sections subséquentes utiliseront la CIF pour traiter des atteintes musculaires dans la DM1 : la première abordera les atteintes musculaires de manière générale, tandis que la seconde explorera la progression de la maladie. Enfin, la dernière section portera sur les effets de l’exercice et de l’entraînement, avec une progression de la cellule à la clinique, débutant par les modèles animaux et ensuite en explorant deux types d’entraînement distincts, soit l’entraînement aérobie et l’entraînement en résistance.

Tableau 0-2 : Définitions des composantes la CIF

Composante	Définition
Fonctions organiques	Désigne les fonctions physiologiques des systèmes organiques (y compris les fonctions psychologiques).
Structures anatomiques	Désigne les parties anatomiques du corps, telles que les organes, les membres et leurs composantes.
Déficiences	Désigne des problèmes dans la fonction organique ou la structure anatomique, tels qu'un écart ou une perte importante.
Activité	Désigne l'exécution d'une tâche ou d'une action par une personne
Limitation d'activité	Désigne les difficultés que rencontre une personne dans l'exécution d'activités.
Participation	Désigne l'implication d'une personne dans une situation de vie réelle.
Restriction de participation	Désigne les problèmes qu'une personne peut rencontrer dans son implication dans une situation de vie réelle.

Tableau 0-2 : Définitions des composantes de la CIF adapté du tableau issu du dépliant qui présente la CIF en deux pages du centre collaborateur OMS FCI Inserm-EHESP pour la CIF en français [101]. Il est à noter que le modèle conceptuel de la CIF inclut aussi les facteurs personnels et les facteurs environnementaux [100, 101], mais qu’aborder ces concepts dépasse le cadre de cette thèse.

0.5.1 Muscle squelettique sain

Le système musculaire joue un rôle important dans plusieurs fonctions du corps humain et comprend plus d’un type musculaire. L’atteinte la mieux décrite dans la DM1 touche le muscle squelettique et cette section offrira une brève description du muscle squelettique sain.

0.5.1.1 Anatomie et fonction cellulaire

Figure 0-3 : Anatomie du muscle squelettique

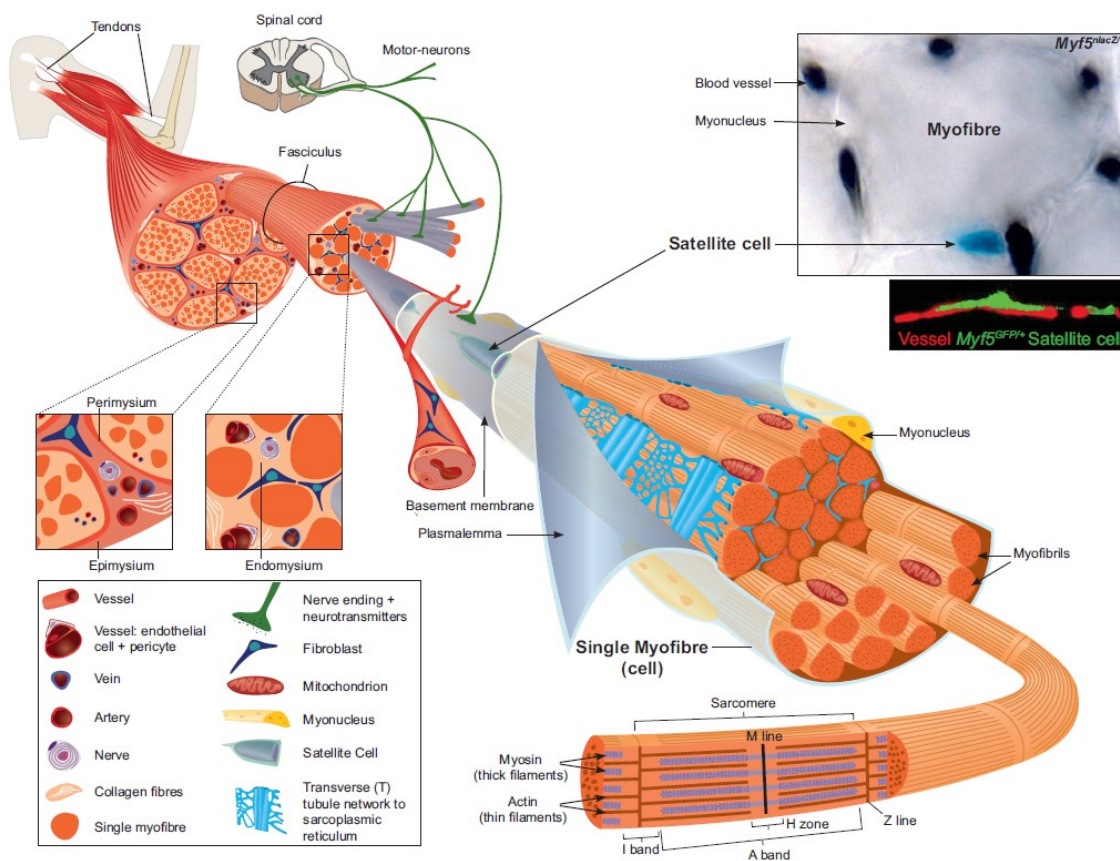


Figure 0-3 : Anatomie du muscle squelettique et des fibres musculaires. Tiré de [102].³

Les muscles squelettiques sont des organes aux fonctions multiples incluant le mouvement, le maintien de la posture, la stabilisation des articulations, la thermorégulation ainsi qu'un rôle endocrinien [103, 104]. L'emphasis sera mise sur leur rôle dans le mouvement, car c'est celui qui présente le plus de pertinence dans le cadre de cette thèse. Les muscles squelettiques permettent le mouvement du corps humain, en exerçant une traction sur les os ou la peau. En effet, d'un point de vue anatomique, les muscles squelettiques se rattachent à la peau ou aux os, parfois directement, mais plus fréquemment par l'intermédiaire d'un tendon [103, 105]. C'est en réduisant leur longueur lors de leur contraction qu'ils induisent un mouvement aux structures auxquelles ils sont attachés [103,

³ Reproduit avec permission de / Reproduced from: *Tajbakhsh. Skeletal muscle stem cells in developmental versus regenerative myogenesis. Journal of internal medicine; 266(4): 372-389. Copyright © 2009 publié par /published by John Wiley and Sons. Tous droits réservés / All rights reserved.*

105]. Le muscle squelettique est organisé en faisceaux qui contiennent plusieurs fibres musculaires, lesquelles correspondent aux cellules musculaires [103, 105]. Des membranes de tissus fibreux séparent les différentes sections du muscle [103, 105]. La partie extérieure du muscle squelettique est recouverte par l'épimysium (Figure 0-3) [103, 105, 106]. Les faisceaux sont recouverts du périmysium et les fibres musculaires sont séparées par l'endomysium (Figure 0-3) [103, 105, 106]. Ensemble, l'épimysium, le périmysium et l'endomysium forment la matrice extracellulaire [103, 105, 106]. Une couche spécialisée de matrice extracellulaire, la lame basale, se trouve entre la membrane des cellules musculaires, nommée sarcolemme, et le reste de l'endomysium (Figure 0-3) [103, 106]. La face interne de la lame basale, est composée de collagène et de laminine qui sert de ligant au sarcolemme [103, 106]. Mis à part les fibres musculaires, le muscle squelettique est composé de plusieurs autres types cellulaires tels que des cellules satellites, des fibroblastes, des cellules endothéliales et des leucocytes résidents (Figure 0-3) [102, 107]. Les cellules satellites sont les cellules souches du muscle. Elles jouent un rôle important dans l'homéostasie, la myogenèse et dans le processus de réparation musculaire [102, 108].

La fibre musculaire est une cellule présentant une architecture unique. Elle s'étend longitudinalement sur la longueur du muscle et possède de multiples noyaux qui se trouvent généralement en périphérie (Figure 0-3) [103, 105]. Ces noyaux sont post-mitotiques et ne peuvent pas participer à la myogenèse [102, 108]. En revanche, en situation de réparation musculaire, les noyaux migrent vers le centre de la fibre et peuvent ainsi contribuer à la synthèse de nouvelles protéines musculaires qui remplaceront celles endommagées [109]. D'ailleurs, la présence de noyaux centralisés est utilisée comme indicateur de fibres musculaires en réparation [109]. Il est important de noter que la présence de noyaux centraux peut être un indicateur positif dans un muscle sain soumis à un stimulus, tel que l'exercice [109]. Cependant, dans certains cas pathologiques, une augmentation de la centralisation des noyaux reflète des dommages musculaires excessifs [110]. Les fibres musculaires sont composées de myofibrilles, qui sont constituées d'une succession de sarcomères en série. Les sarcomères représentent l'unité contractile du muscle squelettique et sont composés de filaments d'actine et de myosine [103]. La fibre musculaire comporte aussi plusieurs autres organelles, dont les tubules transverses et le rétinaculum sarcoplasmique pour ne nommer que ceux-ci [103]. Ceux-ci travaillent conjointement avec d'autres protéines pour que la dépolarisation issue de la terminaison nerveuse soit propagée à l'intérieur du cytoplasme musculaire afin de permettre la contraction de la fibre musculaire via la libération des ions calcium intracellulaires [103]. Une fois la dépolarisation terminée, le rétinaculum sarcoplasmique réabsorbera les ions de calcium jusqu'à la prochaine dépolarisation [103]. Parmi les autres organelles de la fibre musculaire, on retrouve les mitochondries, siège de la

respiration cellulaire [103]. Elles sont responsables de la production d'énergie, sous forme d'adénosine triphosphate (ATP), nécessaire à plusieurs fonctions cellulaires, telles que la contraction, le fonctionnement des pompes ATPasiques telles que la pompe Na^+/K^+ ou la pompe à Ca^{2+} SERCA ainsi que la signalisation cellulaire via la protéine *AMP-activated protein kinase* (AMPK) [103, 111].

Il existe une variété de types de fibres musculaires et chaque muscle est composé d'une proportion donnée de celles-ci. Globalement, chez l'humain, les fibres sont classées en type lent ou rapide en fonction de diverses caractéristiques dont leur contenu en différentes isoformes de chaîne lourde de myosine (MHC) et leur vitesse de contraction. Brièvement, les fibres de type 1 présentent une vitesse de contraction plus lente et des capacités plus oxydatives et durables, d'où leur teneur élevée en myoglobine et en capillaires [112]. Les fibres de type 2 présentent une vitesse de contraction plus élevée, avec un métabolisme plus anaérobie, mais moins résistantes au développement de la fatigue [112]. Parmi les méthodes de classification des fibres musculaires, les trois méthodes d'évaluation suivantes ont été largement documentées : une coloration pour le type de myosine ATPase, l'identification de l'isoforme de la myosine par anticorps et l'identification biochimique des enzymes métaboliques [112]. À partir de celles-ci, sept types de fibres chez l'humain ont été identifiés en fonction de leur composition en chaînes lourdes de myosine mesurées par la myosine ATPase (Tableau 0-3) [112].

Les fibres de type 1 sont composées de chaînes lourdes de myosine de type 1 (MHC I), les fibres 2A sont composées de chaînes lourdes de myosine de type 2a (MHC IIa) et les fibres de type 2X sont composées de chaînes lourdes de myosine de type 2x (MHC IIx) [112]. Les autres fibres sont considérées comme étant intermédiaires [112]. Plusieurs travaux de recherche n'utilisent que les trois principaux types de fibres, sans évaluer les fibres intermédiaires [112]. À l'inverse, il est important de noter que les méthodes d'identification des types de fibres musculaires se sont beaucoup développées avec les avancées technologiques en biologie moléculaire et en bio-informatique, mais que leur description dépasse les objectifs de la présente thèse.

Tableau 0-3 : Types de fibres musculaires

Type de fibre	Type de myosine
Type 1	MHCI
Type 1C	MHCI > MHCIIa
Type 2C	MHCI = MHCIIa
Type 2AC	MHCI < MHCIIa
Type 2A	MHCIIa
Type 2AX	MHCIIa = MHCIIx
Type 2X	MHCIIx

Tableau 0-3 : Chaînes lourdes de myosine de type 1 MHC1 ; chaînes lourdes de myosine de type 2a, MHCIIa et ; chaînes lourdes de myosine de type 2x, MHCIIx [112].

0.5.1.2 Homéostasie et réparation

Le muscle squelettique est un tissu hautement plastique, capable de se transformer continuellement en réponse à divers stimuli, tels que l'exercice, l'inactivité, l'alimentation, les hormones, des pathologies ou des blessures. Pour les besoins de cette thèse, les sujets abordés dans cette section se centreront sur certains processus se produisant chez l'adulte sain, soit l'homéostasie musculaire et la réparation musculaire. Ces processus ne sont pas à confondre avec celui de croissance musculaire lié au développement.

Le muscle squelettique sain maintient son homéostasie par un équilibre entre la dégradation et la synthèse constante de ses protéines par des mécanismes nommés catabolisme et anabolisme respectivement. Des facteurs externes au muscle, tel que la sédentarité ou la malnutrition feront pencher la balance homéostatique en faveur du catabolisme, menant ainsi à une atrophie musculaire [105, 113]. Le principal mécanisme catabolique du muscle est le système ubiquitine-protéasome (Tableau 0-4) [114]. Au contraire, des activités telles que l'entraînement musculaire feront pencher la balance homéostatique vers l'anabolisme, ce qui mènera à l'hypertrophie musculaire [105, 113].

Tableau 0-4 : Principaux mécanismes cataboliques du muscle squelettique

Mécanisme	Fonction
Système ubiquitine-protéasome	Système de dégradation des protéines sarcomérique où les protéines ciblées se font marquer par des chaînes d'ubiquitines, ce qui permet au protéasome de s'amarrer à la protéine et la dégrader en peptides par un processus enzymatique [114].
Autophagie	Processus par lequel les organelles endommagées et certaines protéines cytoplasmiques se font dégrader [114]. Il existe trois types d'autophagie, la macroautophagie, la microautophagie et l'autophagie médiée par les chaperons, où la macroautophagie est le principal mécanisme dans le muscle squelettique [114]. Les cibles se font envelopper par l'autophagosome qui fusionne avec un lysosome pour en dégrader le contenu par un processus enzymatique [114]. Le rythme de dégradation autophagique est nommé le flux autophagique [115].
Apoptose	Processus de mort cellulaire programmée où des enzymes nommées caspases dégradent les composantes cellulaires de façon contrôlée [116]. La cellule se dégrade en masses apoptotiques qui se font ensuite phagocyter par les cellules environnantes ou des macrophages [116].

Figure 0-4 : Voies de synthèse et de dégradation protéiques

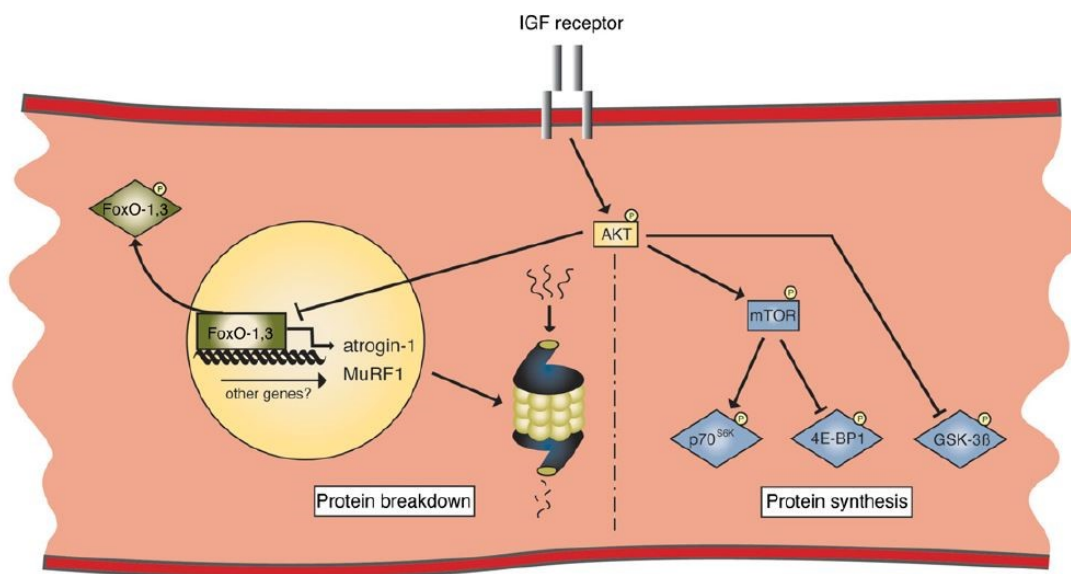


Figure 0-4 : Résumé des voies de synthèse et dégradation protéique dans le muscle. Tiré de [117].⁴

⁴ Reproduit avec la permission de / Reprinted with permission of the American Thoracic Society. Copyright © 2024 American Thoracic Society. Tous droits réservés / All rights reserved. Doucet et al. 2007 Muscle Atrophy and Hypertrophy Signaling in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Vol 176, p 261-269. The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine is an official journal of the American Thoracic Society.

Les voies de signalisation de synthèse et dégradation protéique dans le muscle squelettique sont intimement liées. Un résumé de ces cascades est illustré à la Figure 0-4. Lorsque le récepteur à l'*Insulin-like growth factor-1* (IGF1) est activé, ce dernier phosphoryle la protéine AKT [117]. Une fois phosphorylée, AKT joue un rôle central dans l'équilibre entre la synthèse et la dégradation [117]. D'une part, elle phosphorylera la protéine *mammalian target of rapamycin* (mTOR), l'activant, qui à son tour stimulera la cascade menant à la synthèse des protéines [117]. AKT phosphorylera également la protéine *glycogen synthase kinase-3 β* (GSK-3 β), ce qui la désactivera et cessera donc aussi son effet inhibiteur sur la synthèse protéique [117]. Finalement, AKT phosphorylera les facteurs de transcription *forkhead box class O 1* et 3 (FoxO-1 et FoxO-3) [117]. Une fois FoxO-1 et FoxO-3 phosphorylés, ils se retrouvent désactivés et exportés du noyau vers le cytoplasme [117]. Ces facteurs ne peuvent ainsi plus activer la transcription des ligases d'ubiquitine Atrogine-1 et *muscle ring finger* (MuRF) [117] impliqués dans la dégradation protéique via le système ubiquitine-protéasome [117]. AKT est également connu pour exercer un effet inhibiteur sur l'autophagie et l'apoptose [62].

Un autre acteur important dans l'équilibre de la synthèse et la dégradation des protéines musculaires est AMPK, une kinase qui détecte les stress énergétiques [111]. En effet, lorsque les niveaux intracellulaires d'adénosine monophosphate (AMP) sont élevés par rapport au niveau d'ATP, et donc que la cellule est en manque d'énergie, AMPK est activée [111]. AMPK est ainsi activée par l'exercice, surtout l'exercice aérobie [111]. AMPK est d'ailleurs connu comme étant un antagoniste à la voie d'AKT en inhibant mTOR [62, 111]. AMPK joue aussi un rôle stimulant sur l'autophagie et l'apoptose [62]. Malgré ces effets qui semblent plus axés sur la dégradation du muscle, le rôle d'AMPK dans la plasticité musculaire est complexe et n'est pas encore entièrement compris [62, 111]. En effet, AMPK est également connu pour stimuler des adaptations dans le muscle squelettique qui favorisent l'endurance, telles que l'augmentation de la consommation de glucose, la sensibilité à l'insuline et l'optimisation de la fonction mitochondriale [118].

Différents types d'entraînement mèneront à des adaptations distinctes dans le muscle squelettique [113]. Par exemple, un entraînement de nature aérobie, i.e. des exercices qui augmentent modérément la fréquence cardiaque tels que le jogging ou le cyclisme, améliorera la capacité aérobie d'un muscle en augmentant le nombre de capillaires et de mitochondries [113]. En revanche, un entraînement en résistance, i.e. des exercices demandant de déployer de la force musculaire tels que soulever des charges, pourra stimuler la force, l'hypertrophie ou l'endurance musculaire selon son dosage. Pour déterminer le dosage d'un entraînement en résistance, une variable clé est le nombre de répétitions maximales (RM), qui correspond au nombre maximal de répétitions qu'un individu est en mesure de

compléter dans une amplitude complète à une charge donnée. Selon les recommandations de *l'American College of Sports Medicine* (ACSM), l'utilisation de charges correspondant à un à cinq RM optimise les gains de force [119]. L'utilisation de charges correspondant à 6-12 RM est optimale pour provoquer des gains en hypertrophie [119]. Finalement, l'utilisation de charges correspondant à plus de 13 RM est optimale pour améliorer l'endurance musculaire [119].

Alors que les différents types d'entraînement engendrent des adaptations spécifiques dans le muscle squelettique, pour cette thèse, il est plus pertinent de comprendre les processus sous-jacents des gains de force maximale. L'augmentation de la force maximale résulte de deux processus principaux : un meilleur recrutement des unités motrices, caractérisant l'apprentissage moteur, et l'hypertrophie musculaire [120]. Il est généralement reconnu que lors d'un entraînement en résistance, les gains de force maximale constatés lors des quatre premières semaines sont surtout attribués aux adaptations neuronales, et qu'à partir d'environ huit semaines, c'est l'hypertrophie musculaire qui devient le principal mécanisme explicatif [105, 120]. Ensuite, une revue de littérature rapporte que plusieurs études dénotent un plateau de croissance musculaire où la plupart des gains maximaux seront obtenus après 12 semaines d'entraînement [121]. Cependant, cette même revue de littérature a aussi relevé plusieurs études qui n'ont pas observé de plateau de croissance musculaire [121]. De plus, une étude n'observe pas de plateau de croissance musculaire même après six mois d'entraînement en résistance [122]. Une revue de littérature récente remet également en question l'idée selon laquelle les adaptations neuronales cessent de contribuer aux gains de force maximale après les premières semaines d'entraînement, en soulignant plutôt la réalité des athlètes qui mettent des années à perfectionner leur sport (Figure 0-5) [123]. En bref, l'évolution temporelle des mécanismes explicatifs des gains de force maximale nécessite encore des travaux de recherche afin d'être bien comprise [123].

Figure 0-5 : Adaptations du muscle squelettique suite à un entraînement

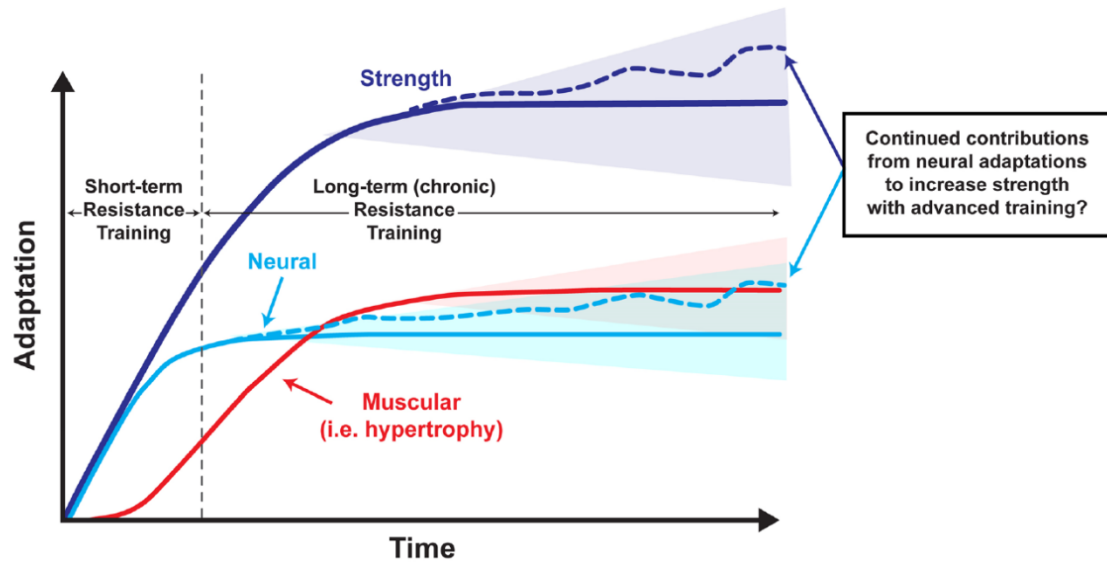


Figure 0-5 : Mise à jour de la figure classique de Sale 1988 [124] par Pearcey et al. 2021 [123]⁵ qui démontre les contributions relatives des adaptations neuronales (cyan) et de l'hypertrophie musculaire (rouge) aux gains de force musculaire maximale (bleu) suivant un entraînement en résistance. La ligne pointillée horizontale indique un temps d'environ 8 à 12 semaines, qui correspond à la durée de la majorité des études portant sur l'entraînement en résistance.

0.5.2 Impacts de la DM1 sur le tissu musculaire

Pour donner suite à l'exploration des processus et mécanismes physiologiques dans le muscle squelettique sain, cette section détaillera l'impact de la DM1 sur ceux-ci. Leur exploration dans le muscle atteint de DM1 débutera avec des notions biochimiques impliquant les voies de signalisation, pour ensuite transitionner vers la fonction cellulaire et terminer avec l'histomorphologie.

0.5.2.1 Voies de signalisation AKT et AMPK

Tel que mentionné précédemment dans la section 0.3.3.2 MBNL, CELF1 et épissage, la surexpression de STAU1 inhibe la protéine AKT [62]. Ceci a donc un effet sur l'équilibre entre la synthèse et la dégradation des protéines, en faveur de la dégradation, puisqu'AKT y joue un rôle central. En effet, l'inactivation d'AKT favorise l'activité du système ubiquitine-protéasome, de l'autophagie et de l'apoptose, contribuant à la dégradation des protéines contractiles et à l'atrophie musculaire [62].

⁵ Reproduit avec permission de / Reproduced with permission from: Pearcey et al. *Chronic resistance training: is it time to rethink the time course of neural contributions to strength gain?* *European Journal of Applied Physiology*; 121: 2413–2422. Copyright © 2021 publié par / published by Springer Nature. Tous droits réservés / All rights reserved.

AKT est également connu pour jouer d'autres rôles dans la physiopathologie musculaire de la DM1 [62]. Premièrement, la phosphorylation de CELF1 par AKT stimule sa migration cytoplasmique [62]. Ainsi, la diminution de l'expression d'AKT contribue à l'accumulation nucléaire de CELF1, accentuant le déséquilibre d'expression entre CELF1 et MBNL1, ce qui entraîne les défauts d'épissage précédemment détaillés (Section 0.3.3.2 MBNL, CELF1 et épissage) [62]. Enfin, tel qu'expliqué dans la section 0.5.1 Muscle squelettique sain, AKT exerce aussi un effet inhibiteur sur la protéine GSK-3 β [117]. Cette dernière est suractivée dans le muscle atteint de la DM1 et son impact sur la maladie est de plus en plus documenté [62, 125, 126]. GSK-3 β exerce un effet inhibiteur sur l'activation de CELF1 et sur l'anabolisme, et, d'un point de vue clinique, contribue à l'aggravation de la myotonie [125, 126]. GSK-3 β est d'ailleurs utilisée comme cible thérapeutique dans la DM1, où son inhibition réduit l'expression de CELF1 activé [126, 127].

Un autre acteur clé dans la physiopathologie de la DM1 est la protéine AMPK [62]. Dans les maladies neuromusculaires en général, l'activation d'AMPK semble avoir des effets bénéfiques [128]. Spécifiquement dans la DM1, il a été démontré que la signalisation impliquant AMPK est perturbée. En effet, autant chez des modèles de souris que chez des biopsies collectées chez l'humain, le taux de phosphorylation basal, et par conséquent l'activation d'AMPK, diffère d'une étude à l'autre [129]. De plus, il a été démontré dans un modèle de souris DM1 que l'activation d'AMPK est dérégulée et que ceci a des effets sur l'activation de mTOR indépendamment de la voie d'AKT [130]. Malgré cette perturbation, les effets de l'activation d'AMPK, par des moyens pharmacologiques ou par l'exercice, sont rapportés comme étant positifs [129]. Quelques exemples de ces changements positifs incluent une réduction des foyers nucléaires, une réduction de la séquestration de MBNL1 et de l'expression de CELF1 ainsi qu'une correction de l'épissage alternatif du canal CLCN1 [129]. Plus de détails seront discutés dans la section 0.9 Effets de l'exercice et l'entraînement sur la DM1.

0.5.2.2 Fonctions cellulaires et organelles

Plusieurs fonctions cellulaires sont également affectées dans la DM1. Par la dérégulation de l'expression d'AKT, qui a des conséquences sur l'expression et l'activation de FoxO, Atrogin-1 et MuRF1, le système de dégradation protéique Ubiquitine-protéasome se retrouve aussi dérégulé [62]. En effet, une suractivation de ce système a été démontrée chez des modèles de souris et en étudiant des fibroblastes prélevés chez des personnes atteintes de DM1 [62]. L'autophagie est également dérégulée dans la DM1. En effet, selon une étude à laquelle notre groupe de recherche a collaboré utilisant des biopsies musculaires prélevées dans le quadriceps, des marqueurs associés à l'autophagie, tels que les protéines *microtubule-associated proteins 1B light chain 3 complex II* (LC3BII) et

Sequestosome-1 (p62), présentaient une diminution d'expression chez les sujets atteints de DM1 comparativement aux sujets contrôles [131]. Une autre étude rapporte des perturbations du flux d'autophagie dans un modèle de souris DM1 [130]. Finalement, notre groupe de recherche a aussi démontré que des myoblastes issus de biopsies musculaires présentaient une expression augmentée de certains gènes liés à l'autophagie chez des personnes atteintes de DM1 par rapport aux contrôles [132].

De plus en plus d'études documentent une atteinte des mitochondries dans le muscle de personnes atteintes de la DM1. Deux études récentes, dont une menée par notre équipe de recherche, ont démontré que les biopsies musculaires collectées chez des personnes atteintes de DM1 présentent une réduction du contenu mitochondrial [133, 134]. Les dynamiques de recyclage des mitochondries sont également perturbées dans le muscle squelettique de personnes atteintes de DM1 [135]. Ces cycles de recyclages résultent entre autres d'une dérégulation de l'autophagie et d'une surexpression du gène LC3B [135]. Ceci indique que les cycles qui maintiennent la santé des mitochondries sont perturbés dans la DM1 [135]. Ces atteintes mitochondriales sont cohérentes avec les atteintes précédemment mentionnées de la voie de signalisation d'AMPK, puisque cette dernière joue un rôle majeur dans la régulation des mitochondries dans le muscle squelettique [111].

La fonction des cellules satellites est aussi atteinte dans la DM1. En effet, des travaux récents de notre équipe de recherche ont permis de démontrer qu'au stade de myoblastes, des sous-types cellulaires expriment un profil de sénescence [132]. La sénescence représente un arrêt des cycles cellulaires et donc de la prolifération. Lorsque mis en culture, les myoblastes prélevés chez des personnes atteintes de DM1 présentaient un profil d'expression génique différent des sujets sains appariés pour l'âge et le sexe [132]. Plus précisément, les gènes sous-exprimés dans les cellules satellites prélevées chez des personnes atteintes de DM1 étaient associés aux cycles cellulaires, au développement de la structure cellulaire et à l'organisation de la matrice extracellulaire [132]. D'autre part, les gènes surexprimés dans la DM1 étaient liés à la réponse au stress, les cytokines de signalisation du système immunitaire, l'autophagie, l'apoptose et la sénescence [132]. De plus, la concentration d'un important marqueur inflammatoire associé à la sénescence présent dans le plasma, soit l'interleukine 6 (IL-6), corrélait négativement avec de nombreux indicateurs cliniques de force et de fonction musculaire mesurés chez des personnes atteintes de DM1 [132].

0.5.2.3 Histomorphologie

L'ensemble de ces atteintes dans le fonctionnement cellulaire se reflète dans l'histomorphologie du muscle squelettique atteint de DM1. En effet, lorsque regardée au microscope, une coupe d'une biopsie musculaire prélevée chez une personne atteinte de DM1 présente un aspect distinctif [62]. Premièrement, les fibres musculaires présentent des tailles hétérogènes, dont plusieurs fibres atrophiques, mais aussi d'autres étant hypertrophiques (Figure 0-6) [136]. L'atrophie touche préférentiellement les fibres de type 1 [62, 136] tandis que les fibres de type 2 sont généralement hypertrophiées (Figure 0-6) [136].

Figure 0-6 : Coupe transversale d'une biopsie musculaire issue d'une personne atteinte de DM1

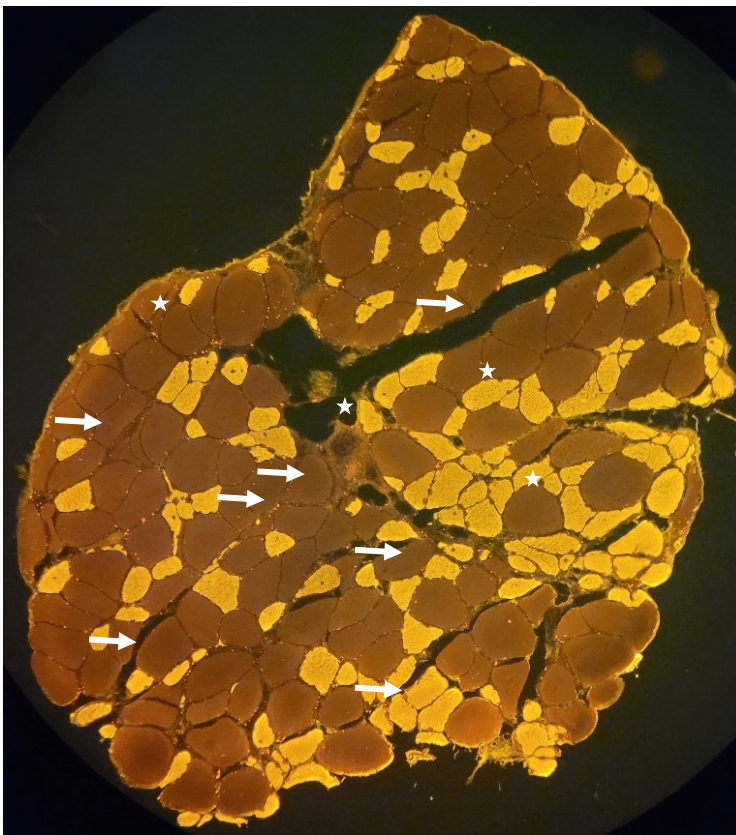


Figure 0-6 : Coupe transversale d'une biopsie musculaire issue du vaste latéral chez une femme de 59 ans atteinte du phénotype juvénile de la DM1. En jaune sont illustrées les fibres de type 1, en orange sont les fibres de type 2. L'hétérogénéité de la surface de section des fibres musculaires est très évidente chez cette femme, avec une atrophie préférentielle des fibres de type 1 (exemples pointés par des flèches) et certaines fibres de type 2 hypertrophiques (exemples montrés par des étoiles).

Ensuite, il est commun de trouver un pourcentage plus élevé que la normale (2-5 %) de fibres musculaires présentant des noyaux centralisés [62, 136]. Dans les stades plus avancés de la maladie, il est également possible d'identifier des fibres avec des amas de noyaux (*Nuclear clump fibers*) [136].

D'autres types d'anomalies sont fréquentes dans le muscle atteint de DM1, telles que des fibres en forme d'anneau (*ring fibres*), des masses sarcoplasmiques et des fibres en simili forme de cible (*targetoid fibres*) [136]. Il est aussi commun de trouver des fibres fissurées (*fiber splitting*) [136]. Dans les stades plus avancés de la maladie, on trouvera également une augmentation de la proportion de tissu conjonctif, et ce, à des degrés variables [136].

0.6 Évaluation de la force musculaire et de la fonction : méthodes et propriétés métrologiques

Les dérèglements moléculaires, cellulaires et structurels du muscle squelettique entraînent plusieurs conséquences sur sa fonction qui peuvent être mesurées en clinique. Avant d'aborder ces conséquences, il est essentiel de comprendre comment évaluer la fonction musculaire dans le contexte de la DM1. Puisque la force musculaire est un indicateur clé de la fonction d'une personne atteinte de la DM1, il est impératif de la mesurer de façon valide et fidèle. À cet effet, cette section sera consacrée aux outils de mesure visant à évaluer la force et la fonction musculaire. Tel que précédemment abordé, la DM1 est une maladie à évolution lente, il est donc important que les outils de mesures utilisés présentent de bonnes propriétés métrologiques.

0.6.1 Définitions

Pour bien comprendre la prochaine section, certaines définitions doivent d'abord être présentées. Les membres du *CO*nsensus-based *ST*andards for the selection of health *ME*asurement *IN*struments (COSMIN) ont adopté un consensus par rapport à la terminologie à utiliser pour décrire les propriétés des outils de mesure en santé [137]. Le domaine de fidélité fait référence au degré auquel la mesure est exempte d'erreur [137] et comporte les propriétés de cohérence interne, de fidélité et d'erreur de mesure [137]. La propriété de fidélité se définit par la proportion de la variabilité totale qui est due à des différences réelles [137]. Le domaine de validité fait référence au degré auquel l'outil mesure adéquatement le concept visé [137] et comporte les propriétés de validité de contenu, la validité de construit, et la validité de critère [137]. Le domaine de sensibilité au changement fait référence à la capacité d'un outil de mesure à détecter les changements dans le temps [137]. Finalement, le domaine de l'interprétabilité fait référence au degré auquel on peut attribuer une signification aux résultats [137].

0.6.2 Évaluation des capacités fonctionnelles et de la force musculaire

0.6.2.1 Évaluation des capacités fonctionnelles

Pour surmonter les défis posés par la rareté de la maladie et l'hétérogénéité de la présentation clinique, la communauté internationale de chercheurs a lancé l'initiative *Outcome Measures in Myotonic Dystrophy type 1* (OMMYD) visant à standardiser les méthodes d'évaluation dans la DM1. À des fins de brièveté, seulement certains consensus finaux relatifs aux méthodes d'évaluation de la force musculaire et des capacités fonctionnelles seront présentés dans cette thèse. Les chercheurs ont identifié quatre domaines de capacités fonctionnelles importantes à évaluer dans la DM1 : 1 - l'équilibre, 2- la capacité à la marche, 3 - la dextérité fine et, 4- la capacité musculaire (force, puissance et endurance) [138]. Ces domaines sont importants parce qu'ils sont fréquemment affectés chez les personnes atteintes de DM1 et qu'ils ont un impact sur les activités et la participation, ce qui sera discuté dans la section 0.7 Impacts de la DM1 sur la fonction musculaire. Les chercheurs ont ensuite déterminé quels tests seraient à utiliser pour ces domaines, lesquels sont présentés dans le Tableau 0-5 [138]. La description détaillée des tests cliniques mentionnés dans cette thèse est disponible en Annexe A.

Tableau 0-5 : Tests retenus par OMMYD pour évaluer les capacités fonctionnelles dans la DM1 selon chaque domaine.

Domaine de capacité fonctionnelle	Définition du domaine de capacité fonctionnelle	Test retenu
Équilibre	Capacité d'un individu de maintenir son centre de masse à l'intérieur de sa base de sustentation, permettant de conserver une posture stable, soit statique ou dynamique.	Mini Balance Evaluation System Test (mini-BESTest) [139].
Capacité à la marche	Capacité d'un individu de se déplacer à la marche en incluant les concepts de vitesse de marche et/ou de distance parcourue.	6 minutes de marche (6MWT) [138, 139]. 10 mètres de marche (10mWT) [138, 139].
Dextérité fine	Habilité motrice d'un individu pour exécuter des tâches avec coordination rapidité et précision à l'aide de ses mains.	9-hole peg test (9HPT) [138, 139].
Capacité musculaire	Fonction globale des membres supérieurs et inférieurs incluant la force, la puissance et l'endurance musculaire.	30-second sit to stand (30ssts) [138, 139].

Tableau 0-5 : Ces tests font référence aux consensus obtenus concernant les groupes de discussion sur les capacités fonctionnelles à OMMYD [138-140]. Plus de détails concernant les consensus d'OMMYD à propos de l'évaluation de la force musculaire seront détaillés dans la section 0.6.2.2 – Évaluation de la force musculaire.

Les propriétés métrologiques de ces tests ont par la suite été évaluées dans le contexte de la DM1. D'ailleurs, une étude de notre groupe de recherche a démontré la validité de construit du mini-BESTest pour mesurer l'équilibre dans la DM1 [141]. Notamment, cette étude a trouvé un score seuil de 21,5/32 pour identifier les personnes atteintes de DM1 à risque de chute avec une aire sous la courbe de 0,872 selon une analyse ROC [141]. La précision post-test du mini-BESTest pour identifier les chuteurs était de 90 % et est supérieure au *Timed up and go* (TUG) [141].

Par la suite, une étude réalisée par Jimenez-Moreno et al. a évalué les propriétés métrologiques de l'ensemble des tests fonctionnels retenus par l'initiative OMMYD [142]. Il est à noter que dans cette étude, le 10mWT à vitesse maximale permettait aussi la course [142]. Les auteurs ont démontré que ces tests sont faisables dans la population DM1 : 96 % des sujets de leur étude ont réussi à compléter au moins un des essais de chaque test [142].

La fidélité intraévaluateur était très élevée dans l'étude de Jimenez-Moreno et al., avec des coefficients de corrélation intraclasse (ICC) variant de 0,90 à 0,99 [142]. Ceci concorde avec les valeurs de fidélité intraévaluateur déjà rapportées dans la littérature avec des ICC de 0,99 pour le 6MWT tandis que le 10mWT avait des ICC de 0,91 à vitesse confortable et 0,94 à vitesse maximale [143].

Cependant, dans l'étude de Jimenez-Moreno et al., le score au deuxième essai était significativement plus élevé qu'au premier essai, suggérant un effet d'apprentissage et la nécessité de réaliser plus d'un essai lors de l'évaluation des personnes atteintes de DM1 [142]. Ceci est en cohérence avec les résultats rapportés par Kierkegaard et al. pour le test de 6MWT et le 9HPT [144]. Dans cette dernière étude, un effet d'apprentissage avait été démontré au *timed-stands test*, une épreuve très similaire au 30ssts, mais plus difficile à exécuter pour les sujets plus atteints [144]. Cependant, à l'opposé de l'étude de Jimenez-Moreno et al., Kierkegaard et al. n'ont pas mesuré d'effet d'apprentissage au 10mWT et suggèrent qu'un seul essai est suffisant pour de futures études [144].

0.6.2.2 Évaluation de la force musculaire

Deux principales méthodes d'évaluation de la force musculaire sont utilisées dans la DM1, soit le bilan musculaire quantifié (BMQ) et le MMT [138-140]. La première consiste à évaluer la force musculaire à l'aide d'un dynamomètre manuel alors que pour la seconde, l'évaluateur juge la force musculaire avec ses mains en attribuant une cote de 0 à 5 selon le MRC (Annexe A). Plusieurs recommandations par rapport à l'évaluation de la force musculaire ont été émises par OMMYD.

L'une d'entre elles porte sur la nécessité de mesurer la force quantitativement et non manuellement, particulièrement en vue des essais thérapeutiques à venir [138-140]. Plusieurs recommandations méthodologiques sont ressorties en lien avec l'évaluation de la force musculaire, parmi celles-ci, on retrouve [138-140] :

- Évaluation de la force de façon isométrique,
- Évaluation bilatérale de la force musculaire,
- Utilisation du moment de force (*torque*) comme mesure,
- Utilisation des *make test* et non des *break test*,
- Utilisation d'un positionnement qui élimine la gravité et qui maximise la stabilisation du sujet,
- Évaluation des groupes musculaires proximaux et distaux et,
- Inclusion d'un échauffement avant l'évaluation [138-140]

Les membres d'OMMYD recommandent aussi que les propriétés métrologiques des méthodes d'évaluation de la force musculaire soient évaluées [139]. Une revue de littérature parue en 2015 sur l'évaluation de la force musculaire dans la DM1 avait d'ailleurs relevé un manque de documentation des propriétés métrologiques de ces tests [145]. Parmi les autres conclusions de cette revue, on retrouve un manque de standardisation des protocoles d'évaluation de la force musculaire et le regroupement des phénotypes cliniques dans les analyses. Il a d'ailleurs été démontré dans une étude subséquente par les mêmes auteurs que les phénotypes adulte et tardif ne devraient pas être regroupés pour l'analyse de la force musculaire puisque leur niveau de faiblesse musculaire diffère [146].

Malgré le manque de documentation, certaines études rapportent tout de même des propriétés métrologiques pour le BMQ et le MMT dans le contexte de la DM1. Donc, bien que le MMT ait une utilisation répandue, ses propriétés métrologiques laissent à désirer comparativement au BMQ [143, 146, 147]. En effet, une revue de littérature a démontré que lorsqu'ils étaient comparés, les propriétés métrologiques du BMQ étaient systématiquement supérieures à celles du MMT [143]. De plus, deux études ont démontré, pour des groupes musculaires différents, qu'une même valeur de force musculaire mesurée en newton-mètre au BMQ pouvait être classée dans différentes catégories du MRC modifié (voir Annexe A pour plus de détails) [146, 147]. Ceci démontre les limites découlant de la nature subjective du MMT [146, 147]. Par ailleurs, certains participants ayant obtenu le score maximal sur l'échelle du MRC modifié présentaient des diminutions significatives de force musculaire comparativement à des groupes contrôles lorsqu'ils étaient évalués avec le BMQ [146]. Ceci démontre un manque de capacité discriminatoire du MMT dû à son manque de sensibilité [146,

147]. Du plus, avec l'évolution lente de la DM1, le MMT devient d'autant plus inapproprié comme mesure. En effet, Whittaker et al. ont estimé un déclin annuel d'en moyenne 0,05-0,06 points dans les muscles distaux et 0,01-0,02 points pour les muscles proximaux avec l'utilisation de l'échelle du MRC modifié, rendant ces changements annuels trop faibles pour être mesurés par le MMT et donc inutilisable dans de futurs essais cliniques [148]. L'ensemble de ces facteurs démontre que le MMT est une mesure inadéquate de la force musculaire chez les personnes atteintes de DM1 dans un contexte de recherche, en raison de la subjectivité de la mesure et de son manque de sensibilité.

Les propriétés métrologiques du BMQ dans la DM1 sont en revanche de très bonnes à excellentes. Hébert et al. ont étudié la fidélité inter- et intraévaluateur pour le BMQ des fléchisseurs dorsaux et des éverseurs de la cheville chez des personnes atteintes de DM1 [147]. Les corrélations interévaluateur variaient de 0,70-0,94 et 0,72-0,94 pour les fléchisseurs dorsaux et les éverseurs de la cheville, respectivement [147]. Les corrélations intraévaluateur variaient de 0,90-0,96 et 0,89-0,94 pour les fléchisseurs dorsaux et les éverseurs de la cheville, respectivement [147]. L'erreur standard de la mesure interévaluateur (*Standard error of the measurement*, SEM) a été calculée à 1 Nm pour les fléchisseurs dorsaux de la cheville et 1,3 Nm pour les éverseurs de la cheville [147]. Dans une autre étude, la validité concomitante avec le système *Myoankle*, considéré comme une mesure étalon, variait de 0,94 à 0,96 [149]. De plus, l'accord entre ces deux mesures est excellent, la majorité des différences se situant à moins de 2 Nm [149]. En somme, le BMQ présente d'excellentes fidélités intra- et interévaluateur ainsi qu'une excellente validité concomitante pour les muscles fléchisseurs dorsaux et éverseurs de la cheville dans une population atteinte de DM1 [149].

Dans la population saine, le BMQ, utilisant un protocole d'évaluation standardisé, a aussi démontré d'excellentes propriétés métrologiques. Dans une étude récente de notre groupe de recherche, les propriétés métrologiques ont été mesurées pour 17 groupes musculaires [150]. La fidélité intraévaluateur variait de 0,90-0,99 et la fidélité interévaluateur variait de 0,89-0,99 selon le groupe musculaire [150]. La SEM variait de 0,14-3,20 Nm et 0,17-5,80 Nm pour la fidélité intra et interévaluateur respectivement [150]. Finalement, le changement minimal détectable (*minimal detectable change*, MDC) variait de 0,38-8,87 Nm et 0,87-16,06 Nm pour la fidélité intra et interévaluateur respectivement [150]. Bien que ces données proviennent de sujets sains, l'intervalle de confiance de 95 % de la fidélité interévaluateur se situe 0,853-0,967 et 0,859-0,975 pour les fléchisseurs dorsaux et les éverseurs de la cheville respectivement, et est donc de valeur comparable à celles obtenues par Hébert et al. chez des personnes atteintes de DM1 [147, 150]. On pourrait donc poser l'hypothèse qu'une valeur similaire de fidélité interévaluateur pourrait être mesurée avec

d'autres groupes musculaires utilisant le même protocole de BMQ chez des personnes atteintes de DM1. Il demeure néanmoins impératif d'évaluer ces propriétés métrologiques chez une population atteinte de DM1, notamment pour obtenir le MDC pour chaque groupe musculaire. Le MDC permettra ainsi d'évaluer, dans de futures études, si les changements observés chez les personnes atteintes de DM1 sont de réels changements.

0.7 Impacts de la DM1 sur la fonction musculaire

Pour souci de clarté, cette section reprend la structure de la CIF débutant avec les structures anatomiques et les fonctions organiques, progressant vers les activités et enfin la participation [100].

0.7.1 Fonction organique et structure anatomique du muscle squelettique

L'atrophie musculaire est l'un des signes cardinaux de la DM1. Tel que mentionné précédemment, elle est responsable du faciès distinctif de la maladie [1, 2, 90]. L'atrophie musculaire est aussi observable dans les muscles distaux [90]. Une étude utilisant l'imagerie par résonance magnétique (IRM) a également rapporté la présence d'atrophie au niveau des muscles du tronc, les grands droits de l'abdomen étant les plus affectés [87]. Cette atrophie est accompagnée de faiblesse musculaire [90]. D'ailleurs, des études utilisant l'IRM rapportent une corrélation entre l'atrophie et la faiblesse du groupe musculaire correspondant chez des personnes atteintes de DM1 [87, 151, 152]. Par exemple, la force musculaire en flexion dorsale de la cheville était inversement corrélée avec la taille du muscle tibial antérieur [151]. Des études utilisant l'IRM rapportent des anomalies œdémateuses dans le tissu musculaire de personnes atteintes de la DM1, indiquant la présence d'œdème [87, 151-155]. Une autre anomalie fréquemment détectée à l'IRM est l'infiltration graisseuse des muscles [87, 151-155]. La faiblesse musculaire est associée avec l'œdème [152] et l'infiltration graisseuse des muscles [87, 151-153].

Outre l'atrophie, on observe une perte de la force musculaire chez cette population. Au membre supérieur, une étude par Raymond et al. a comparé la force de préhension à la force musculaire attendue [156, 157]. Dans cette étude, la valeur de force maximale attendue avait été calculée à partir d'équations de prédiction développées par Hogrel, lesquelles prennent en considération le groupe musculaire, le côté évalué, le sexe, l'âge et le poids du sujet [156, 157]. Ils ont calculé les valeurs prédites de force de préhension pour l'ensemble de leurs 200 participants atteints des phénotypes adulte ou tardif pour créer une distribution normale et ensuite y comparer leurs valeurs réelles de force de préhension [157]. Chez les personnes atteintes du phénotype adulte seulement, 3,8 % (main droite et main gauche) des participants présentaient une force de préhension prédite à moins d'un

écart-type de la moyenne de force attendue [157]. Toujours pour le phénotype adulte, 96,2 % se situaient à plus d'un écart-type sous la moyenne, 84,2-88,0 % à plus de deux écarts-types sous la moyenne et 50,0-55,7 % à plus de trois écarts-types sous la moyenne (les pourcentages sont présentés main droite et gauche respectivement lorsqu'ils sont différents) [157]. Pour le phénotype tardif, 63,4-58,5 % se situaient à moins d'un écart-type sous la moyenne de force attendue, 36,6-41,5 % à plus d'un écart-type, 4,9-7,3 % à plus de deux écarts-types et 2,4-4,9 % à plus de trois écarts-types (les pourcentages sont présentés main droite et gauche, respectivement) [157]. Ces résultats démontrent comment les forces de préhension chez les personnes atteintes de DM1 dévient de façon importante par rapport à la norme attendue, et ce même chez le phénotype tardif [157].

Aux membres inférieurs, une étude réalisée par Petitclerc et al. a comparé les valeurs obtenues aux valeurs attendues calculées avec les équations de Hogrel [146, 156]. La perte de force musculaire quantifiée variait de 54,2 % à 81,2 % de la valeur attendue chez les personnes présentant un phénotype adulte et de 79,6 % à 103,9 % de la valeur attendue chez les personnes présentant un phénotype tardif [146]. Le groupe musculaire au membre inférieur ayant la plus grande faiblesse relative à ce qui est attendu chez des contrôles sains était les fléchisseurs dorsaux de la cheville chez le phénotype adulte et les extenseurs du genou chez le phénotype tardif [146]. Cette étude a d'ailleurs démontré l'importance de ne pas combiner les analyses entre les phénotypes tardif et adulte en raison des profils de faiblesse musculaire distinctifs [146].

Une étude réalisée par Hébert et al. a comparé la force musculaire des éverseurs et des fléchisseurs dorsaux de la cheville de personnes ayant la DM1 à des contrôles sains de leur famille appariés pour l'âge et le sexe [147]. Pour séparer les sujets atteints de la DM1 en trois groupes (faiblesse légère, modérée et sévère), la force musculaire du muscle tibial antérieur a été mesurée par MMT en utilisant l'échelle MRC modifiée [147]. Les trois groupes de sujets atteints de DM1 présentaient des forces significativement inférieures aux contrôles et significativement différentes entre eux, et ce pour les deux groupes musculaires évalués [147]. De plus, le groupe « faiblesse légère », défini par des scores variant de 7-10/10 à l'évaluation manuelle (où 10/10 ne représente aucune faiblesse musculaire), présentait des moyennes à l'évaluation de la force musculaire mesurée par BMQ se situant à environ 50 % de celles mesurées chez les sujets en santé [147]. Ces résultats démontrent que l'utilisation du MMT sous-estime les faiblesses musculaires chez les personnes atteintes de DM1 [147]. Il est à noter que ceci est en partie dû au manque de précision et la faible capacité discriminatoire de la MRC modifiée [147]. Cela démontre néanmoins que même, dans le cas de faiblesses considérées légères

dans la DM1, les valeurs de force musculaire sont significativement inférieures à celles de sujets sains [147].

Une autre étude, par Lindeman et al., a évalué la force musculaire des extenseurs du genou chez un groupe de sujets ayant la DM1, un groupe atteint de Charcot-Marie-Tooth (CMT) et un groupe de sujets sains [158]. Dans cette étude, les sujets atteints de la DM1 présentaient les forces musculaires les plus faibles, mais aussi la plus grande variabilité au niveau de la force maximale des extenseurs du genou [158]. En effet, les forces isométriques maximales médianes d'extension du genou étaient de 71 Nm (7 à 139 Nm) chez les personnes atteintes de la DM1 comparées à 95 Nm (42 à 238 Nm) chez les CMT et 145 Nm (107 à 263 Nm) chez les contrôles [158]. Ceci ajoute aux preuves supportant la grande variabilité des atteintes dans la DM1.

Une étude transversale par Mathieu et al. a mesuré quantitativement la force musculaire maximale de plusieurs groupes musculaires dans la DM1 [86]. Grâce à une régression linéaire analysée avec le nombre d'années depuis l'apparition des premiers symptômes, ils ont estimé que la perte de force musculaire variait entre 1,20 et 3,02 % annuellement selon le groupe musculaire évalué [86]. Ils ont établi que la perte de force musculaire annuelle était plus importante dans les groupes musculaires distaux (2,0-3,0 %) que dans les groupes musculaires proximaux (1,2-1,6 %) [86].

0.7.2 Fonction musculaire et les limitations d'activités

Plusieurs études ont associé la faiblesse musculaire et les atteintes fonctionnelles chez les personnes atteintes de DM1. Aux membres inférieurs, Petitclerc et al. ont démontré que la faiblesse musculaire aux membres inférieurs était un déterminant majeur de la diminution de performance dans plusieurs tests fonctionnels [159]. En effet, ils ont identifié plusieurs corrélations entre la force musculaire maximale de différents groupes musculaires et les tests fonctionnels TUG, BBS et 10mWT [159]. Ils ont ensuite utilisé des régressions linéaires multiples pour déterminer l'importance de la force musculaire des fléchisseurs dorsaux de la cheville, des extenseurs du genou et des fléchisseurs du genou dans la performance au TUG, au BBS et au 10mWT [159]. À elle seule, la force des groupes musculaires évalués expliquait de 42 % à 62 % de la variabilité de la performance aux tests fonctionnels [159]. Pour le TUG, présentant un R^2 ajusté de 42 %, le groupe musculaire ayant le plus d'influence était les extenseurs du genou [159]. Pour le BBS et le 10mWT, présentant un R^2 ajusté de 62 % et 60 % respectivement, le groupe musculaire qui avait le plus d'influence était les fléchisseurs dorsaux de la cheville [159]. En bref, cette étude démontre bien l'influence de la force

musculaire maximale des membres inférieurs sur la performance aux tests fonctionnels liés à la mobilité dans le contexte de la DM1.

L'étude de Lindeman et al. précédemment décrite a aussi corrélié la force musculaire maximale au membre inférieur avec des activités fonctionnelles liées à la mobilité [158]. Bien que ces analyses corrélationnelles aient été réalisées en incluant leurs trois groupes (DM1, CMT et contrôles), ils ont établi une relation logarithmique entre la force maximale des extenseurs du genou avec le temps nécessaire pour accomplir différentes tâches de mobilité (monter et descendre dix marches, se lever d'une chaise, se lever de la position couchée, marcher 6 m à vitesse confortable et marcher 50 m) [158]. Pour linéariser les données, ils ont utilisé le logarithme du temps et des forces et ont utilisé des régressions linéaires pour obtenir des R^2 expliquant les variations de temps pour accomplir les différentes tâches de mobilité [158]. Ensemble, la force musculaire isométrique maximale des extenseurs du genou, l'âge et la masse corporelle expliquaient entre 50 % et 68 % de la variation du temps pour accomplir les différentes tâches [158].

L'étude de Mathieu et al. précédemment décrite a également investigué la corrélation entre la force musculaire et la performance aux tâches fonctionnelles [86]. Les auteurs ont utilisé une transformation logarithmique afin d'identifier une relation linéaire [86]. Ceci a permis de démontrer qu'au membre supérieur, la force de préhension explique 62,68 % de la variation pour le temps de couper du thérapeute chez les hommes et 61,10 %, chez les femmes [86]. Au membre inférieur, la force maximale des fléchisseurs de la hanche explique 31,36 % de la variation dans le temps pour monter et descendre quatre marches chez les hommes et 41,60 %, chez les femmes [86].

Une étude récente de notre groupe de recherche a proposé un modèle de régression linéaire pouvant expliquer la variation au score du mini-BESTest, un test évaluant l'équilibre dynamique [160]. Parmi les facteurs explicatifs des variations de l'équilibre dynamique chez les personnes atteintes de DM1, on retrouve l'âge, le nombre de répétitions CTG, le sexe, la fatigue et la force musculaire maximale de plusieurs groupes musculaires aux membres inférieurs [160]. Ces groupes musculaires sont les fléchisseurs et extenseurs de la hanche, les fléchisseurs et extenseurs du genou et les fléchisseurs dorsaux de la cheville [160]. Le modèle expliquait 65,9 % de la variation au score du mini-BESTest et la composante ayant le plus d'impact était la force musculaire maximale des fléchisseurs dorsaux de la cheville, suivi du nombre de répétitions CTG, de l'âge et de la fatigue [160].

Prises ensemble, ces études démontrent bien comment la faiblesse musculaire impacte la fonction et la mobilité des personnes atteintes de DM1. L'aspect logarithmique rapporté dans deux de ces études montre qu'au-delà d'un certain seuil, la faiblesse peut avoir un impact de plus en plus important [86, 158].

0.7.3 Restrictions de participation

Les atteintes musculaires ont également un impact négatif sur la participation des personnes atteintes de DM1. En effet, une étude transversale réalisée par Gagnon et al. a démontré que la faiblesse aux membres inférieurs et la fatigue constituaient deux facteurs prédictifs majeurs des restrictions de participation chez les personnes atteintes de DM1 [161]. De façon plus précise, la faiblesse aux membres inférieurs était le principal facteur explicatif de restriction de participation dans les domaines de l'habitation (par exemple, entretenir leur résidence), de la mobilité et des loisirs [161]. Dans le domaine de l'emploi, la faiblesse aux membres inférieurs était le deuxième facteur explicatif le plus important après la technologie [161]. Une autre étude réalisée par Raymond et al. avait pour but de prédire la participation sur une période de neuf ans [162]. Les variables utilisées étaient les facteurs personnels et environnementaux susceptibles d'expliquer les variations de participation [162]. Dans cette étude, la force de préhension a été identifiée comme un facteur explicatif dans plusieurs des domaines de participation évalués : participation globale, activités de la vie quotidienne, soins personnels, mobilité, activités sociales et loisirs [162]. Il est intéressant de noter que la vitesse au TUG, qui a été liée à la force aux membres inférieurs dans la DM1 [159], était un facteur explicatif de la variation de participation dans plusieurs domaines : participation globale, activités de la vie quotidienne, nutrition et soins personnels [162]. Une autre étude par Peric et al. visait à identifier les facteurs influençant la qualité de vie des personnes atteintes de DM1 [163]. Ils ont déterminé que le score à la MIRS ainsi que les difficultés de déglutition liées à la faiblesse musculaire expliquaient 40,1 % du score obtenu au SF-36, un questionnaire mesurant la qualité de vie [163]. Prises ensemble, ces études démontrent clairement comment les atteintes musculaires influencent négativement la participation et la qualité de vie chez les personnes atteintes de DM1.

Une étude de Raymond et al. a aussi déterminé des valeurs seuil de force de préhension et de pince pour prédire une participation adéquate dans le domaine de l'habitation [157]. Ils ont trouvé qu'une force de préhension 6,6 kg chez les femmes et de 3,8 kg chez les hommes ainsi qu'une force de 4,8 kg pour la pince latérale (hommes et femmes) pouvaient être un seuil pour détecter des restrictions de participation dans le domaine de l'habitation [157]. Ces résultats ont démontré que les personnes

atteintes de DM1 ayant une force musculaire inférieure au seuil établi présentaient des difficultés significatives dans l'accomplissement des tâches liées à leur domicile [157].

Pour intégrer les chutes dans la CIF, il est important de considérer toutes les dimensions de cette classification. Néanmoins, puisque les chutes peuvent avoir un impact majeur sur la participation des personnes atteintes de DM1 [164], elles sont discutées dans cette section. Une étude menée par Hammarén et al. a analysé les facteurs de risque chez les personnes atteintes de DM1 [164]. Ils ont trouvé que la différence de vitesse de marche confortable et maximale au 10mWT et la force musculaire maximale des fléchisseurs dorsaux de la cheville peuvent prédire le risque de chute chez les personnes atteintes de DM1 [164]. De plus, d'après leurs calculs, une perte de force maximale de 10 N aux fléchisseurs dorsaux de la cheville augmentait le risque de chute de 15 % et une augmentation de différence d'une seconde entre la vitesse confortable et maximale au 10mWT augmente le risque de chute de 42 % [164].

0.8 Évolution de la DM1

La DM1 est une maladie progressive à évolution lente et il existe à ce jour peu d'études décrivant l'évolution naturelle de la maladie, particulièrement en utilisant un devis longitudinal. Ces études présentent un certain défi à réaliser en raison de la progression lente de la DM1. Ainsi, la majorité des études d'histoire naturelle menées à propos de la DM1 incluent plusieurs années entre les temps de mesure afin de pouvoir mesurer des changements significatifs. Parmi les études recensées, seulement deux avaient des temps de mesure relativement courts, soit de 12 [165] et 18 mois [149]. Cependant, un nombre limité de variables sont incluses dans ces études, lesquelles analysent davantage les outils de mesure que l'évolution de la DM1 [149, 165]. Les autres études d'histoire naturelle ont été menées sur des périodes variant entre cinq à dix ans entre leurs temps de mesures [85, 166-171]. La CIF sera aussi utilisée dans cette section pour structurer l'information [100].

0.8.1 Évolution des fonctions organiques et des déficiences musculaires

À ce jour, il n'existait aucune étude longitudinale autre que celle faisant l'objet de cette thèse, combinant l'évaluation clinique à la collecte de biopsies musculaires pour mesurer les adaptations cliniques, cellulaires et moléculaires induites par l'évolution de la maladie. De plus, les études longitudinales cliniques demeurent peu nombreuses. Ce qui suit est un bref résumé de ces études, incluant l'ordre de grandeur de la progression de la faiblesse musculaire qu'elles ont mesurée. Il y a les études par Raymond et al. et Gagnon et al. qui évaluent la progression de la fonction spécifique aux membres supérieurs et la fonction globale respectivement à deux points espacés de neuf ans [85,

170]. Dans ces études, des pertes de force musculaire de l'ordre de - 9,4 % à - 52,8 % sur neuf ans ont été observées, variant en fonction du sexe, du phénotype et du groupe musculaire [85, 170]. Ensuite, deux études successives d'Hammarén et al. ont évalué la progression de la faiblesse musculaire aux membres inférieurs, l'équilibre et les chutes à trois points espacés de cinq ans [166, 167]. Les pertes de force observées étaient de - 3 % à - 44 % sur cinq ans et - 15 % à - 48 % sur dix ans, variant en fonction du groupe musculaire [166, 167]. Enfin, une étude de Hébert et al. évaluait la perte de force musculaire aux fléchisseurs dorsaux et aux éverseurs de la cheville sur cinq ans [149]. Ils ont observé des pertes de force variant de - 27,7 % à - 36,0 % en fonction du groupe musculaire et du site de collecte de données [149].

En termes d'analyses plus approfondies de la perte de force musculaire, différentes tendances peuvent être observées au sein des études publiées. Premièrement, tel que présenté à la Figure 0-7, un patron de progression se dessine où les muscles distaux perdent davantage de force musculaire sur neuf ans que les muscles proximaux a été observé par Gagnon et al. [85]. Bien que moins de groupes musculaires aient été évalués, cette tendance a également été rapportée dans les études d'Hammarén et al. [166, 167].

Figure 0-7 : Patron de progression de la faiblesse musculaire dans la DM1

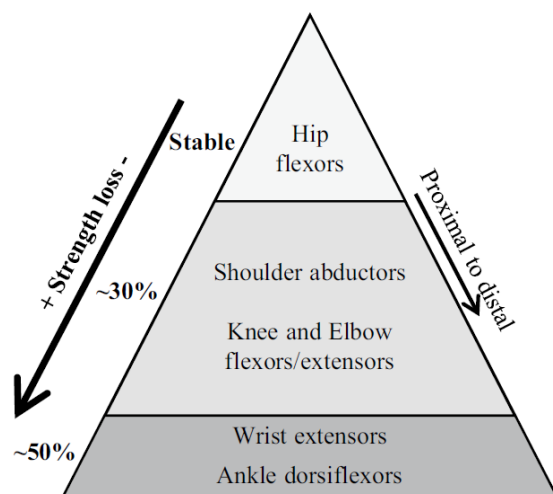


Figure 0-7 : Patron général de progression de la faiblesse musculaire de proximal vers distal. Tiré de Gagnon et al. 2018 [85].⁶

Ensuite, l'ensemble des projets de recherche longitudinaux recensés font état d'une très grande variabilité interindividuelle dans la progression de la faiblesse musculaire [85, 149, 166-168, 170]. Les facteurs explicatifs de cette variabilité, qui seront explorés en détail ci-dessous, incluent le sexe,

⁶ Reproduit avec permission de / Reproduced with permission from: Gagnon et al A 9-year follow-up study of quantitative muscle strength changes in myotonic dystrophy type 1. *Journal of Neurology*; 265: 1698–1705. Copyright © 2018 publié par /published by Springer Nature. Tous droits réservés / All rights reserved.

le phénotype, la force musculaire à l'évaluation initiale et l'absence de linéarité dans la progression de la faiblesse musculaire [85, 149, 166-168, 170]. Cette grande variabilité interindividuelle rend la documentation de l'évolution naturelle de la maladie d'autant plus difficile. C'est d'ailleurs pourquoi il est primordial d'utiliser les outils de mesure possédant les meilleures propriétés métrologiques possibles. Dans l'étude de Hébert et al. [149], une critique est formulée à l'égard de l'étude d'Hammarén et al., [166] où la force a été rapportée en Newtons sans tenir compte du bras de levier. Ceci augmente la variabilité de la mesure puisqu'il n'est pas possible de déterminer si le dynamomètre a été placé au même endroit pour chaque mesure [149]. De plus, rapporter les résultats en Newton sans tenir compte du bras de levier ne permet pas la comparaison de sujets entre eux à cause des différences anatomiques [149].

Pour expliquer la grande variabilité interindividuelle dans la DM1, deux études réalisées sur une période de neuf ans ont utilisé des analyses de la variance de mesures répétées (ANOVA) pour calculer les effets de sous-groupe de type *within* (intragroupe) et *between* (intergroupe) [85, 170]. Les variables de sous-groupe utilisées étaient le sexe et le phénotype [85, 170]. Ces études ont révélé que les phénotypes adulte et tardif ont généralement un rythme de déclin de la force musculaire maximale similaire, bien que la force initiale du phénotype tardif soit supérieure [85, 170]. Par ailleurs, les hommes présentent un déclin de la force musculaire plus rapide que chez les femmes [85, 170]. Ce déclin plus rapide chez les hommes a aussi été observé dans les études réalisées par Hammarén et al., [166, 167] lesquelles ont été réalisées sur des périodes de cinq et dix ans. Ces deux dernières études n'ont toutefois pas réalisé d'analyses en fonction du phénotype [166, 167].

La force musculaire initiale est une autre variable influençant la perte de force musculaire. En effet, plusieurs études ont démontré des corrélations faibles à fortes, selon le groupe musculaire, entre la perte de force musculaire et la force musculaire initiale [85, 149, 170]. Dans ces études, plus un sujet présentait une force musculaire élevée, plus la perte de force était importante [85, 149, 170]. Il est intéressant de noter que ces trois études ont démontré cette corrélation en valeur absolue de force musculaire, lorsque rapportée en Newton-mètre [85, 149, 170]. Cependant, dans l'étude de Hébert et al., les auteurs ont aussi présenté cette corrélation en valeur relative [149]. Lorsque la corrélation est effectuée en valeur relative, soit en pourcentage de force, ce sont les individus ayant présenté la force la plus faible à l'évaluation initiale qui ont présenté des pertes de force plus importantes [149]. Cela revêt une importance clinique, car la proportion de force perdue chez les individus plus faibles est plus élevée, même si la perte de force en valeur absolue est moindre. Ces patients ne doivent donc pas être négligés en termes de réadaptation.

Un autre point important qui a été rapporté dans ces études longitudinales est l'absence de linéarité dans la progression de la faiblesse musculaire [85, 149, 167]. En effet, les deux études ayant plus de deux points de mesure rapportent un déclin variable en fonction du temps [149, 167]. Dans l'étude de Hammarén et al., pour l'ensemble des groupes musculaires évalués, le déclin était plus important dans les cinq dernières années de l'étude comparées aux cinq premières années [167]. Cependant, cette augmentation de la progression de la faiblesse musculaire n'a pas été observée dans l'étude de Hébert et al., où le rythme de déclin semble suivre un patron aléatoire entre les quatre temps de mesure [149].

0.8.2 Évolution des limitations aux activités

L'évolution de la performance aux tests fonctionnels a été un peu moins étudiée que l'évolution de la force musculaire maximale. Il existe néanmoins quelques études s'étant intéressées à cette question. En termes de mobilité et d'équilibre, différents tests fonctionnels et questionnaires ont été utilisés. Une diminution de seulement un point au BBS a été détectée sur neuf ans dans une étude, ce qui se situe sous le seuil minimal détectable de ce test [168]. Le TUG a été utilisé pour évaluer l'équilibre et la capacité à la marche dans trois études [166-168]. Une étude sur neuf ans a mesuré une légère amélioration (4,6 %) de la performance au TUG, mais aucun test statistique n'a été utilisé pour évaluer la significativité de ce changement [168]. Les deux autres études, qui sont des études successives, ont mesuré une diminution significative de la performance au TUG sur cinq ans [166, 167], sans différence significative entre les cinq premières et les cinq dernières années de l'étude [167]. Aucune différence significative n'a été mesurée entre le déclin de performance au TUG entre les hommes et les femmes [166]. Ces auteurs ont observé le même patron de progression des résultats au test de 10mWT à vitesse maximale. De manière similaire, un déclin significatif a été mesuré au *Step test* après cinq ans [166, 167], sans différence de déclin entre les hommes et les femmes [166], mais avec un déclin beaucoup plus marqué dans les cinq dernières années de l'étude [167]. De façon intéressante, les changements de force de trois groupes musculaires aux membres inférieurs (extenseurs du genou, fléchisseurs du genou et fléchisseurs dorsaux de la cheville) ont présenté des corrélations significatives avec les changements de performance au 10mWT, au TUG et au *Step test* [166]. Une autre étude a aussi rapporté une bonne corrélation entre le changement de force aux extenseurs du genou avec le changement de performance au TUG ($\rho = 0,5$) et au BBS ($\rho = 0,5$) [168].

Une étude a évalué l'évolution de la performance au 6MWT et au score du questionnaire DM1-Activ, qui recense une liste d'activités de la vie quotidienne fréquemment affectées par la DM1 [165]. L'intervalle entre les deux évaluations était de 12 ± 3 mois et les changements n'étaient pas

significatifs [165]. Cependant, comme dans les autres études, les résultats des participants étaient très hétérogènes. Ainsi, les auteurs ont ensuite séparé les sujets en trois groupes en fonction du changement de leur score au DM1-Activ (diminution du score, aucun changement et amélioration du score) [165]. Une analyse par ANOVA a révélé que les participants qui avaient eu une diminution de leur score du DM1-Activ étaient ceux qui avaient une diminution plus importante de leur performance au 6MWT [165].

0.8.3 Évolution des restrictions de participation et de la qualité de vie

Quelques études ont également étudié la progression de la participation et de la qualité de vie chez les personnes atteintes de DM1. En termes de chutes, une étude a rapporté une absence de changement significatif en cinq ans sur le nombre moyen de chutes. Cependant la crainte de chuter, le nombre de participants ayant chuté et le nombre de blessures nécessitant des soins à la suite d'une chute avaient augmenté de façon significative [166]. Dans une étude subséquente du même groupe de recherche, le nombre médian de chutes avait augmenté sur dix ans [167]. Le nombre de chutes dans la dernière année avant l'évaluation finale sur dix ans était aussi significativement inversement corrélé avec la vitesse au 10mWT, le nombre de pas au *Step test* et à la force des fléchisseurs dorsaux de la cheville [167]. Ce résultat montre donc que ces tests fonctionnels et la force des fléchisseurs dorsaux de la cheville sont des indicateurs importants pour le risque de chute dans la population DM1.

Une étude de Raymond et al. a analysé le score au questionnaire de la mesure des habitudes de vie (MHAVIE) en deux temps de mesure espacés de neuf ans chez des personnes atteintes de DM1 [171]. Dans cette étude, la participation a significativement diminué dans presque tous les domaines évalués, à l'exception de l'habitation et de la communication [171]. Il a été démontré que cette diminution était liée non seulement à l'âge, mais aussi à l'évolution de la maladie [171]. Il n'y avait pas de différence significative quant au déclin de la participation entre les hommes et les femmes dans la majorité des domaines de participation, sauf pour la condition corporelle, l'habitation et les relations interpersonnelles où les hommes présentaient un plus grand déclin [171]. Une autre étude a été réalisée par les mêmes auteurs, mais utilisant cette fois-ci une approche holistique avec un devis d'études de cas multiples afin de comprendre l'évolution de la maladie plus en profondeur [172]. Pour ce projet, ils ont évalué, à deux reprises espacées de neuf ans, six sujets atteints de DM1 utilisant les sujets, les membres de leur famille et leur personnel soignant comme sources d'informations afin de documenter les changements durant la période d'étude [172]. Un élément central pour comprendre les changements était le déclin lent, hétérogène et insidieux de la participation qui mène à la transformation des barèmes d'accomplissement [172]. Il est intéressant de noter que cette étude

rapporte un déclin de la participation qui n'est pas linéaire dans le temps [172], comme c'était le cas pour les déclin de force musculaire [149, 167]. D'ailleurs, dans les facteurs personnels, la barrière la plus commune à la participation était une plus grande perception de faiblesse musculaire et de fatigue [172].

Une autre étude a évalué l'évolution de la qualité de vie de personnes atteintes de DM1 sur six ans [169] en utilisant la MIRS et le *Individualized neuromuscular quality of life questionnaire* qui comporte plusieurs domaines [169]. Le score de la MIRS s'était significativement détérioré sur six ans [169]. Malgré ceci, le score global du questionnaire s'est amélioré significativement et a présenté des améliorations significatives dans les domaines de myotonie, douleur, activités, relations et l'image corporelle [169]. Les domaines de faiblesse, fatigue, indépendance et émotions n'avaient pas présenté de changements significatifs :seulement la fatigue a connu une diminution du score [169]. Cette amélioration de la qualité de vie concorde avec les résultats précédemment mentionnés où la satisfaction à la participation demeure haute et stable [171]. Ici aussi, les auteurs posent l'hypothèse que les sujets s'adaptent à leur condition et mentionnent que l'hypothèse de l'aggravation des atteintes cognitives est controversée comme facteur explicatif [169]. Les auteurs mentionnent que des causes environnementales peuvent expliquer l'amélioration de la qualité de vie, telles qu'une meilleure stabilité financière, l'avancement professionnel, la retraite [169]. Cependant, comme argumenté par Raymond et al., malgré cette augmentation de la qualité de vie et la stabilité de la satisfaction de la participation, les diminutions de participation demeurent un sujet important à étudier chez les personnes atteintes de DM1 puisque cela représente un fardeau important pour les individus, leur réseau social et la société [171].

0.9 Effets de l'exercice et de l'entraînement sur la DM1

Puisque la DM1 est caractérisée par des atteintes importantes aux muscles squelettiques et que celles-ci sont reliées aux limitations et restrictions observées, l'hypothèse que l'exercice serait bénéfique à l'amélioration de celles-ci se pose intuitivement. Une revue systématique Cochrane a évalué la sécurité et l'efficacité de l'exercice chez les personnes atteintes de maladies neuromusculaires, dont celles atteintes de DM1 [173, 174]. Ils ont conclu qu'il manquait encore d'information pour s'assurer qu'il n'y avait aucun effet délétère [174]. Étant donné que la DM1 est une maladie rare et que le nombre de publications à ce sujet est limité, dans le cadre de ma maîtrise, nous avons voulu étendre la recension des écrits en réalisant une revue de type *scoping review* [175]. Parmi les 21 études recensées, aucune n'avait noté d'effet néfaste de l'exercice chez les sujets atteints de DM1 [175]. De plus, un récent projet de recherche sur l'entraînement aérobie a étudié extensivement la sécurité de

leur protocole et n'a détecté aucun effet néfaste, tant sur le plan cardiaque que musculaire [134]. Il est donc à ce jour démontré qu'il est possible d'utiliser sécuritairement l'exercice comme intervention thérapeutique chez les personnes atteintes de DM1.

Concernant les effets de l'entraînement en force et de l'exercice aérobie, ni la revue Cochrane, ni notre *scoping review* n'ont pu parvenir à une conclusion [174, 175]. Il existait, entre autres, une grande variabilité dans les modèles d'exercice étudiés, limitant ainsi la portée des résultats obtenus pour chacun d'eux : entraînement aérobie, entraînement en force, stimulation neuromusculaire, programmes combinés, etc. [175]. À cette époque, la littérature comportait plusieurs lacunes empêchant une compréhension approfondie des effets de l'exercice physique sur la DM1 [175]. Par contre, un protocole de revue systématique se basant sur les données de notre *scoping review* vient d'être publié [176]. Celui-ci vise à déterminer si les études plus récentes permettent la réalisation d'une méta-analyse, ce qui favoriserait une meilleure compréhension des effets de l'exercice chez les personnes atteintes de DM1 [176].

0.9.1 Exercice dans la DM1 – utilisation de modèles animaux

Depuis 2018, quelques études utilisant des modèles animaux de la DM1 ont été menées pour vérifier l'impact de l'exercice physique sur le tissu musculaire, la première ayant été publiée cette même année par Ravel-Chapuis et al. [135, 177-181]. Pour l'ensemble de ces études, c'est le modèle de souris *Human skeletal actin, long repeat* (HSA^{LR}) qui contient environ 250 répétitions CTG sur le gène *Human skeletal actin* qui a été utilisé car c'est un modèle qui permet d'analyser l'effet d'une accumulation de triplets de bases spécifiquement dans le muscle squelettique [129, 135, 177-181]. Différentes approches ont été testées, telles que l'utilisation d'un programme d'exercice aérobie seul, la combinaison d'un programme aérobie avec un agent pharmaceutique, ou encore l'application d'une séance unique d'exercice aérobie. [135, 177-181]. Globalement, les observations rapportées montrent des bénéfices biochimiques, cellulaires, structurels et même fonctionnels qui seront explorés ci-dessous en fonction du devis expérimental utilisé.

Pour trois de ces études, le devis expérimental utilisé consistait en un programme d'exercice aérobie d'une durée variant de sept à dix semaines [178, 180, 181]. Bien que les programmes d'exercices variaient légèrement entre les études, tous mesuraient des effets bénéfiques à la conclusion du programme [178, 180, 181]. Parmi ces effets, d'un point de vue biochimique il y avait des corrections de l'épissage alternatif aberrant, notamment sur les ARNm suivants : C1CN1 [178, 180], SERCA1 [180, 181], RyR1 [180] et MBNL1 [181]. Une étude a également rapporté une diminution du nombre

de foyers nucléaires et de la protéine MBNL1 qui y est séquestrée [178]. Du point de vue fonctionnel, cette même étude a mesuré une diminution de la myotonie mesurée par EMG, ainsi qu'une augmentation de l'endurance et de la force [178]. Une autre étude a rapporté uniquement une augmentation de l'endurance [181].

Deux études ont utilisé un devis combinant un programme d'entraînement aérobie et un agent pharmaceutique [177, 179]. La première utilisait un oligonucléotide antisens, qui visait les répétitions CTG présentes sur les transcrits d'actine, associé à de l'exercice sur tapis roulant [177], tandis que la seconde utilisait un activateur d'AMPK [179] combiné à de la natation [179]. Dans les deux cas, les auteurs ont testé l'agent pharmaceutique seul, l'exercice seul et la combinaison des deux [177, 179]. Dans la première étude, l'oligonucléotide antisens seul a démontré des effets modestes sur la correction de l'épissage alternatif d'un point de vue biochimique et sur la réduction de la fatigue d'un point de vue clinique [177]. En revanche, lorsque combiné à l'exercice, les effets de réduction de la fatigue étaient significativement supérieurs au traitement pharmacologique seul [177]. Dans la deuxième étude, le traitement au *AMPK activator 5-aminomidazole-4-carboxamide-1-β-D-ribofuranoside* (AICAR) seul a démontré plusieurs effets bénéfiques du point de vue biochimique et cellulaire : réduction du pourcentage de foyers nucléaires, sauvegarde partielle des événements d'épissage alternatif aberrants (SERCA, CICN1, RyR1 et Bin1) et une augmentation de la masse mitochondriale [179]. Par contre, lorsque combiné à l'exercice, les effets ont été potentialisés [179]. Du point de vue biochimique, il y a eu une sauvegarde complète des événements d'épissage alternatif aberrants (SERCA, CICN1, RyR1 et Bin1), une réduction plus importante du pourcentage de foyers nucléaires et de la séquestration de MBNL1 et une augmentation de l'expression des protéines OXPHOS [179]. Du point de vue cellulaire, il y a eu une augmentation plus importante de la masse mitochondriale [179]. Finalement, du point de vue structurel, il y a eu une diminution du nombre de fibres musculaires atrophiques, une augmentation du nombre de fibres musculaires hypertrophiques, et une normalisation du coefficient de variation de la taille des fibres musculaires [179]. De façon intéressante, ces effets étaient plus marqués chez les souris femelles que chez les souris mâles et plus marqués dans le tibial antérieur des souris femelles en comparaison au gastrocnémien des souris femelles [179]. Ceci démontre que les effets de l'activation d'AMPK et de l'exercice sont surtout profitables chez les femelles dans les groupes musculaires les plus atteints [179].

Finalement, une dernière étude s'est penchée sur les effets biochimiques immédiats d'une séance unique d'exercice chez des souris HSA^{LR} [135]. À la suite d'une dose unique d'exercice aérobie sur tapis roulant, une réduction des foyers nucléaires et du pourcentage de séquestration de MBNL1 a été

observée [135]. Une modulation positive d'indicateurs de santé mitochondriale a été observée, tels que la promotion de la fusion et l'augmentation de la fission [135]. Une normalisation de l'expression de LC3 et p62, des protéines liées à l'autophagie, a aussi été observée [135].

0.9.2 Entraînement aérobie chez les personnes atteintes de DM1

Bien que l'entraînement aérobie ait été le seul modèle d'exercice utilisé dans les modèles animaux, il a été peu étudié chez les humains atteints de DM1 [175]. Une étude parue en 2005 par Orngreen et al. a évalué les effets d'un programme d'entraînement de 12 semaines sur ergocycle à domicile [182]. Ils ont rapporté plusieurs effets positifs de leur programme d'entraînement : 1 – augmentation du volume maximal d'oxygène consommé ($VO2^{max}$), 2- augmentation de la charge de travail maximale, 3 – diminution de la fréquence cardiaque pour une même charge de travail, 4- augmentation de la surface de section des fibres musculaires du vaste latéral et, 5 – une perception d'amélioration de la force et de l'endurance chez une majorité des participants [182].

Une autre étude a vérifié l'impact d'un programme d'entraînement aérobie sur le muscle squelettique et les capacités fonctionnelles chez des personnes atteintes de DM1 [134]. Un total de 13 personnes atteintes de DM1 ont complété un programme d'entraînement de 12 semaines, à raison de trois séances par semaine, sur un ergocycle dans un environnement supervisé [134]. Parmi les effets cliniques du programme d'entraînement, ils ont rapporté des augmentations significatives du volume d'oxygène de pointe ($VO2^{peak}$), de la charge de travail maximale, de la distance parcourue au 6MWT ainsi que des diminutions de temps pour réaliser le TUG et le *5 times sit to stand test* [134]. Il n'y a cependant pas eu de changement de force musculaire [134]. D'un point de vue des analyses morphologiques, ils ont trouvé une augmentation de la masse musculaire maigre et une diminution de la masse grasseuse corporelle [134]. Pour confirmer l'augmentation de la masse musculaire, ils ont aussi observé une augmentation d'environ 30 % de la surface de section des fibres musculaires, tous types confondus, accompagnée d'une diminution significative de la fréquence des fibres atrophiques de type 1 et une augmentation des fibres hypertrophiques de type 1 [134]. Les analyses moléculaires ont révélé une augmentation du taux d'AMPK et de son activation ainsi qu'une augmentation du taux de MBNL2 (mais pas de MBNL1, CELF1 et GSK-3 β) [134]. Les auteurs rapportent également une absence de changements transcriptomiques au niveau de l'expression des gènes et des événements d'épissage alternatif [134]. Cependant, dans une étude récente de notre groupe de recherche, les données de transcriptomique de Mikhail et al. ont été réanalysées pour évaluer chaque participant individuellement au lieu des moyennes du groupe [183]. Ces nouvelles analyses ont révélé des résultats très intéressants : bien que très hétérogènes, plusieurs changements

transcriptomiques avaient été induits par le programme d'entraînement de Mikhail et al. [183]. Notamment, tous les participants, sauf une, ont présenté une amélioration significative de leur score de dérégulation d'épissage alternatif [183], lequel représente une moyenne des événements dérégulés d'épissage alternatif [183]. Il semble donc qu'avec ces deux études, les programmes d'entraînement aérobic peuvent entraîner de nombreux bénéfices pour les personnes atteintes de DM1 et que cette avenue demeure à être explorée.

0.9.3 Entraînement en force chez les personnes atteintes de DM1

L'entraînement en force est couramment utilisé pour contrer la faiblesse musculaire dans diverses populations. Cependant, en raison du défaut génétique présent chez les personnes atteintes de DM1, il demeure incertain si de tels effets bénéfiques peuvent être observés dans cette population. Le *scoping review* réalisé dans le cadre de ma maîtrise avait pour but de répertorier l'ensemble des connaissances sur ce sujet et ainsi identifier les lacunes à combler pour répondre à cette question [175]. Un résumé des études recensées utilisant l'entraînement en force est présenté au Tableau 0-6.

Tableau 0-6 : Résumé des devis des études portant sur le renforcement musculaire

Étude	Population	Durée et fréquence	Intervention	Résultats
Aldehag et al. 2005 [184].	5 adultes de phénotype adulte.	12 semaines 3x/semaine.	Renforcement des mains avec du theraplaste à domicile, 1 à 3 séries de 3, 5, 10 et 15 répétitions.	Amélioration pour les groupes musculaires individuels, mais pas de la préhension. Amélioration de la dextérité. Aucun changement de la myotonie.
Aldehag et al. 2013 [185].	35 adultes de phénotype infantile, adulte ou tardif.	12 semaines, 3x/semaine.	Renforcement des mains avec du theraplaste à domicile, 1 à 3 séries de 3, 5, 10 et 15 répétitions.	Augmentation de la force isométrique des fléchisseurs du poignet. Tendance de gains de force dans les autres groupes musculaires. Aucune amélioration de la dextérité.
Lindeman et al. 1995 [186].	15 adultes de phénotype congénital ou adulte.	24 semaines, 3x/semaine.	Renforcement des membres inférieurs avec des poids à domicile, progression de 60 à 80 % de 1RM.	Aucun changement significatif de la force. Tendance d'augmentation de l'endurance.
Lindeman et al. 1999 [158].	15 adultes de phénotype congénital ou adulte.	24 semaines, 3x/semaine.	Renforcement des membres inférieurs avec des poids à domicile, progression de 60 à 80 % de 1RM.	Tendance d'augmentation de la force des quadriceps. Augmentation significative de l'endurance.
Sjögreen et al. 2010 [187].	8 enfants et adolescents de phénotype congénital et infantile.	16 semaines, 5x/semaine.	Renforcement des muscles des lèvres à l'aide d'un écran à domicile. Alternance de 5 secs de résistance maximale tolérée et 5 secs de pause pendant 3 min, 2x/jour et 10 min par jour garder passivement l'écran dans la bouche.	Résultats rapportés pour chaque participant individuellement. Certains participants ont des gains de force significatifs alors que d'autres non.
Tollbäck et al. 1999 [188].	9 adultes de phénotype adulte.	12 semaines, 3x/semaine.	Renforcement des extenseurs du genou d'un seul membre inférieur à l'aide de poids, progression de 60 à 80 % de 1RM.	Améliorations de la force en 1 RM, mais aucun changement significatif aux tests isocinétiques. Augmentation significative des noyaux centraux. Tendance d'augmentation de la taille des fibres musculaires et une transition vers des fibres musculaires de type 1.

Parmi les études recensées, seulement une avait utilisé des biopsies musculaires et les auteurs n'avaient pas trouvé de différence significative entre la surface de section des fibres musculaires avant et après le programme d'entraînement [175, 188]. Des mesures d'IRM avaient aussi été utilisées dans ce projet, mais aucun changement significatif n'avait été détecté pour le volume total du quadriceps [188]. Pour les études investiguant les gains de force musculaire, les résultats étaient hétérogènes (Tableau 0-6) [158, 184-188]. Deux de ces études ont rapporté des améliorations d'endurance musculaire [158, 186]. Pour les changements de performance aux tests fonctionnels, les résultats varient d'une étude à l'autre : certains rapportant des améliorations [184, 185] alors qu'un autre n'a pas mesuré de changement significatif [186]. D'un point de vue méthodologique, ces projets présentaient certaines limitations, dont l'entraînement qui était partiellement supervisé ou complètement autonome, pouvant mener à une stimulation sous-optimale pour démontrer les effets d'un entraînement en force [158, 184-186]. Ensuite, les charges utilisées étaient souvent sous-optimales pour stimuler des gains en force (le nombre de répétitions des exercices dans ces projets se situait entre 10 et 25) [158, 184-186]. Une étude avait utilisé un devis où seulement un membre inférieur était entraîné, en utilisant le membre contralatéral comme contrôle [188]. Prises ensemble, ces limitations méthodologiques permettent de poser l'hypothèse qu'elles ont nui à l'observation de résultats significatifs.

La pauvreté des connaissances sur les effets de l'entraînement chez les personnes atteintes de DM1 a conduit notre équipe de recherche à entreprendre des travaux sur ce sujet, dont une étude qui fait l'objet de la présente thèse au chapitre 4 [189]. Cette étude a servi de projet maître duquel plusieurs autres études ont découlé directement ou indirectement. Préalablement à ce projet, nous avons publié les résultats d'une étude de cas servant de pilote où nous avons évalué les effets d'un programme d'entraînement à modalités mixtes chez deux hommes atteints de DM1 [190]. Dans ce projet, nous avons rapporté que des adaptations significatives à l'entraînement avaient eu lieu seulement chez un des deux sujets, soit celui qui avait participé à 72 % des séances d'entraînement, alors que l'autre avait participé à seulement 39 % [190]. Ces adaptations incluaient une augmentation de la taille des fibres musculaires de type 1 et de type 2 ainsi qu'un changement de proportion du type de fibre favorisant le type 2 après l'entraînement [190]. Ces résultats supposent de l'importance d'un volume de travail suffisant pendant un entraînement pour obtenir des effets bénéfiques chez les personnes atteintes de DM1 [190]. Il est important de noter que les résultats de cette étude doivent être considérés dans le contexte où seulement deux sujets ont participé à l'étude et que le devis d'entraînement mixte n'était pas optimal pour les gains de force [190]. Ce projet a néanmoins servi de preuve de faisabilité pour réaliser l'étude décrite au chapitre 4. Ensuite, plusieurs études ont été

publiées découlant du projet présenté au chapitre 4 de cette thèse [189]. Leurs principaux résultats seront présentés dans la conclusion, mais leur exploration dans le détail dépasse le cadre de cette thèse.

D'autres études portant sur le renforcement musculaire ont été publiées par notre groupe de recherche. Un premier visait l'évaluation d'un programme d'entraînement à domicile chez des hommes atteints de DM1 [191]. Il a été réalisé sur dix semaines et comportait trois exercices à faire trois fois par semaine (se lever et se rasseoir sur une chaise, squat et des fentes alternées) [191]. Bien qu'il n'y ait pas eu d'améliorations significatives dans les tests de performance fonctionnelle (MiniBESTest, 30ssts, 10mWT et 6MWT) ni dans la force musculaire maximale à l'exception des fléchisseurs du genou (autres muscles évalués : fléchisseurs/extenseurs/abducteurs de la hanche, extenseurs du genou, fléchisseurs dorsaux de la cheville), la majorité des participants ont vu des améliorations individuelles au-delà du SEm et du changement minimal détectable [191]. Une deuxième étude visait à répliquer le protocole d'entraînement en force développé par notre groupe de recherche chez des femmes atteintes de DM1 [192]. Ce projet présente une importance particulière, non seulement en raison du manque historique d'études biomédicales réalisées chez les femmes, leur causant préjudice [193], mais aussi parce que la présentation clinique de la DM1 diffère entre les sexes [97]. Les femmes dans cette étude ont vu la force des muscles extenseurs du genou augmenter significativement dans les six premières semaines du programme d'entraînement et des extenseurs de la hanche après 12 semaines d'entraînement [192]. Les participantes ont également augmenté significativement leur valeur de 1RM à tous les exercices [192]. Ces gains de force ont significativement diminué trois mois après la fin du programme d'entraînement [192]. En termes de performance dans les tests fonctionnels, il y avait une augmentation significative de la vitesse de marche maximale au 10mWT après six semaines d'entraînement, une tendance d'amélioration au 30ssts et une augmentation significative du temps pour descendre les escaliers après 12 semaines d'entraînement [192]. Les évaluations neuropsychologiques ont démontré une diminution significative de l'apathie, de l'anxiété et de la dépression, mais pas de la fatigue et la somnolence [192]. Les auteurs ont rapporté une diminution de l'interférence de la douleur dans les activités quotidiennes, une amélioration de la perception de la fonction des membres inférieurs et une diminution importante du nombre de chutes chez les participantes qui chutaient avant le projet [192]. Les analyses des biopsies musculaires ont révélé une augmentation significative de la taille des fibres de type 1 [192]. Finalement, les participantes de ce projet ont rapporté que ce programme d'entraînement avait eu de nombreux bénéfices pour elles, notamment, plus d'énergie, augmentation de la force et l'endurance aux membres inférieurs, augmentation de la mobilité, amélioration de l'équilibre et une meilleure estime de soi [192]. Ce

programme a donc eu des bénéfices substantiels pour ces femmes atteintes de DM1 et démontre comment l'entraînement en résistance a le potentiel d'être une intervention de choix chez cette population [192].

0.10 Buts, objectifs et hypothèses

La DM1 étant une maladie rare, elle demeure très peu étudiée, ce qui laisse d'importantes lacunes dans la littérature. De ces lacunes découle un manque de connaissances cliniques pour contrer les impacts de la DM1, notamment la faiblesse musculaire, qui peuvent avoir d'importantes conséquences sur la participation sociales des personnes atteintes. De plus, l'évolution lente et la présentation hétérogène de la DM1 rendent l'étude de l'histoire naturelle de la maladie particulièrement ardue. À ce jour, il n'existe aucune approche thérapeutique curative pour la DM1, il est donc important : 1 – d'obtenir un portrait plus clair de l'évolution naturelle pour développer ces approches thérapeutiques et 2- de développer des interventions pouvant minimiser les impacts de la maladie ou même de ralentir sa progression. L'entraînement en force est sécuritaire, mais ses effets demeurent encore incertains. L'objectif général de cette thèse vise à enrichir nos connaissances sur l'évolution naturelle et les effets de l'entraînement en force sur le muscle squelettique dans le contexte de la DM1 tant sur la structure et la fonction du muscle squelettique que sur les limitations fonctionnelles qui en découlent. À travers une approche transdisciplinaire et l'utilisation d'outils de mesure avec des propriétés métrologiques solides et documentées, ce travail vise également à fournir des bases solides pour paver le chemin vers le développement d'interventions cliniques ciblées et des thérapies, contribuant ainsi à améliorer la prise en charge des patients. Par cette approche, le potentiel de retombées par projet est maximisé et permet une meilleure compréhension entre ce qui est analysé au niveau physiologique et ce qui est mesuré en clinique. De cet objectif général découlent trois objectifs spécifiques qui feront l'objet de quatre chapitres distincts dans cette thèse.

Le premier objectif spécifique de cette thèse est de documenter les propriétés métrologiques du BMQ des extenseurs du genou chez les personnes atteintes de DM1. Spécifiquement, nous voulons mesurer la fidélité et la validité de cette évaluation de la force pour ce groupe musculaire clé, essentiel à la fonction des membres inférieurs chez les personnes atteintes de DM1. Pour ce faire, la fidélité intraévaluateur et la validité concomitante avec un appareil isocinétique, considéré comme étant la mesure étalon ont été mesurées. Notre hypothèse est que le BMQ des extenseurs du genou présente d'excellentes propriétés métrologiques de validité et de fidélité chez la population DM1. Ceci permettra donc d'avoir un outil de mesure fidèle et valide comme mesure de résultat clé dans les projets subséquents. Ces données sont présentées dans la publication au chapitre 1 de cette thèse.

Le second objectif spécifique était de documenter l'évolution naturelle des atteintes musculaires dans la DM1 sur trois ans. L'approche transdisciplinaire a été utilisée dans ce projet, où plusieurs mesures cliniques ont été prises en parallèle d'analyses de biopsies musculaires. Cet objectif spécifique a donc été divisé en deux sous-objectifs. Le premier est de mesurer l'évolution de la force musculaire et de la fonction et des différences d'évolution en fonction des sous-groupes suivants : phénotype, sexe et type d'activité physique pratiqué. Le second est de mesurer l'évolution des marqueurs physiologiques et leur relation avec l'évolution de la force musculaire. Pour le premier sous-objectif, des questionnaires, des tests de performance physique, et des BMQ ont été utilisés. Pour le second objectif, les biopsies musculaires ont permis l'analyse de l'évolution de plusieurs marqueurs liés à la physiopathologie musculaire dans la DM1. Nos hypothèses étaient les suivantes :

1. pour le premier sous-objectif, que l'évolution des déficiences musculaires et de la perte de fonction se mesurent de manière significative à l'aide d'outils cliniques sur une période de trois ans et que cette évolution diffère en fonction des sous-groupes ;
2. pour le second sous-objectif, que l'analyse des biopsies musculaires permet d'identifier des biomarqueurs associés à la perte de force musculaire sur la même période.

Les données issues de l'étude de cet objectif spécifique ont donné lieu à deux publications : 1-les données correspondant au premier sous-objectif sont présentées dans la publication au chapitre 2 et, 2 – les données correspondant au second sous-objectif sont présentées dans la publication au chapitre 3.

Finalement, le troisième objectif spécifique était d'analyser les effets d'un programme d'entraînement musculaire de 12 semaines sur la force chez des hommes atteints de DM1 en utilisant une approche transdisciplinaire. De manière similaire à l'objectif spécifique précédent, des questionnaires, des tests de performance fonctionnelle et des BMQ ont été utilisés en parallèle d'analyses de biopsies musculaires. Nos hypothèses pour ce projet étaient qu'un programme d'entraînement en force de 12 semaines améliorerait la performance aux tests fonctionnels, la force musculaire et la taille des fibres musculaires. Les données pour répondre à cet objectif sont présentées dans la publication au chapitre 4 de cette thèse.

À terme, ces études nous permettront d'établir les bases des connaissances requises pour mieux comprendre comment la physiologie musculaire est modifiée par le défaut génétique de la DM1 et de ses impacts sur la force et la fonction des personnes atteintes. Ces connaissances sont essentielles

pour le développement d'interventions thérapeutiques, pharmacologiques ou de réadaptation. Plus spécifiquement, le premier objectif spécifique permettra de valider la fidélité et la validité d'un outil de mesure pour évaluer la force musculaire des extenseurs du genou, un groupe musculaire clé pour la mobilité et la fonction chez les personnes atteintes de DM1. Le second objectif spécifique nous permettra d'établir :

1. des barèmes de l'évolution de la fonction et de la force musculaire selon les différents sous-groupes de participants et,
2. des liens entre l'évolution de marqueurs physiologiques dans le muscle et celle de la force musculaire.

Ceci permettra donc d'identifier des biomarqueurs cliniques et physiologiques pouvant ainsi servir d'outil de mesure pour valider l'efficacité d'une intervention thérapeutique. Le troisième objectif spécifique nous permettra d'évaluer les effets d'un programme d'entraînement en résistance sur la force musculaire, la fonction ainsi que sur des marqueurs physiologiques dans le muscle d'une personne atteinte de DM1. Ceci permettra d'établir si l'entraînement en résistance constitue un modèle d'intervention approprié chez les personnes atteintes de DM1. Cela permettra, dans des études subséquentes, l'identification de biomarqueurs à la réponse à l'entraînement. L'identification de ces biomarqueurs pourra orienter de futures études quant aux agents pharmacologiques pouvant être utilisés pour contrecarrer les atteintes musculaires chez les personnes atteintes de DM1.

1 Chapitre 1
**Intra-rater reliability and concurrent validity of quantified muscle testing for
maximal knee extensors strength in men with myotonic dystrophy type 1.**

Marie-Pier Roussel,^{a, c and d} Luc J. Hébert,^{e, f} and Elise Duchesne^{b, c and d*}

a) Département des sciences fondamentales, Université du Québec à Chicoutimi, Saguenay, Québec, Canada.

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

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

d) Centre de recherche Charles-Le Moyne – Saguenay–Lac-Saint-Jean sur les innovations en santé, Saguenay, Québec, Canada.

e) Centre interdisciplinaire de recherche en réadaptation et intégration sociale (CIRRIS), Québec, Québec, Canada.

f) Départements de réadaptation et de radiologie-médecine nucléaire, Faculté de médecine, Université Laval, Québec, Québec, Canada.

Running title: DM1 muscle testing reliability and validity

*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, Canada G7H 2B1

Office: 418 545-5011 (# 6148); Fax: 418-545-5012

E-mail: elise1_duchesne@uqac.ca

Journal of Neuromuscular Diseases 6 (2019) 233–240

DOI 10.3233/JND-190388

1.1 Résumé

INTRODUCTION : La dystrophie myotonique de type 1 (DM1) est la maladie neuromusculaire dégénérative la plus répandue chez les adultes. La perte de force maximale des extenseurs du genou est un indicateur important des limitations physiques chez les personnes atteintes de DM1. Il est essentiel de valider une méthode d'évaluation de la force maximale qui soit fiable, précise et accessible pour cette maladie à progression lente.

OBJECTIF : Cette étude vise à évaluer la fiabilité intraévaluateur, l'erreur standard de mesure (SEm), le changement minimal détectable (MDC) et la validité concomitante du bilan musculaire quantifiée (BMQ) à l'aide d'un dynamomètre manuel par rapport à une référence : l'appareil isocinétique Biodex.

MÉTHODES : Dix-neuf hommes atteints de la forme adulte de DM1 ont participé à cette étude en effectuant deux visites espacées d'une semaine. L'évaluation de la force musculaire des extenseurs du genou avec le BMQ a été réalisée lors de la première visite, et la même évaluation du BMQ, en plus de l'évaluation de la force musculaire maximale à l'aide d'un appareil isocinétique, a été effectuée lors de la deuxième visite.

RÉSULTATS : La fiabilité intraévaluateur était excellente, avec un coefficient de corrélation intraclass (ICC) de 0,98 (0,96-0,99 : intervalle de confiance à 95 %). Les valeurs de SEm et de MDC étaient respectivement de 1,05 Nm et 2,92 Nm. La validité concomitante du BMQ pour le groupe musculaire des extenseurs du genou par rapport au Biodex était également excellente, avec une corrélation de Spearman de $\rho = 0,98$.

CONCLUSIONS : L'excellente validité concomitante et fiabilité intraévaluateur ainsi que les faibles valeurs de SEm et de MDC du BMQ font de ce test une méthode de choix, que ce soit en milieu clinique ou de recherche, pour évaluer avec précision les déficiences de la force musculaire des extenseurs du genou chez les hommes atteints de DM1.

1.2 Abstract

BACKGROUND: Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is the most prevalent degenerative neuromuscular disease in adults. Knee extensor maximal strength loss is a strong indicator of physical limitations in DM1. A reliable, precise and accessible maximal strength evaluation method needs to be validated for this slowly progressive disease.

OBJECTIVE: This paper aims to assess the intra-rater reliability, the standard error of measurement (Sem), the minimal detectable change (MDC), and the concurrent validity of quantified muscle testing (QMT) using a handheld dynamometer with a gold standard: the Biodex isokinetic device.

METHODS: Nineteen men with the adult form of DM1 participated in this study by attending 2 visits spaced by one week. The evaluation of knee extensor muscle strength with QMT was completed on the first visit and the same QMT evaluation in addition to the maximal muscle strength evaluation using an isokinetic device were performed on the second visit.

RESULTS: The intra-rater reliability was excellent with an intraclass correlation coefficient (ICC) of 0.98 (0.96-0.99: 95% confidence interval). Sem and MDC values were 1.05 Nm and 2.92 Nm, respectively. Concurrent validity of QMT of knee extensor muscle group with the Biodex was also excellent with a Spearman's correlation of $\rho = 0.98$.

CONCLUSIONS: The excellent concurrent validity and intra-rater reliability, and the small Sem and MDC of the QMT make this test a method of choice, in either a clinical or research setting, to precisely evaluate muscle strength impairments of the knee extensors in men with DM1.

Keywords: myotonic dystrophy type 1, muscle strength, quantified muscle testing, isokinetic device, intra-rater reliability, concurrent validity

1.3 Introduction

Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is the most prevalent degenerative hereditary myopathy in adults and is caused by an abnormal CTG triplet repetition on the myotonic dystrophy protein kinase (*DMPK*) gene [3]. The age of onset of the disease along with its severity are mildly correlated with the number of CTG repetitions [19]. In general, the severity of the symptoms is also correlated with the age of onset of the disease. The disease is classified into five different phenotypes according to the age of onset: congenital, infantile, juvenile, adult or classic and late [15]. DM1 is a multisystemic disease, which affects cardiovascular, endocrine, neurological and musculoskeletal systems, to name a few [1]. Neurological affections can include cognitive impairments, daytime sleepiness and apathy [1, 69, 194]. Skeletal muscles are notably affected and patients with the disease experience slowly progressive muscle atrophy and weakness [1, 188]. In the adult form, it has been demonstrated that affected people lose 24.5 to 52.8% of their maximal strength on a 9-year period depending on the muscle group evaluated [85]. Furthermore, it has been reported that the disease affects skeletal muscles differently in men and women [85, 97, 170]. Petitclerc et al. have demonstrated that muscle weakness in knee extension and ankle dorsiflexion is a very good indicator of physical limitations in people with the adult or late phenotype of DM1 [159]. They also showed that knee extensors (KE) muscle strength was the main explanatory factor of performance variations in the timed up and go test [159]. Lower extremity weakness is also one of the main predictors of disruption in participation of the affected individuals [161, 195]. It is therefore important that lower extremity maximal strength, namely for the KE and the ankle dorsiflexors, can be robustly and finely measured in this population. These precise measurements will not only be useful to follow the disease's progression, but also to verify the efficiency of treatments in the context of clinical follow-ups or clinical trials timeframes. Intra-rater reliability and the standard error of measurement (Sem) for the ankle dorsiflexors maximal strength using a handheld dynamometer has already been calculated for this population [147]. However, such data do not yet exist for the KE muscle group, another important clinical indicator of physical limitations in DM1 adult and late phenotypes.

One method that is commonly used in DM1 to measure muscle strength is manual muscle testing (MMT) as it is incorporated in the muscle impairment rating scale (MIRS), a tool designed to rate the severity of muscle impairments in DM1 [96]. However, MMT has been demonstrated to be unreliable in DM1 as well as in other populations [146, 147, 196]. Indeed, it has been shown that for the same muscle strength expressed in Nm, DM1 participants could be classified in multiple MMT scores [146]. More importantly, DM1 participants that were considered to have no muscle impairments according to the MMT, showed significantly lower maximal strength than their predicted values [146]. In

addition, it has been shown that to detect KE strength loss with MMT, a person with DM1 must have lost on average 45.2% of its maximal strength [197]. A more discriminant and precise method to evaluate maximal muscle strength therefore needs to be validated in this population, not only for research purposes but for clinical practice as well. Isokinetic devices such as the Biodex system 4 (Biodex Medical Systems, Shirley, NY, USA) are considered to be the gold standard for maximal muscle strength evaluation. However, these devices have many inconveniences, namely in a clinical setting: they are very expensive, cannot be moved easily, are quite time consuming to use, and some testing positions are difficult to adopt by DM1 patients [198]. A compromise between the affordability of MMT and the high precision and good reliability and validity of the isokinetic devices resides with quantitative muscle testing (QMT) techniques using a handheld dynamometer [198]. Handheld dynamometry is widely used in physiotherapy practice, however, there is a lack of standardization in the methods across studies [145]. In order to carry out an adequate handheld dynamometry protocol, some elements must be respected to diminish biases. First of all, make tests have been shown to be more reliable [199] and less likely to cause injury than break tests [200]. Next, positions that eliminate gravity for the movement of interest avoid having to consider the weight of the limb in the calculation of muscle torque [201]. Thereafter, the main agonist muscles should be placed at mid-length to allow the generation of maximal strength during contraction [202]. Lastly, whenever possible, the involvement of the evaluator in providing the physical resistance should be minimized. The handheld dynamometry QMT technique presented in this study met all those criteria [201].

The main objective of this paper was to evaluate the reliability and validity of the evaluation of the maximal isometric muscle strength (MIMS) of the KE using the QMT technique in men with the adult form of DM1. More specifically, this study aims to: 1) evaluate the intra-rater reliability along with the Sem and the minimal detectable change (MDC) of the QMT technique and 2) to evaluate the concurrent validity of the QMT technique with a Biodex isokinetic device.

1.4 Materials and methods

Men with the adult form of DM1 aged between 30 and 65 years old were recruited from the neuromuscular clinic of Jonquière, Québec, Canada. DM1 diagnosis had to be confirmed by genetic analysis. To limit heterogeneity in the group, recruitment was restrained to men. Participants had to be able to walk without aids, give their informed consent, reside in the Saguenay-Lac-Saint-Jean region and have no contraindications to maximal resistance testing. The study was approved by the

Ethics Review Board of the *Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux* (CIUSSS) of Saguenay-Lac-Saint-Jean (Québec, Canada) and all participants gave their written informed consent.

The evaluations were done on two separate visits. In the first visit, participants completed QMT for the KE on both legs. One week later, the participants did both: 1) QMT for the KE on both legs again and 2) isometric muscle testing of the right KE on the Biodex isokinetic device with a mandatory 30 minutes sitting rest between the two different testing methods. The participants were randomly assigned to either complete the QMT first or the Biodex. The weight of all participants was measured using the InBody 570 scale (InBody, Ottawa, Canada). All tests were administered by the same, previously trained, physical therapist (M-P R).

1.4.1 Quantified muscle testing

The QMT protocol used in this study to evaluate the MIMS was developed by Hébert et al. to ensure the best reproducibility of handheld dynamometry evaluations [201]. The handheld dynamometer used was the MEDupTM linear handheld electronic dynamometer (Atlas medic, Québec, Canada). Participants were seated with their hip and knee flexed at a 90-degree angle (Figure 1-1 A). A pen mark was made on the patient's leg 10 cm above the inferior edge of the lateral *malleolus* as a position indicator for the proximal edge of the dynamometer. The dynamometer was positioned perpendicular with the leg and secured in place with a certified strap. Participants were asked to push gradually against the dynamometer until they reached their maximal strength and to hold the contraction until they were told to release. During the test, patients were given a vigorous standardized encouragement that lasted 10 seconds to ensure that peak force was reached. The encouragements started with a neutral tone and gradually progressed in intensity, the evaluator began with “go ahead, push” and continued with the use of the words “push”, and “stronger” alternatively and the participant's name to end with “and now release” once the 10 seconds were completed. Participants were allowed to stabilize themselves by holding the edge of the table with both hands, with their elbows in full extension to avoid them to bend forward or backward during the tests. At least two trials were done: if the trials had more than 10% difference, a third or fourth trial was done as needed. The mean of the two closest trials for each leg was kept for analysis. This procedure was chosen to ensure the result was as close as possible to the real maximal strength and minimize possible errors during the test (compensations, sub-maximal contractions, etc.). Participants were given a 30 second rest between trials. The lever arm length was calculated as being the perpendicular distance between the knee joint line and the pen mark to which half the width of the dynamometer's cushion was added. The knee

joint line was chosen as the reference point to the knee to allow better intra-and inter-rater reproducibility [201].

1.4.2 Isokinetic device

The isokinetic device used was the Biodex isokinetic dynamometer (Biodex Medical Systems, Shirley [NY], USA). Participants were seated according to the manufacturer's instructions with all belts fastened and hip and knee at 90-degree angles (Figure 1-1 B). The center of the isokinetic device was positioned to be aligned with the right knee's joint center of rotation: at the inferior part of the lateral condyle. To evaluate the MIMS, the isokinetic device was programmed to record three isometric 10-second trials with 30 seconds of rest between trials. The participants were given the same vigorous standardized encouragements during the isokinetic device testing as during the QMT.

Figure 1-1 A and B : Illustrations of the evaluation methods

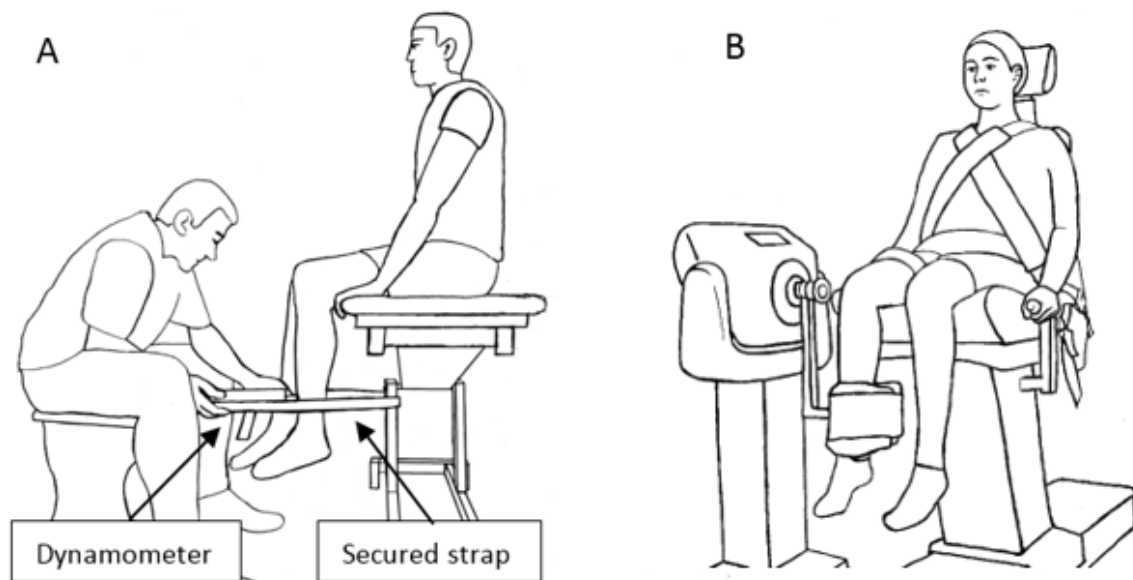


Figure 1-1 A and B: Illustrations depicting the two different evaluation methods. A: The QMT technique using a handheld dynamometer. B: The isokinetic device technique. All line art was simplified from photographs to facilitate comprehension of the setup.

1.4.3 Data analysis

QMT intra-rater reliability was calculated by comparing the average measure of the two closest trials of both legs (4 measurements) from week 1 to the average measure from week 2. Intraclass correlations coefficients (ICC) with a 95% confidence interval and coefficient of determination (R^2) were used to assess reliability. Bland and Altman plots were also used for further analysis purposes

and confirm adequate reproducibility between week 1 and week 2. In each plot, the mean of the difference along with the 95% confidence interval bounds are presented. A standard error of the measurement (SEm) was also calculated from this data. The minimal detectable change (MDC) with a 95% confidence interval was calculated using the formula $MDC = 1.96 \times SEm \times \sqrt{2}$, where 1.96 is derived from the 95% confidence interval. This value was also converted in percentage compared to the average of the group, where $MDC\% = (MDC/average) \times 100$.

Concurrent validity between the QMT and the Biodex isokinetic device was calculated using the average of the two closest trials of the isokinetic device testing (right leg only) compared to the two closest trials of the right leg with QMT technique, both obtained on week two. Spearman's correlation and R^2 were used to assess correlation between the two evaluation methods. Bland and Altman plots were also used to evaluate the agreement between the two different measurements techniques used.

1.5 Results

1.5.1 Participants

A convenience sample of 21 male participants with DM1 was recruited. One participant dropped out before his first visit and another was excluded because he was not able to understand the instructions related to maximal muscle strength evaluations (QMT and isokinetic device). If possible, the participants were evaluated at the same time of day for both evaluations to avoid different levels of fatigue: 14/19 were evaluated at the same time of day and 5/19 were evaluated at different times due to work schedule constraints. Out of those 5 patients, none were evaluated with a morning/evening extreme. Participant's characteristics are found in Table 1-1. Patients are presented according to their KE maximal strength obtained during Biodex testing.

Table 1-1 : Participant's characteristics and maximal muscle strength of their KE.

Patient number	Age Years	Age of diagnosis Years	Weight kg	Height cm	CTG n	Values used for the intra-rater reliability		Values used for the concurrent validity	
						QMT * week 1 Nm	QMT * week 2 Nm	QMT right leg [‡] week 2 Nm	Isokinetic device right leg [‡] week 2 Nm
1	40	16	42.9	178	600	9.40	8.82	5.84	7.15
2	51	27	71.1	173	1300	24.83	27.98	23.21	23.35
3	37	32	56.7	170	500	40.45	40.87	37.16	36.55
4	56	22	65.3	176	1000	76.08	77.95	70.24	73.15
5	35	18	65.8	169	800	90.21	83.06	79.55	99.85
6	54	20	66.5	163	1200	97.57	82.62	78.55	103.20
7	48	35	71.2	172	250	107.44	95.70	89.13	113.25
8	57	52	68.8	170	400	89.45	98.13	91.92	117.00
9	36	29	51.0	169	400	90.76	87.79	89.61	118.70
10	37	34	61.4	174	350	127.75	122.13	123.84	127.45
11	60	39	70.7	167	400	98.23	114.99	119.87	144.20
12	41	6	95.4	170	400	156.40	116.85	106.78	160.40
13	61	55	99.0	170	80	132.80	131.87	136.40	170.65
14	35	32	70.1	177	80	156.32	152.76	144.63	173.55
15	41	28	109.9	172	400	135.58	126.82	134.07	185.75
16	61	53	76.6	162	65	141.81	145.92	148.87	192.15
17	51	44	92.7	168	70	179.17	190.23	197.18	198.70
18	40	26	100.6	176	150	162.61	160.96	161.87	203.80
19	32	25	114.8	182	250	175.59	162.96	165.29	204.95
Mean	46	32	76	172	458	110.13	106.76	105.47	129.15
(SD)	(10)	(13)	(20)	(6)	(372)	(49.16)	(47.62)	(50.33)	(61.50)

Table 1-1 legend: * Average of the two closest values of right and left leg (4 measurements). [‡] Average of the two closest values of the right leg (2 measurements).

1.5.2 Intra-rater reliability of the QMT

An excellent ICC (ICC > 0.90) [203] of 0.98 with a 95% confidence interval ranging from 0.96 to 0.99 was obtained by comparing the QMT results of week 1 and week 2 (Table 1-2). The SEM obtained was fairly low (1.05 Nm) along with a low MDC (2.92 Nm) and MDC% (2.69%). As seen on the Bland and Altman plot of the Figure 1-2, the mean of the difference between week 1 and 2 is very small (3.37 Nm), meaning that repeating this method would lead to similar results over time. A paired t-test done between week 1 and 2 (Table 1-1, intra-rater reliability rows) confirms this with $p = 0.16$.

Table 1-2 : Intra-rater reliability, SEM and MDC of the evaluation of maximal muscle strength of the KE muscle groups at two time points separated by one week

QMT of KE (week 1 vs week 2)	R ²	ICC	95% confidence interval	SEm	MDC	MDC%
	0.94	0.98	0.96-0.99	1.05 Nm	2.92 Nm	2.69%

Figure 1-2 : Bland Altman plot of the difference of KE maximal strength between week 1 and 2.

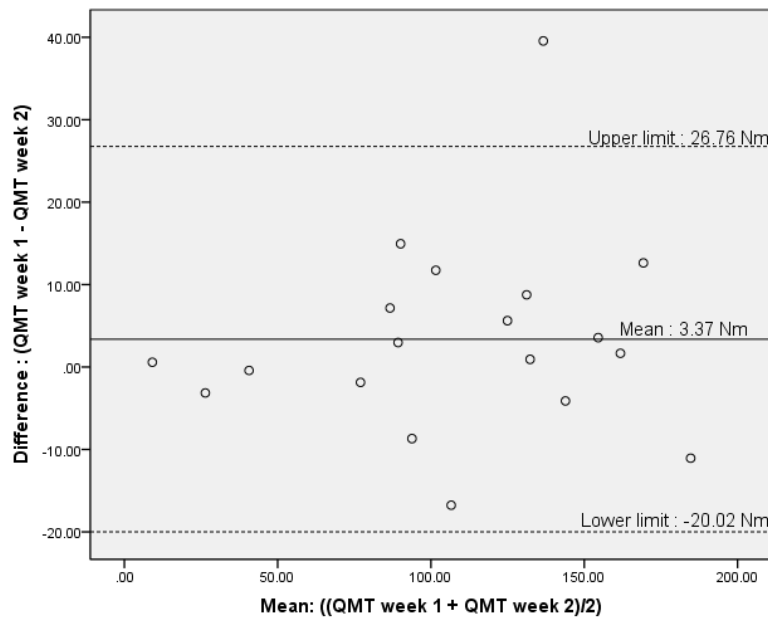


Figure 1-2: Bland Altman plot of the difference in KE maximal strength between week 1 and 2 using QTM for each participant ($p = 0.16$). The upper and lower limits represent the 95% confidence interval. Results are presented in Nm.

1.5.3 Concurrent validity between the QMT and the isokinetic device

A very high correlation was found between the QMT and Biodex isokinetic device for the evaluation of MIMS in men with DM1 ($R^2 = 0.94$ and $\rho = 0.98$) (Table 1-3). However, the mean difference between the methods in accordance to the Bland and Altman plot (Figure 1-3) is 23.67 Nm ($p < 0.001$), which means that the QMT technique on average provides lower values of MIMS than the isokinetic device.

Table 1-3 : Concurrent validity of QMT technique with an isokinetic device for the evaluation of maximal muscle strength of KE.

Concurrent validity between the QMT and the isokinetic device for the KE	R ²	Spearman's (ρ)
	0.94	0.98
		($p < 0.001$)

Figure 1-3 : Bland Altman plot of the difference of KE maximal strength between handheld dynamometry and the isokinetic device.

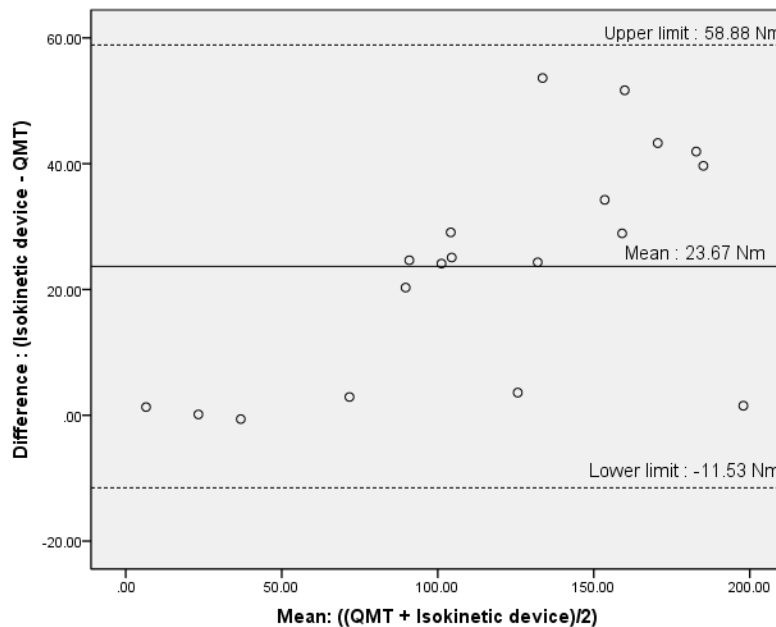


Figure 1-3: Bland Altman plot of the difference between the handheld dynamometry and the isokinetic device for each participant ($p < 0.001$). The upper and lower limits represent the 95% confidence interval. Results are presented in Nm.

1.6 Discussion

The aim of this study was to determine the intra-rater reliability, the SEM, the MDC and the concurrent validity with the isokinetic device of the QMT technique in men with the adult form of DM1. The intra-rater reliability was found to be excellent ($ICC > 0.90$) [203] with an ICC of 0.98. The 95% confidence interval was also very high, ranging from 0.96 to 0.99 and thus remains excellent throughout its range. The SEM and MDC were also very low at 1.05 Nm and 2.92 Nm, respectively. This means that a change of 1.05 Nm can be considered into the error of the measurement but any change greater than 2.92 Nm can be considered as the result of the patient's maximal strength variation. The SEM obtained for the MIMS of KE is comparable to the one previously published for ankle dorsiflexion in DM1, which is 1.0 Nm [147]. Considering that the strength of the KE is much higher than the ankle dorsiflexors, this later finding confirms that, when using an appropriate QMT method, the capacity to resist of the evaluator does not impact at all on the measurement error. The same QMT protocol was used in healthy children aged from 13 to 17.5 years old: while the SEM is comparable for ankle dorsiflexion (0.5 Nm for girls and 1.0 Nm for boys), the SEM for knee extension was higher (3.8 Nm for girls and 4.5 for boys) than the one we obtained [201]. This means that despite the possible difficulties in assessing maximal strength in DM1 related to cognitive impairment and/or

apathy, QMT for KE and ankle dorsiflexors remain highly reliable and sensitive to change in this population. These results are quite encouraging and useful for clinicians that have to finely monitor their patient's strength and evaluate the efficacy of their interventions in this slowly progressive disease. Specifically, our results showed that a variation of 2.92 Nm (5.9-6.1% of the maximal KE strength) in KE muscle strength evaluated with QMT technique is clinically significant, in comparison with MMT technique where 45.2% of maximal strength loss is required to be able to conclude about the presence of KE muscle impairments [197].

A strength of the present results is that many sources of biases have been controlled for. The physiotherapist in charge of administrating all the tests was trained with the QMT and isokinetic device evaluation techniques. Parameters previously mentioned, such as agonist muscle length and gravity were controlled for. Another important factor that was controlled was the encouragements provided to the participants. While it is important that the participants are adequately stimulated throughout all populations, it is particularly important in DM1 since apathy is very frequent in this disease [69]. All of these factors, as well as a highly standardized technique should be respected while evaluating maximal muscle strength. And finally, the use of a high-quality handheld dynamometer both in terms of load cell precision and excellent equipment ergonomics has also contributed to obtain precise and reproducible measure.

Regarding concurrent validity, the Spearman's correlation and R^2 between the QMT technique and the isokinetic device are also very high ($R^2 = 0.94$ and $\rho = 0.98$), meaning that the QMT compares to a well-established test considered as the gold standard, the Biodex. In other words, the higher the individual scores on the QMT, the higher their score on the Biodex and likewise, the lower the score on QMT, the lower the score on the Biodex. However, according to the Bland an Altman plot, we have found that there was on average a difference of 23.7 Nm between the QMT and Biodex method. The plot also shows that the stronger the patient, the more likely there is to be higher values obtained with the Biodex. There are different methodological factors to consider explaining this systematic difference that are discussed in the next section.

1.6.1 Study limitations

One important difference between the QMT and the Biodex comes from the measurement of the lever arm. In the QMT, in order to assure a better reproducibility, the knee joint line was chosen as the anatomical reference point for the axis of knee joint rotation [201], while with the isokinetic device, it was the inferior part of the lateral femoral condyle. While these two anatomical structures are very

statistical analyses. We will also thank the Université du Québec à Chicoutimi for the access to the necessary equipment and the evaluation rooms. This project was funded by the Fondation du grand défi Pierre Lavoie. Marie-Pier Roussel also has a doctoral studies grant from the Fonds de recherche du Québec-Santé. The authors have no conflicts of interest to disclose.

2 Chapitre 2

Assessment of muscular strength and functional capacity in juvenile and adult myotonic dystrophy type 1 population: A 3-year follow-up study

Marie-Pier Roussel, M. pht, M.Sc., ^{A, B, C, D} Marie-Michèle Fiset, M.Sc.A. ^E Laurie Gauthier, M.Sc.A. ^E Claudia Lavoie, M.Sc.A. ^E Émilie Mc Nicoll, M.Sc.A. ^E Laurie Pouliot, M.Sc.A. ^E Cynthia Gagnon, erg, Ph.D., ^{B, C, F} and Elise Duchesne, pht, Ph.D. ^{B, C, D, E *}

A- Département des sciences fondamentales, Université du Québec à Chicoutimi, Québec, Canada

B- Groupe de recherche interdisciplinaire sur les maladies neuromusculaires (GRIMN), Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Saguenay–Lac-Saint-Jean, Hôpital de Jonquière, Québec, Canada

C - Centre de recherche Charles-Le Moyne — Saguenay–Lac-Saint-Jean sur les innovations en santé (CR-CSIS), Université de Sherbrooke, Québec, Canada

D - Centre intersectoriel en santé durable (CISD), Université du Québec à Chicoutimi, Québec, Canada

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

F- Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, 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, Canada G7H 2B1

Office: 418-545-5011 (# 6148); Fax: 418-545-5012

E-mail: elise1_duchesne@uqac.ca

ORCID IDs:

Cynthia Gagnon: 0000-0003-2829-8470

Elise Duchesne: 0000-0002-9953-8315

Journal of Neurology

<https://doi.org/10.1007/s00415-021-10533-6>

2.1 Résumé

INTRODUCTION : La dystrophie myotonique de type 1 (DM1) est une maladie progressive, multisystémique et autosomique dominante. L'atrophie musculaire et la faiblesse sont associées à une capacité fonctionnelle réduite et à une participation sociale limitée chez les personnes atteintes. La présentation de la maladie est très hétérogène et sa progression est encore sous-documentée.

OBJECTIF: L'objectif de cette étude était de documenter la progression de la force musculaire et de la capacité fonctionnelle dans une population DM1 sur une période de trois ans.

MÉTHODES : Vingt-trois individus présentant des phénotypes juvéniles ou adultes de DM1 ont été recrutés pour effectuer des évaluations cliniques en 2016 et en 2019. La force musculaire isométrique maximale (MIMS) a été évaluée par bilan musculaire quantifié, et la capacité fonctionnelle a été évaluée avec le Mini-BESTest, le test de marche de 10 mètres (10mWT) à des vitesses confortables et maximales, le *Timed Up and Go* (TUG) et le test de marche de 6 minutes (6MWT). Les participants ont également complété trois questionnaires : DM1-Activ, l'échelle fonctionnelle des membres supérieurs (ÉFMS) et l'échelle fonctionnelle des membres inférieurs (ÉFMI). Des analyses de sous-groupes ont été effectuées en fonction du sexe, du phénotype et du type d'activité physique pratiquée pendant la période de trois ans.

RÉSULTATS : Pour l'ensemble du groupe, une diminution significative des scores au Mini-BESTest et à l'ÉFMI a été observée. De plus, la MIMS a significativement diminué pour la préhension, la pince latérale ainsi que pour les groupes musculaires des abducteurs de la hanche, des extenseurs du genou et des dorsiflexeurs de la cheville. Les analyses des sous-groupes ont révélé que les hommes ont perdu plus de MIMS que les femmes, et que le phénotype adulte a perdu plus de MIMS que le phénotype juvénile.

CONCLUSION : Le bilan musculaire quantifié est un meilleur indicateur de la progression de la maladie sur une période de trois ans que les tests fonctionnels. Le phénotype et le sexe sont des facteurs importants qui influencent la progression de la DM1.

2.2 Abstract

INTRODUCTION: Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is a progressive, multisystemic and autosomal dominant disease. Muscle wasting and weakness have been associated to impaired functional capacity and restricted social participation in affected individuals. The disease's presentation is very heterogenous and its progression is still under documented.

OBJECTIVE: The aim of the study was to document the progression of muscular strength and functional capacity in DM1 population over a 3-year period.

METHODS: Twenty-three individuals with juvenile or adult phenotypes of DM1 were recruited to complete clinical assessments in 2016 and 2019. Maximal isometric muscle strength (MIMS) was evaluated with quantified muscle testing and functional capacity was evaluated with the Mini-BESTest, the 10-meter walk test (10mWT) at comfortable and maximal speeds, the Timed Up and Go (TUG) and the 6-minute walk test (6MWT). Participants also completed three questionnaires: DM1-Activ, Upper Extremity Functional Index (UEFI) and Lower Extremity Functional Scale (LEFS). Subgroup analysis were evaluated for sex, phenotype and type of physical activity practiced during the 3-year period.

RESULTS: For the whole group, there was a significant decline in the scores of the Mini-BESTest and the LEFS. Also, MIMS significantly declined for prehension, lateral pinch as well as for hip abductors, knee extensors and ankle dorsiflexors muscle groups. Subgroups analyses revealed that men lost more MIMS than women, and that adult phenotype lost more MIMS than juvenile phenotype.

CONCLUSION: Quantified muscle testing is a better indicator of disease progression over a 3-year period than functional tests. Phenotype and sex are important factors that influence the progression of DM1.

Keywords: Myotonic dystrophy type 1; Maximal muscle strength; Quantitative muscle testing; Function; Natural history study; Rehabilitation.

2.3 Introduction

Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is an autosomal dominant disease and represents the most common form of adult dystrophy [1]. The worldwide prevalence is 1:20 000 [2] but reaches 1:475 in the Saguenay—Lac-St-Jean (SLSJ) region of Canada [9]. DM1 is caused by an abnormal expansion of the cytosine-thymine-guanine (CTG) triplet repeat located on the *myotonic dystrophy protein kinase* (DMPK) gene [13]. DM1 is slowly progressive and multisystemic where myotonia along with muscular wasting and weakness are among the cardinal symptoms [1]. Muscle weakness has important consequences in the daily life of DM1 individuals. The decrease of muscle strength is correlated with mobility limitations, [86] and lower-limb muscle strength is an explanatory factor of disrupted participation in daily activities and social roles [159]. DM1 is classically categorized into five phenotypes based on the age of onset and the number of CTG repeats: congenital, infantile, juvenile, adult and late onset [15]. The presence and severity of signs and symptoms, as well as their progression, vary greatly not only between, but also within the different phenotypes [205]. Previous studies have also shown that the adult and late phenotypes present different profiles of upper- and lower-limb muscle impairments and should then not be pooled together to assess muscle strength [85, 97, 146]. To the best of our knowledge, these differences in phenotypes have never been examined between adult versus juvenile phenotypes. Sex is another important factor that contributes to the heterogeneity of the disease, as the disease presents itself differently in men and women [85, 97, 170]. Men tend to present more often with myotonia and severe muscle deficiencies while women tend to present more with cataracts and digestive tract dysfunctions [97].

In order to counter the impacts of DM1 on muscle deficiencies and physical limitations, the development of any intervention meant to decelerate or stop its progression, such as rehabilitation interventions, is needed. Especially given that physical activity and strength training have been shown to be safe in DM1 population [173] and that a study on DM1 lifestyle risk factors has shown that 82.3% of respondents exercised less than three times a week, while 75.9% of them wished they did more exercise [206]. Furthermore, it has been shown that starting habitual exercise can have a protective effect on muscle strength [207] and that strength training can result in maximal strength gains in DM1 [189]. To assess the effect of a given intervention on physical deficiencies progression, a thorough understanding of the evolution of the disease is essential. A first transversal study has shown that maximal muscular strength and functional capacities are decreased in DM1 compared to healthy people [158]. It has been reported in this study that people with DM1 have 48.9% of maximal muscle strength of the knee extensors compared to healthy subjects and took more time to ascend and descend stairs [158]. Another transversal study has compared muscle strength loss to the time of

duration of the disease [86] and has estimated that maximal strength loss varies between 1.2% to 3.0% a year, depending on the muscle group [86]. However, considering their transversal design, these two studies do not provide information on the actual decline of muscular and functional capacities over time. Our group recently demonstrated that, over a nine-year period, individuals with DM1 presented significant decline in: 1) maximal muscle strength (24.5% to 52.8% of depending on the muscle group evaluated) [85] 2) hand strength and dexterity [170] and 3) social participation [171]. In all of these three studies, sex and phenotype (adult vs. late onset) were important explanatory factors in the differences of observed decline [85, 170, 171]. However, from these longitudinal studies, with two-time points nine years apart, one cannot extrapolate the loss of maximal muscle strength on a shorter period. Another work from a different group studied muscle strength, gait and balance progression over a five-year period [166]. A significant decline in four muscle groups was observed after five years and was influenced by sex. However, in this study, muscle strength was measured by performing “break tests” which is known to be less reliable than “make tests” [199, 200] and results were reported in newtons without considering the lever arm length. There is a clinical need to document the progression of muscle impairment over a shorter period in order to guide clinical conduct and inform therapeutic trial design. The aim of the study was therefore to document the progression of muscle strength and functional capacity over a three-year period, in juvenile and adult DM1 population.

2.4 Methods

2.4.1 Study setting and participants

This present study is part of a larger ongoing longitudinal study that started in 2002 which has had 4 phases until now (Figure 2-1). The present study used the data collected from the phases 3 (P3) and 4 (P4) since outcome measures were exactly the same between these two phases. From the 91 participants recruited at P3, 32 volunteers agreed to undertake a muscular biopsy procedure for the purposes of a sub-study relying on fundamental analyses. The recruitment at P4 was first conducted among this group of participants since larger objectives related to muscle biopsy analyses are pursued with this study. Out of these 32 participants, 29 were still alive in 2019 and were invited to participate in P4. To counter attrition and maintain our longitudinal cohort at 32 participants, other participants were recruited from those who did not agree to a muscle biopsy but completed clinical assessment at P3 (n=59), according to the same inclusion/exclusion criteria given below. All participants were recruited from the neuromuscular clinic of the *Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) du Saguenay–Lac-St-Jean (SLSJ), site Jonquière*. The inclusion criteria were 1) to

have genetically confirmed diagnosis of the adult or juvenile phenotype of DM1, 2) to be between 18 and 70 years old and 3) be able to give informed consent. Exclusion criteria were to 1) have any other neuromuscular disease and, 2) have any contraindication to a physical evaluation. A written informed consent was obtained from all participants and the project was approved by the committee of ethics of research of the CIUSSS of Saguenay-Lac-St-Jean.

2.4.2 Procedures

Figure 2-1 : Schematic representation of the longitudinal study.

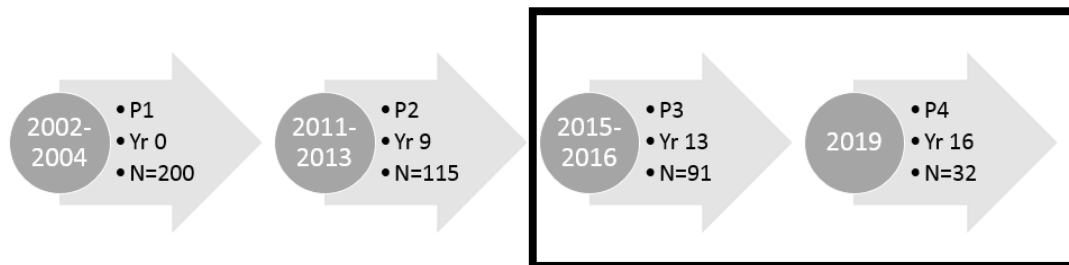


Figure 2-1 : Description of the different steps of the longitudinal study. The frame represents the phases where the data from the present study were taken. P: phase, Yr: year, N: number of participants

Sociodemographic characteristics were obtained through a general questionnaire (age, sex) or the participant's medical record (phenotype, CTG repeat length in blood). All evaluations (muscle strength assessment, functional evaluation and questionnaires) were done in 2 separate visits at both P3 and P4 to limit fatigue. Participant's anthropometric measurements were taken at P3 and P4. At P4, participants were asked if they had practiced strength training, other types of physical activity (including physically active job or regular physical activity without doing strength training) or no physical activity in the last 3 years. This question was essential to be able to take into account the interference of the practice of physical activity with the natural progression of the disease considering that some participants (n=6) have participated to a 12-week supervised strength-training program during the 3-year period carried out by our research group [189]. Only the patients that have completed the strength-training program have been classified into the strength-training category. Maximal isometric muscle strength (MIMS) was evaluated by quantified muscle testing (QMT) for the following muscle groups: prehension, lateral pinch, shoulder flexors, elbow flexors, hip flexors, hip extensors, hip abductors, knee extensors, knee flexors and ankle dorsiflexors. Functional tests were the 6-minute Walk Test (6MWT), the Timed Up and Go (TUG), the 10-meter Walk Test (10mWT) at comfortable and maximal speed and the Mini-BESTest. The questionnaires were the DM1-Activ, the Upper Extremity Functional Index (UEFI) and the Lower Extremity Functional Scale

(LEFS). All evaluations were performed by the same physical therapist (M-P R) at both P3 and P4 except for the DM1-Activ and the UEFI which were administered by a social worker at P3. All tests were chosen for their metrological properties and based on the conclusions of the Outcome measures in myotonic dystrophy (OMMYD) report [138].

2.4.2.1 Quantified muscle testing

All MIMS evaluations were done with at least two trials: if the two initial trials had more than 10% difference, another trial was made until there were two trials within 10% (to a maximum of 6 trials per muscle group to limit fatigue). All muscle groups were evaluated on both sides except if the participant had an injury preventing the use of maximal strength. MIMS contractions lasted at least 10 seconds while the evaluator gave a vigorous standardized encouragement. Prehension strength was evaluated using the Jamar hand dynamometer (JLW instruments, Chicago, USA) with the participant sitting and his elbow at 90-degree flexion, forearm in mid-pronation. Lateral pinch was evaluated in the same position as prehension with the Jamar Plus digital pinch gauge (JLW instruments, Chicago, USA). All other muscle groups were evaluated with the Medup® linear handheld electronic dynamometer (Atlas medic, Québec, Canada). Participants were positioned according to standardized procedures, developed by Hébert et al. [201], to eliminate the effect of gravity, minimize compensatory mechanisms and keep the evaluated muscles at optimal length. The lever arm was measured to report the results in newton meters.

2.4.2.2 6-minute Walk Test

Walking endurance was assessed by the 6MWT. Before the test, the participants had a mandatory 5-minute sitting rest to limit fatigue. Participants were then instructed to walk the most laps they were safely able to, in a 30-meter corridor, within 6 minutes. They were allowed to take standing or sitting rests as needed; however, the stopwatch would not be paused while they rested. For this one-trial test, participants could use their usual walking aids and were asked to wear comfortable walking shoes.

2.4.2.3 10-meter Walk Test

Comfortable and maximal walking speeds were assessed by the 10mWT. Participants were instructed to walk at a comfortable pace on a 14-meter distance. The stopwatch would be started on the 2-meter mark and stopped on the 12-meter mark. A 2-meter acceleration and deceleration zone were used to ensure the accuracy of the measurement. Participants could use their usual walking aids during the test and had to wear comfortable walking shoes. The same procedure was repeated at the participant's

maximal walking speed with the appropriate instructions. Only one trial was performed for both tests [139].

2.4.2.4 Mini-BESTest

To assess their balance, participants performed the 14 tasks following standardized instructions [208]. Each task was graded from 0 to 2 points, with a total possibility of 28 points with a higher score representing a better performance. Shoes and orthoses were allowed. For walking tasks, participants were allowed to use their walking aid, however, they would automatically lose a point in each specific task the walking aid was used.

2.4.2.5 Timed Up and Go

The TUG is a test that provides information about balance, gait speed and functional mobility [209]. The TUG was done with 3 trials where the participants had to get up from a chair, walk 3 meters and come back to sit on the chair. Participants were allowed to use their usual walking aid for these tests.

2.4.2.6 Questionnaires

The participants answered all questionnaires with an evaluator who read the questions and provided clarifications if needed. The DM1-Activ is a 20-item questionnaire designed to evaluate activities and participation in individuals with DM1. Its maximal score is of 40 points, where a lower score represents a bigger impact of the disease [210]. The UEFI and the LEFS are both 20-item questionnaires designed to evaluate disabilities of the upper and lower limbs, respectively. Their maximal score is of 80 points each, where a lower score represents more severe disabilities.

2.4.3 Data analysis

The participant's age was described as mean, minimum, maximum, and standard deviation at P3 and P4. Other participants' characteristics (phenotype, sex, type of physical activity and the number of CTG repetitions at P3) were described as the frequencies and the percentage. All evaluation results are presented as the means with the standard deviation. The results of QMT for each muscle group were calculated from the average of the two closest trials on each side, meaning that the result is an average of 4 measurements. The TUG results were calculated from an average of the 3 trials. A linear mixed model was used to compare measures for all tests and questionnaires between the baseline (P3) and follow-up (P4) for the whole group of participants and for subgroups of participants separated by sex, phenotype and type of physical activity practiced during the 3-year period between the

evaluations (strength training, physical activity and sedentary). The same linear mixed model was used to determine the within and between participant interactions where the within interaction represents time and the between interaction represents the different subgroups. A significant within participant interaction indicates that the subgroups progressed at a different rate during the 3 years of the study. A significant between participant interaction means that the subgroup averages were different. A significant within participant interaction with the absence of a between participant interaction therefore means the slope of progression between the groups are different but the subgroup averages are not different. Then, significant within and between interactions for the same variable do not allow to discriminate if the effect observed is a true difference in progression or solely a difference between the subgroups. To further the analysis, the baseline results at P3 were compared between subgroups. These results were expressed as the percentage of the means at P3 for one subgroup compared to another. The Mann-Whitney U test for non-parametric unmatched data was used to assess the statistical difference between subgroups at P3. In every analysis, a p-value of <0.05 was considered significant.

Due to a delay in material acquisition, twelve participants did not complete one item of the mini-BESTest (item 8) at P3. Some data were also missing for an item in the UEFI at P3. In these situations, the P4 score was used to impute the missing data in order to minimize the influence on the results. All data were analyzed using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23 (IBM, North Castle, USA).

2.5 Results

2.5.1 Demographics

Of the 91 participants of P3, it was aimed to recruit the 32 who volunteered for the muscle biopsy. From them, 3 participants died, 7 participants did not have juvenile or adult phenotypes and 3 refused to participate in P4 for personal reasons. To counteract attrition at P4, 4 people from those who completed the clinical assessment only at P3 ($n=59$) were recruited, for a total of 23 participants (Figure 2-2). Patient's characteristics are given at Table 2-1.

Figure 2-2 : Recruitment flow chart.

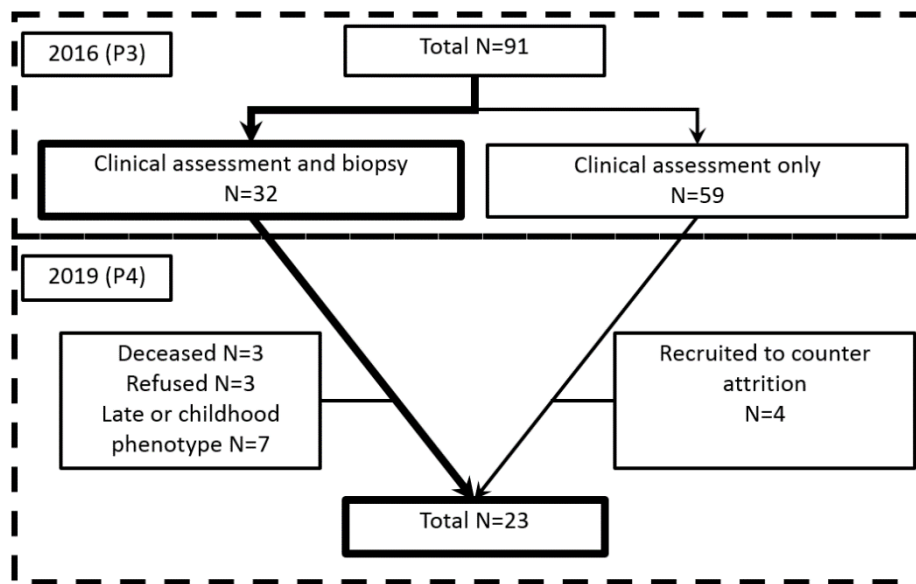


Figure 2-2 : Flow chart for the recruitment of the present study

Table 2-1 : Patient's characteristics

	P3	P4
Age, years, mean (SD)	45.3 (11.8)	48.6 (11.8)
[min-max]	[24-62]	[27-65]
Sex		
Women, n (%)	13 (56.5)	
P3 Age, average (SD) [min-max]	45 (12) [24-60]	
Men, n (%)	10 (43.5)	
P3 Age, average (SD) [min-max]	46 (12) [29-62]	
Phenotype		
Juvenile, n (%)	12 (52)	
P3 Age, average (SD) [min-max]	41 (11) [24-57]	
[n women, n men]	[9, 3]	
Adult, n (%)	11 (48)	
P3 Age, average (SD) [min-max]	50 (10) [29-62]	
[n women, n men]	[4, 7]	
Type of physical activity		
Strength training, n (%)	6 (26)	
P3 Age, average (SD) [min-max]	43 (11) [29-58]	
[n women, n men]	[0, 6]	
[n juvenile, n adult]	[2, 4]	
Physical activity, n (%)	10 (44)	
P3 Age, average (SD) [min-max]	42 (13) [24-62]	
[n women, n men]	[8, 2]	
[n juvenile, n adult]	[7, 3]	
Sedentary, n (%)	7 (30)	
P3 Age, average (SD) [min-max]	52 (8) [36-60]	
[n women, n men]	[5, 2]	
[n juvenile, n adult]	[3, 4]	
CTG repetitions		
0-599, n (%)	9 (39)	
Age, average (SD) [min-max]	48 (11) [32-62]	
[n women, n men]	[4, 5]	
[n juvenile, n adult]	[2, 7]	
600-899, n (%)	9 (39)	
Age, average (SD) [min-max]	42 (14) [24-60]	
[n women, n men]	[6, 3]	
[n juvenile, n adult]	[6, 3]	
>900, n (%)	5 (21)	
Age, average (SD) [min-max]	46 (8) [32-54]	
[n women, n men]	[3, 2]	
[n juvenile, n adult]	[4, 1]	

Table 2-1 legend : n = number, SD = standard deviation

2.5.2 Functional Assessment and Questionnaires

All results from the functional assessments and questionnaires can be found in Table 2-2. For the whole group, there was a significant decrease in the score of the Mini-BESTest and the LEFS over the 3-year period. These significant differences were only present in the subgroup of men. The 6MWT, Mini-BESTest and LEFS scores decreased significantly in the adult phenotype subgroup. In the juvenile phenotype subgroup, only the LEFS score has decreased significantly. The LEFS score was the only significantly decreased score for the strength training subgroup. In the sedentary subgroup, participants significantly decreased in their Mini-BESTest and LEFS scores, but they also presented a significant decrease in the 6MWT and TUG tests. In the subgroup analysis, significant within interactions without significant between interactions were only observed for LEFS (sex, phenotype, strength training vs. physical activity and physical activity vs. sedentary subgroups) and Mini-BESTest scores (phenotype and strength training vs. physical activity subgroups).

2.5.3 Maximal Muscle Strength

Maximal muscle strength results can be found in Table 2-3. For the whole group, there was a significant decrease in prehension, lateral pinch, hip abduction, knee extension and ankle dorsiflexion. In the women subgroup, there was a significant decline in two muscle groups while for men, the decline was significant in seven muscle groups. In the adult phenotype subgroup, there was a significant decline for five muscle groups while for the juvenile phenotype subgroup three muscle groups had decreased significantly. In the strength training group, there was a significant decline in four muscle groups, the physical activity group had a significant decline in four different muscle groups and the sedentary group had no significant MIMS decline. The strength training subgroup had more significant loss in upper limb muscle groups (three out of four) while the physical activity subgroup had more significant losses in the lower limb (three out of four). In the subgroup analysis, significant within interactions without significant between interactions were observed for prehension, hip abduction, knee extension and ankle dorsiflexion for phenotype and physical activity vs. sedentary subgroups, and lateral pinch for all subgroups except strength training vs. sedentary.

Table 2-2 : Functional assessment and questionnaires.

Functional tests and questionnaires Mean (95% IC)								
	6MWT (m)	TUG (s)	10mWT comfortable speed (m/s)	10mWT maximum speed (m/s)	Mini-BESTest	DM1-Activ	UEFI	LEFS
Total (n=19-23)								
P3	415.4 (351.5, 479.3)	9.8 (7.5, 12.0)	1.05 (0.91, 1.19)	1.46 (1.25, 1.67)	19.0 (15.6, 22.4)	30.5 (27.6, 33.4)	66.3 (62.0, 70.5)	59.8 (52.5, 67.0)
P4	403.2 (338.2, 468.1)	10.5 (8.2, 12.8)	1.04 (0.90, 1.18)	1.40 (1.19, 1.61)	17.5 (14.1, 20.9)	30.3 (27.5, 33.2)	66.0 (61.8, 70.3)	53.3 (46.1, 60.6)
Δ	-12.2 (-45.0, 20.6)	0.7 (-0.5, 1.9)	-0.01 (-0.10, 0.08)	-0.06 (-0.18, 0.06)	-1.5 (-2.6, -0.4)	-0.2 (-2.0, 1.6)	-0.2 (-4.0, 3.6)	-6.4 (-10.5, -2.3)
% loss	-2.9	7.2	-1.2	-4.2	-7.9	-0.6	-0.3	-10.8
<i>p</i> value	0.443	0.241	0.779	0.302	0.012*	0.842	0.907	0.004*
Sex								
Women (n=9-13)								
P3	347.5 (271.7, 423.4)	11.1 (8.2, 14.0)	0.93 (0.76, 1.10)	1.24 (0.99, 1.50)	15.8 (11.4, 20.1)	29.0 (25.2, 32.8)	64.2 (58.5, 69.8)	53.8 (44.4, 63.2)
P4	366.6 (287.7, 445.4)	12.3 (9.2, 15.3)	0.92 (0.74, 1.09)	1.27 (1.01, 1.53)	15.0 (10.6, 19.4)	28.8 (25.1, 32.6)	64.7 (59.1, 70.3)	50.5 (41.2, 59.9)
Δ	19.1 (-25.7, 63.8)	1.2 (-0.6, 2.9)	-0.01 (-0.14, 0.11)	0.03 (-0.13, 0.18)	-0.8 (-2.4, 0.8)	-0.2 (-2.6, 2.3)	0.5 (-4.6, 5.7)	-3.2 (-8.4, 1.9)
% loss	5.5	10.4	-1.5	2.2	-5.0	-0.5	0.8	-6.0
<i>p</i> value	0.381	0.175	0.814	0.720	0.311	0.897	0.831	0.207
Men (n=10)								
P3	503.6 (417.2, 590.1)	8.1 (4.7, 11.4)	1.21 (1.01, 1.40)	1.75 (1.46, 2.04)	23.2 (18.2, 28.2)	32.5 (28.2, 36.8)	69.0 (62.6, 75.4)	67.6 (56.9, 78.3)
P4	461.2 (374.8, 547.7)	8.3 (5.0, 11.7)	1.20 (1.00, 1.39)	1.58 (1.29, 1.87)	20.9 (15.9, 25.9)	32.3 (28.0, 36.6)	67.8 (61.4, 74.2)	57.0 (46.3, 67.7)
Δ	-42.4 (-85.4, 0.6)	0.3 (-1.5, 2.0)	-0.01 (-0.15, 0.13)	-0.17 (-0.34, 0.00)	-2.3 (-4.0, -0.6)	-0.2 (-3.0, 2.6)	-1.2 (-7.1, 4.7)	-10.6 (-16.5, -4.7)
% loss	-8.4	3.5	-0.8	-9.7	-9.9	-0.6	-1.7	-15.7
<i>p</i> value	0.053	0.735	0.878	0.052	0.009*	0.883	0.677	0.001*
Phenotype								
Juvenile (n=9-12)								
P3	385.8 (296.7, 474.9)	9.8 (6.7, 13.0)	1.01 (0.81, 1.21)	1.42 (1.12, 1.72)	18.1 (13.1, 23.1)	30.4 (26.3, 34.5)	66.3 (60.3, 72.2)	58.9 (48.6, 69.2)

P4	413.1 (322.4, 503.8)	9.5 (6.2, 12.7)	1.03 (0.83, 1.23)	1.39 (1.09, 1.69)	17.5 (12.5, 22.5)	30.1 (26.0, 34.2)	67.0 (61.0, 73.0)	52.7 (42.4, 63.0)
Δ	27.3 (-12.6, 67.2)	-0.4 (-2.1, 1.4)	0.03 (-0.10, 0.15)	-0.03 (-0.20, 0.14)	-0.6 (-2.2, 1.1)	-0.3 (-2.9, 2.2)	0.7 (-4.6, 6.1)	-6.2 (-12.1, -0.4)
% loss	7.1	-3.7	2.5	-2.2	-3.2	-1.1	1.1	-10.6
<i>p</i> value	0.167	0.668	0.683	0.708	0.472	0.787	0.775	0.037*
Adult (10-11)								
P3	447.6 (354.6, 540.7)	9.7 (6.4, 13.0)	1.09 (0.89, 1.30)	1.51 (1.20, 1.82)	20.0 (14.8, 25.2)	30.6 (26.4, 34.9)	66.3 (60.0, 72.5)	60.7 (50.0, 71.5)
P4	396.3 (302.7, 489.8)	11.3 (8.0, 14.6)	1.04 (0.84, 1.25)	1.42 (1.11, 1.73)	17.6 (12.4, 22.8)	30.6 (26.4, 34.9)	65.0 (58.8, 71.2)	54.1 (43.3, 64.9)
Δ	-51.4 (-89.4, -13.4)	1.6 (0.0, 3.2)	-0.05 (-0.18, 0.08)	-0.09 (-0.26, 0.08)	-2.4 (-3.9, -0.8)	0.0 (-2.6, 2.6)	-1.3 (-6.9, 4.3)	-6.6 (-12.7, -0.5)
% loss	-11.5	16.4	-4.6	-6.0	-11.8	0.0	-1.9	-10.9
<i>p</i> value	0.011*	0.051	0.420	0.286	0.005*	1.000	0.643	0.034*
Physical activity type								
Strength training (n=6)								
P3	523.0 (410.3, 635.7)	7.7 (3.6, 11.8)	1.26 (1.01, 1.51)	1.86 (1.51, 2.21)	24.2 (18.0, 30.3)	33.5 (28.3, 38.7)	70.0 (61.9, 78.1)	71.0 (58.2, 83.8)
P4	515.4 (402.7, 628.1)	7.7 (3.5, 11.8)	1.29 (1.04, 1.54)	1.84 (1.49, 2.19)	22.5 (16.3, 28.7)	34.2 (28.9, 39.4)	69.5 (61.4, 77.6)	62.2 (49.4, 75.0)
Δ	-7.6 (-55.3, 40.1)	-0.1 (-2.1, 2.0)	0.02 (-0.14, 0.19)	-0.02 (-0.26, 0.21)	-1.7 (-3.8, 0.5)	0.7 (-2.9, 4.2)	-0.5 (-8.4, 7.4)	-8.8 (-16.3, -1.4)
% loss	-1.5	-0.9	1.9	-1.2	-6.9	2.0	-0.7	-12.4
<i>p</i> value	0.740	0.945	0.770	0.841	0.121	0.697	0.896	0.023*
Physical activity (n=9-10)								
P3	412.3 (325.0, 499.6)	9.0 (5.8, 12.2)	1.04 (0.84, 1.23)	1.41 (1.14, 1.69)	19.8 (15.0, 24.6)	31.1 (27.0, 35.2)	67.2 (60.9, 73.5)	59.4 (49.5, 69.3)
P4	425.8 (337.9, 513.7)	9.1 (5.9, 12.3)	1.06 (0.87, 1.26)	1.39 (1.12, 1.67)	19.2 (14.4, 24.0)	31.7 (27.6, 35.8)	67.7 (61.4, 74.0)	57.9 (48.0, 67.8)
Δ	13.4 (-25.4, 52.3)	0.1 (-1.6, 1.8)	0.03 (-0.10, 0.16)	-0.02 (-0.20, 0.16)	-0.6 (-2.3, 1.2)	0.6 (-2.1, 3.3)	0.5 (-5.6, 6.6)	-1.5 (-7.3, 4.3)
% loss	2.6	1.6	2.6	-1.4	-2.9	1.9	0.7	-2.5
<i>p</i> value	0.472	0.881	0.668	0.815	0.495	0.651	0.866	0.594
Sedentary (n=4-7)								
P3	327.6 (223.2, 431.9)	12.7 (8.9, 16.5)	0.89 (0.66, 1.12)	1.19 (0.87, 1.52)	13.4 (7.7, 19.1)	27.1 (22.3, 32.0)	61.7 (54.2, 69.2)	50.7 (38.9, 62.6)

P4	240.0 (130.6, 349.3)	15.5 (11.5, 19.4)	0.77 (0.53, 1.01)	1.02 (0.69, 1.36)	10.7 (5.0, 16.5)	25.1 (20.3, 30.0)	60.7 (53.2, 68.2)	39.3 (27.4, 51.1)
Δ	-87.6 (-145.3, -29.9)	2.8 (0.6, 5.0)	-0.12 (-0.28, 0.05)	-0.17 (-0.40, 0.06)	-2.7 (-4.8, -0.6)	-2.0 (-5.3, 1.3)	-1.0 (-8.3, 6.3)	-11.4 (-18.3, -4.5)
% loss	-26.7	22.1	-13.1	-14.1	-20.1	-7.4	-1.6	-22.5
<i>p</i> value	<i>0.005*</i>	<i>0.017*</i>	0.161	0.143	<i>0.017*</i>	0.215	0.777	<i>0.003*</i>
Comparison of subgroup effects (<i>p</i> value)								
Sex								
Within-participants	0.438	0.232	0.786	0.231	<i>0.011*</i>	0.844	0.863	<i>0.001*</i>
Between-participants	<i>0.031*</i>	0.110	<i>0.031*</i>	<i>0.036*</i>	<i>0.046*</i>	0.203	0.289	0.141
Phenotype								
Within-participants	0.368	0.291	0.774	0.309	<i>0.013*</i>	0.852	0.890	<i>0.005*</i>
Between-participants	0.717	0.699	0.725	0.763	0.769	0.889	0.797	0.818
Physical activity type								
Within-participants	0.056	0.100	0.618	0.251	<i>0.008*</i>	0.784	0.867	<i>0.001*</i>
Between-participants	0.152	0.587	0.136	<i>0.041*</i>	0.313	0.432	0.609	0.304
Strength training vs. physical activity								
Between-participants	<i>0.004*</i>	<i>0.025*</i>	<i>0.010*</i>	<i>0.003*</i>	<i>0.010*</i>	<i>0.029*</i>	0.089	<i>0.015*</i>
Strength training vs. sedentary								
Between-participants	<i>0.049*</i>	<i>0.043*</i>	0.128	0.151	<i>0.048*</i>	0.084	0.156	0.071
Physical activity vs. sedentary								

Table 2-2 legend: Mean and 95% confidence interval (95% IC) are estimates given by the mixed linear model analysis *n* = number of participants. The number of participants was not always the same in each test as some participants were unable to complete every test, therefore the *n* is presented with an interval (min-max)
 $\Delta = P4 - P3$ estimate given by the mixed linear model

% loss: $(\Delta/P3) \cdot 100$

Significant decline (in italics with a star *) between baseline and follow-up using the mixed linear model ($p < 0.05$)

Physical activity included participants who did cardiorespiratory and muscular endurance training

Within and between interactions were analyzed with mixed linear model. Significant results ($p < 0.05$) are in italics with a star *

All IC 95% and *p*-values for subgroup analysis were adjusted for multiple comparisons with Bonferroni method by the mixed linear model.

Table 2-3 : Maximal muscle strength

Muscular strength Mean (95% IC)										
	Prehension (kg)	Lateral pinch (kg)	Shoulder flex. (Nm)	Elbow flex. (Nm)	Hip flex. (Nm)	Hip ext. (Nm)	Hip ABD (Nm)	Knee ext. (Nm)	Knee flex. (Nm)	Ankle DF (Nm)
Total (n=21-23)										
P3	14.1 (11.0, 17.1)	3.7 (3.0, 4.3)	40.4 (30.9, 50.0)	26.6 (20.5, 32.7)	61.0 (48.7, 73.4)	142.7 (117.5, 167.9)	84.9 (70.1, 99.7)	71.0 (52.5, 89.4)	48.7 (38.2, 59.3)	12.8 (9.9, 15.7)
P4	11.6 (8.5, 14.7)	2.5 (1.9, 3.2)	37.1 (27.6, 46.6)	25.1 (19.0, 31.3)	60.7 (48.3, 73.1)	142.8 (117.4, 168.2)	70.1 (55.3, 84.9)	65.0 (46.5, 83.4)	51.6 (41.1, 62.2)	11.7 (8.8, 14.6)
Δ	-2.4 (-4.0, -0.9)	-1.1 (-1.6, -0.6)	-3.4 (-7.4, 0.6)	-1.5 (-3.6, 0.6)	-0.3 (-5.6, 5.0)	0.1 (-12.3, 12.5)	-14.8 (-22.0, -7.6)	-6.0 (-9.9, -2.1)	2.9 (-1.8, 7.6)	-1.1 (-2.0, -0.2)
% loss	-17.4	-30.6	-8.3	-5.6	-0.4	0.1	-17.4	-8.5	6.0	-8.4
p value	0.004*	<0.001*	0.096	0.162	0.916	0.989	<0.001*	0.004*	0.210	0.020*
Sex										
Women (n=12-13)										
P3	10.8 (7.1, 14.6)	3.3 (2.4, 4.1)	25.4 (16.6, 34.2)	19.0 (12.1, 25.9)	45.3 (32.6, 57.9)	109.7 (82.8, 136.7)	65.2 (50.1, 80.3)	44.0 (26.4, 61.6)	33.3 (23.0, 43.6)	9.0 (6.0, 12.1)
P4	9.4 (5.6, 13.1)	2.2 (1.3, 3.0)	24.4 (15.6, 33.2)	19.0 (12.1, 25.9)	43.8 (31.0, 56.5)	114.5 (87.3, 141.8)	51.2 (36.1, 66.3)	39.4 (21.8, 57.0)	38.0 (27.7, 48.3)	8.3 (5.2, 11.4)
Δ	-1.4 (-3.4, 0.6)	-1.1 (-1.8, -0.4)	-1.0 (-6.2, 4.2)	0.0 (-2.7, 2.7)	-1.5 (-8.8, 5.9)	4.8 (-11.8, 21.4)	-14.0 (-23.7, -4.3)	-4.6 (-9.8, 0.7)	4.7 (-1.6, 10.9)	-0.7 (-1.9, -1.9)
% loss	-13.2	-33.6	-3.9	0.1	-3.3	4.4	-21.5	-10.4	14.0	-8.2
p value	0.155	0.005*	0.700	0.992	0.679	0.552	0.007*	0.083	0.136	0.210
Men (n=9-10)										
P3	18.3 (14.0, 22.5)	4.2 (3.2, 5.1)	60.0 (50.0, 70.0)	36.5 (28.7, 44.4)	81.5 (67.1, 95.9)	185.6 (154.9, 216.3)	110.5 (93.3, 127.7)	106.0 (85.9, 126.1)	68.8 (57.0, 80.5)	17.7 (14.2, 21.2)
P4	14.5	3.0	53.6	33.1	82.5	178.7	95.3	98.1	69.4	16.2

	(10.2, 18.8)	(2.1, 4.0)	(43.6, 63.6)	(25.3, 41.0)	(68.1, 96.9)	(147.6, 209.9)	(77.8, 112.8)	(78.1, 118.2)	(57.6, 81.1)	(12.6, 19.7)
Δ	-3.8 (-6.1, -1.5)	-1.2 (-2.0, -0.3)	-6.4 (-12.4, -0.5)	-3.4 (-6.5, -0.3)	1.0 (-7.1, 9.1)	-6.9 (-26.0, 12.3)	-15.2 (-26.8, -3.6)	-7.9 (-13.8, -1.9)	0.6 (-6.5, 7.7)	-1.5 (-2.9, -0.1)
% loss	-20.6	-27.4	-10.7	-9.4	1.2	-3.7	-13.8	-7.4	0.9	-8.6
<i>p</i> value	0.003*	0.008*	0.035*	0.031*	0.799	0.461	0.013*	0.012*	0.859	0.032*
Phenotype										
Juvenile (n=11-12)										
P3	12.7 (8.3, 17.0)	3.4 (2.5, 4.3)	34.3 (21.3, 47.3)	24.0 (15.4, 32.6)	55.3 (38.0, 72.6)	128.8 (93.9, 163.8)	78.7 (58.0, 99.4)	60.0 (34.8, 85.3)	41.4 (27.0, 55.9)	11.4 (7.4, 15.5)
P4	11.3 (7.0, 15.6)	2.4 (1.5, 3.3)	32.3 (19.2, 45.3)	23.9 (15.3, 32.5)	58.4 (41.0, 75.9)	142.9 (107.8, 178.1)	64.9 (44.3, 85.6)	54.3 (29.0, 79.5)	47.3 (32.9, 61.7)	10.7 (6.7, 14.7)
Δ	-1.3 (-3.4, 0.8)	-1.0 (-1.8, -0.3)	-2.0 (-7.6, 3.6)	-0.1 (-3.0, 2.8)	3.2 (-4.2, 10.5)	14.1 (-0.8, 29.0)	-13.8 (-23.8, -3.7)	-5.8 (-11.3, -0.2)	5.9 (-0.5, 12.2)	-0.7 (-2.0, 0.5)
% loss	-10.6	-30.4	-5.9	-0.4	5.7	10.9	-17.5	-9.6	14.2	-6.5
<i>p</i> value	0.196	0.008*	0.461	0.950	0.383	0.063	0.010*	0.041*	0.067	0.230
Adult (n=10-11)										
P3	15.6 (11.1, 20.1)	3.9 (3.0, 4.8)	47.1 (33.5, 60.8)	29.5 (20.5, 38.5)	67.3 (49.2, 85.4)	157.9 (121.4, 194.4)	91.7 (70.1, 113.2)	82.9 (56.5, 109.3)	56.7 (41.6, 71.8)	14.3 (10.1, 18.5)
P4	11.9 (7.4, 16.4)	2.7 (1.8, 3.6)	42.4 (28.7, 56.0)	26.5 (17.5, 35.5)	63.5 (45.4, 81.6)	142.9 (106.2, 179.6)	75.7 (53.9, 97.5)	76.6 (50.2, 103.0)	56.4 (41.3, 71.5)	12.8 (8.6, 17.0)
Δ	-3.6 (-5.8, -1.5)	-1.2 (-2.0, -0.4)	-4.8 (-10.7, 1.1)	-3.0 (-6.0, 0.0)	-3.7 (-11.1, 3.6)	-15.0 (-30.7, 0.6)	-16.0 (-26.9, -5.0)	-6.2 (-12.0, -0.5)	-0.3 (-6.9, 6.3)	-1.4 (-2.7, -0.1)
% loss	-23.4	-30.7	-10.2	-10.1	-5.6	-9.5	-17.4	-7.5	-0.6	-10.1
<i>p</i> value	0.002*	0.004*	0.104	0.050	0.303	0.059	0.007*	0.035*	0.917	0.032*
Physical activity type										
Strength training (n=6)										
P3	21.4 (16.2, 26.7)	4.9 (3.7, 6.0)	75.7 (67.8, 83.7)	43.7 (34.7, 52.8)	96.8 (81.0, 112.5)	219.9 (189.2, 250.5)	132.6 (116.1, 149.2)	125.1 (104.3, 146.0)	81.3 (68.6, 93.9)	20.7 (16.4, 24.9)

P4	17.1 (11.9, 22.3)	3.4 (2.2, 4.5)	67.8 (59.9, 75.8)	40.6 (31.5, 49.6)	98.4 (82.7, 114.2)	219.0 (187.0, 251.0)	116.8 (100.2, 133.3)	123.1 (102.2, 143.9)	83.3 (70.7, 96.0)	19.1 (14.8, 23.4)
Δ	-4.3 (-7.4, -1.3)	-1.5 (-2.6, -0.5)	-7.9 (-15.6, -0.1)	-3.2 (-7.5, 1.1)	1.7 (-8.3, 11.7)	-0.9 (-27.2, 25.4)	-15.8 (-30.4, -1.2)	-2.1 (-9.8, 5.7)	2.1 (-5.5, 9.6)	-1.6 (-3.4, 0.2)
% loss	-20.2	-31.3	-10.4	-7.3	1.7	-0.4	-11.9	-1.7	2.5	-7.7
<i>p</i> value	0.007*	0.006*	0.046*	0.137	0.731	0.945	0.035*	0.583	0.575	0.084
Physical activity (n= 9-10)										
P3	12.2 (8.1, 16.2)	3.7 (2.8, 4.6)	29.9 (23.8, 36.1)	21.0 (13.9, 28.0)	48.9 (36.7, 61.1)	114.9 (91.2, 138.7)	70.0 (57.2, 82.9)	62.3 (46.1, 78.5)	35.5 (25.7, 45.3)	10.4 (7.1, 13.7)
P4	10.7 (6.7, 14.8)	2.4 (1.6, 3.3)	26.5 (20.4, 32.7)	20.0 (13.0, 27.0)	52.1 (39.7, 64.5)	119.5 (95.2, 143.8)	54.7 (41.9, 67.5)	54.4 (38.2, 70.5)	45.1 (35.3, 54.9)	9.6 (6.3, 12.9)
Δ	-1.5 (-3.8, 0.9)	-1.2 (-2.0, -0.4)	-3.4 (-9.4, 2.6)	-1.0 (-4.3, 2.4)	3.2 (-5.0, 11.3)	4.6 (-15.1, 24.3)	-15.4 (-26.7, -4.1)	-7.9 (-13.9, -1.9)	9.6 (3.8, 15.4)	-0.8 (-2.2, 0.6)
% loss	-12.0	-33.6	-11.4	-2.4	6.5	4.0	-21.9	-12.7	27.0	-7.9
<i>p</i> value	0.211	0.004*	0.250	0.552	0.425	0.631	0.010*	0.012*	0.003*	0.239
Sedentary (n=6-7)										
P3	10.4 (5.6, 15.3)	2.6 (1.5, 3.7)	25.2 (17.8, 32.5)	20.0 (11.6, 28.4)	47.6 (33.1, 62.2)	116.3 (87.9, 144.7)	65.2 (49.9, 80.5)	36.9 (17.6, 56.2)	39.8 (28.1, 51.5)	9.4 (5.5, 13.4)
P4	8.2 (3.4, 13.0)	2.0 (0.9, 3.1)	25.8 (18.4, 33.1)	19.2 (10.8, 27.6)	41.1 (26.5, 55.7)	110.0 (81.6, 138.4)	51.8 (35.8, 67.8)	30.3 (11.0, 49.6)	33.9 (22.2, 45.6)	8.4 (4.5, 12.4)
Δ	-2.2 (-5.0, 0.6)	-0.6 (-1.6, 0.4)	0.6 (-6.6, 7.8)	-0.8 (-4.7, 3.2)	-6.5 (-15.8, 2.7)	-6.3 (-28.9, 16.3)	-13.4 (-27.8, 0.9)	-6.6 (-13.8, 0.6)	-5.9 (-12.9, 1.0)	-1.0 (-2.7, 0.7)
% loss	-21.4	-23.2	2.4	-3.8	-13.7	-5.4	-20.6	-17.9	-14.9	-10.7
<i>p</i> value	0.114	0.206	0.862	0.693	0.156	0.564	0.065	0.069	0.091	0.228
Comparison of subgroup effects (<i>p</i> value)										
Sex										
Within-participants	0.002*	<0.001*	0.065	0.099	0.928	0.865	0.001*	0.004*	0.260	0.017*

Between-participants	<i>0.028*</i>	0.119	<i><0.001*</i>	<i>0.004*</i>	<i><0.001*</i>	<i>0.001*</i>	<i><0.001*</i>	<i><0.001*</i>	<i><0.001*</i>	<i>0.001*</i>
Phenotype										
Within-participants	<i>0.003*</i>	<i><0.001*</i>	0.095	0.137	0.907	0.931	<i><0.001*</i>	<i>0.005*</i>	0.222	<i>0.020*</i>
Between-participants	0.556	0.509	0.211	0.497	0.480	0.551	0.408	0.211	0.229	0.377
Physical activity type										
Within-participants	<i>0.002*</i>	<i><0.001*</i>	0.081	0.143	0.825	0.893	<i>0.001*</i>	<i>0.010*</i>	0.323	<i>0.022*</i>
Between-participants Strength training vs. physical activity	<i>0.019*</i>	0.110	<i><0.001*</i>	<i>0.001*</i>	<i><0.001*</i>	<i><0.001*</i>	<i><0.001*</i>	<i><0.001*</i>	<i><0.001*</i>	<i>0.001*</i>
Between-participants Strength training vs. sedentary	<i>0.007*</i>	<i>0.014*</i>	<i><0.001*</i>	<i>0.001*</i>	<i><0.001*</i>	<i><0.001*</i>	<i><0.001*</i>	<i><0.001*</i>	<i><0.001*</i>	<i>0.001*</i>
Between-participants Physical activity vs. sedentary	0.474	0.218	0.514	0.868	0.491	0.808	0.667	0.051	0.633	0.665

Table 2-3 legend:

Mean and 95% confidence interval (95% IC) are estimates given by the mixed linear model analysis

Flex = flexion, ext = extension, ABD = abduction, DF = dorsiflexion

n = number of participants. The number of participants was not always the same in each test as some participants were unable to complete every test, therefore the n is presented with an interval (min-max)

$\Delta = P4 - P3$ estimate given by the mixed linear model

% loss: $(\Delta/P3) \cdot 100$

Significant decline (in italics with a star *) between baseline and follow-up using the mixed linear model ($p < 0.05$)

Physical activity included participants who did cardiorespiratory and muscular endurance training

Within and between interactions were analyzed with mixed linear model. Significant results ($p < 0.05$) are in italics with a star *

All IC 95% and p-values for subgroup analysis were adjusted for multiple comparisons with Bonferroni method by the mixed linear model.

Table 2-4 : Baseline (P3) subgroup comparisons for functional assessment and questionnaires.

Functional tests and questionnaires								
	6MWT	TUG	10mWT comfortable speed	10mWT maximum speed	Mini-BESTest	DM1-Activ	UEFI	LEFS
Women vs. men								
% (W/M)	69.0	137.8	77.1	71.1	68.0	89.2	93.0	79.5
<i>p</i> value	<i>0.013*</i>	0.121	<i>0.016*</i>	<i>0.008*</i>	<i>0.027*</i>	0.250	0.162	<i>0.047*</i>
Juvenile vs. adult								
% (J/A)	86.2	101.4	92.2	94.0	90.4	99.3	100.0	97.0
<i>p</i> value	0.325	0.580	0.325	0.805	0.710	0.853	1.000	0.666
Physical activity vs. strength training								
% (PA/ST)	78.8	116.2	82.1	75.9	81.9	92.8	96.0	83.7
<i>p</i> value	0.083	0.448	0.065	<i>0.023*</i>	0.228	0.548	0.550	0.091
Sedentary vs. strength training								
% (S/ST)	62.6	164.1	70.4	64.1	55.6	81.0	88.2	71.4
<i>p</i> value	<i>0.015*</i>	<i>0.046*</i>	<i>0.032*</i>	<i>0.010*</i>	<i>0.010*</i>	0.115	0.115	<i>0.032*</i>
Sedentary vs. physical activity								
% (S/PA)	79.4	141.3	85.7	84.5	67.8	87.3	91.8	85.4
<i>p</i> value	0.329	0.172	0.435	0.435	0.129	0.187	0.353	0.283

Table 2-4 legend:

W= women, M = men, J =juvenile, A = adult, PA = physical activity, ST = strength training, S = sedentary

Results are presented as a percentage of one subgroup compared to another at P3 as presented in the table

Significant difference (in italics with a star *) between subgroups is obtained using the Mann-Whitney U test for non-parametric unmatched data.

Table 2-5 : Baseline (P3) subgroup comparisons for maximal muscle strength

Muscular strength										
	Prehension	Lateral pinch	Shoulder flex.	Elbow flex.	Hip flex.	Hip ext.	Hip ABD	Knee ext.	Knee flex.	Ankle DF
Women vs. men										
% (W/M)	59.2	77.8	42.3	52.0	55.5	59.1	59.0	41.5	48.4	51.2
<i>p</i> value	<i>0.047*</i>	0.182	<i>0.001*</i>	<i>0.026*</i>	<i>0.002*</i>	<i>0.001*</i>	<i>0.005*</i>	<i><0.001*</i>	<i>0.001*</i>	<i>0.002*</i>
Juvenile vs. adult										
% (J/A)	81.3	88.0	72.7	81.2	82.2	81.6	85.9	72.5	73.0	80.0
<i>p</i> value	0.538	0.518	0.295	0.758	0.538	0.389	0.667	0.295	0.218	0.622
Physical activity vs. strength training										
% (PA/ST)	56.8	75.2	39.5	47.9	50.6	52.3	52.8	49.8	43.6	50.4
<i>p</i> value	0.129	0.278	<i>0.001*</i>	<i>0.030*</i>	<i>0.005*</i>	<i>0.003*</i>	<i>0.002*</i>	<i>0.003*</i>	<i>0.001*</i>	<i>0.013*</i>
Sedentary vs. strength training										
% (S/ST)	48.6	52.9	33.3	45.7	49.2	52.9	49.2	29.5	49.0	45.7
<i>p</i> value	0.116	<i>0.045*</i>	<i>0.003*</i>	<i>0.046*</i>	<i>0.010*</i>	<i>0.010*</i>	<i>0.004*</i>	<i>0.003*</i>	<i>0.007*</i>	<i>0.015*</i>
Sedentary vs. physical activity										
% (S/PA)	85.6	70.4	84.1	95.4	97.3	101.2	93.1	59.2	112.2	90.6
<i>p</i> value	0.495	0.171	0.380	0.922	0.845	0.922	0.696	<i>0.032*</i>	0.845	0.626

Table 2-5 legend:

Flex = flexion, ext = extension, ABD = abduction, DF = dorsiflexion, W= women, M = men, J =juvenile, A = adult, PA = physical activity, ST = strength training, S = sedentary

Results are presented as a percentage of one subgroup compared to another at P3 as presented in the table.

Significant difference (in italics with a star *) between subgroups is obtained using the Mann-Whitney U test for non-parametric unmatched data.

2.5.4 Baseline Comparisons

Results for baseline comparisons can be found in Table 2-4 for functional assessments and questionnaires and in Table 2-5 for maximal muscle strength. At P3, men performed significantly better than women for almost every evaluation except the TUG, DM1-Activ, UEFI and lateral pinch. The juvenile and adult phenotypes had no significant differences at baseline. Physical activity and strength training were only significantly different for the 10mWT at maximal speed for functional tests (strength training subgroup walked faster than physical activity subgroup) while they were significantly different for maximal strength in every muscle group (strength training group was stronger) except for prehension and lateral pinch. Sedentary and strength training were significantly different in almost every evaluation (strength training subgroup was more functional and stronger) except DM1-Activ, UEFI and prehension. Finally, the sedentary and physical activity subgroups were not different in any evaluation at P3.

2.6 Discussion

This study is the first to assess DM1 disease progression on muscle strength and functional capacities on a three-year period by taking sex, phenotype, and the practice of physical activity into consideration. This study reinforced the concept that DM1 individuals should not be pooled together by showing that: 1) evolution of the disease is different between juvenile and adult phenotypes, 2) sex influences disease progression [85, 166] and 3) physical activity type can have a protective effect on the loss of functional capacities such as walking endurance and balance.

Among the whole group, Mini-BESTest, was the only functional tests which showed significant decline over the three-year period and this change was above the standard error of the measurement (SEm) of 1.26 points measured in adults with balance impairments [211]. The Mini-BESTest has been shown to be valid in DM1 population [141] and our results showed that the impact of the disease progression on balance can be captured by this test on a three-year period as the change in three years is below the standard error of the measure. However, more studies are needed to confirm if this effect has not been driven only by one of the subcategories evaluated that also had a significant change (men, adult phenotype and/or sedentary). Clinically speaking, this result is highly important since individuals with DM1 stumble or fall up to 10 times more often than healthy volunteers [212, 213]. Furthermore, since balance requires many complex systems, such as sensory orientation and motor control, the decline in performance in the Mini-BESTest could be explained by other factors than the observed MIMS losses in this study [141]. The TUG, the 6MWT and the 10mWT tests do not seem sufficiently sensitive to measure a significant difference on a three-year period in DM1 population.

Regarding the TUG, the subjective dimension associated with the standardized instructions asked the participants to walk at a self-selected speed might have influenced the results by affecting participant motivation and subsequently increase intra-individual variability [168]. This element is especially important in DM1, where 40% of the population presents apathy [69]. Even if not statistically significant, the increase in time to complete the TUG (P4 vs. P3) exceeds the SEM calculated in a DM1 population of 0.7 seconds [214] for women and adult subgroups. Despite that most of the results for the 6MWT were not significant, the difference between P3 and P4 for men was superior to the SEM established in the elderly (22 m) [215], a population similar to DM1, which is described as a model of premature aging [35]. More importantly, while all 23 participants were able to complete the 6MWT at P3, four of them were unable or refused (due to perceived difficulty) to complete the test at P4. These four participants have thus significantly lost walking capabilities but had not been included in the results. Furthermore, three of the four who did not complete the 6MWT at P4 were juvenile, which might explain why the difference in the 6MWT is not significantly different between P3 and P4 for the juvenile phenotype. Nevertheless, we can hypothesize that strength training and physical activity can have a protective effect. This might explain why only sedentary participants showed a significant decline of the 6MWT result. Likewise, the difference of time needed to execute the 10mWT comfortably between P3 and P4 is superior to the SEM, which is of 0.6 s for a DM1 population [214], for the whole group, women, adult and juvenile phenotypes as well as sedentary subgroups (10mWT data in seconds not shown). This is also true for the 10mWT at a maximum speed, where the SEM is of 0.4 s for a DM1 population [214], for the whole group, men, women, adult phenotype, juvenile phenotype, physically active and sedentary subgroups. This shows a certain walking speed decline over time, even though it was not statistically significant.

The absence of change in the DM1-Activ and the UEFI scores could be explained by the slowly progressive nature of DM1 as well as compensatory mechanisms developed by participants over time to counter the observed maximal strength loss. The LEFS was the only questionnaire that showed significant decline for the whole group and many subgroups. Conceivably, perceived changes may be more evident when they involve lower limbs in DM1 population. Interestingly, there was a significant change for the strength training subgroup although they were the group that declined the least in general for functional capacities. Perhaps strength training allows for a better awareness of their physical capabilities. Overall, sedentary subgroup has presented the worst functional portrait, which suggests that strength training and physical activity have a positive impact on the preservation of function in DM1 over time.

Regarding the upper limb muscle strength, distal muscle groups lost more strength than proximal muscle groups during the three years between the evaluations. This agrees with previously reported patterns of distal to proximal strength loss [85, 170]. When comparing progression between men and women, the former significantly lost MIMS in all upper limb muscle groups while the latter only had significant loss in lateral pinch grip. Greater MIMS loss in men compared to women has also been observed over a nine-year period [170]. In the phenotype subgroup analysis, the only significant MIMS loss in the juvenile phenotype was lateral pinch, while both lateral pinch and prehension were significantly declined in the adult subgroup. More progression of MIMS loss for the adult phenotype may seem surprising, however, it is to be noted that on average, the juvenile subgroup was nine years younger. The duration of the disease could therefore be another hypothesis that explains differences in progression of the disease. When comparing upper limb strength between physical activity types, it is surprising to note that the strength training subgroup has more significant MIMS losses than the two other subgroups. It is important to note that all 6 participants in the strength training subgroup participated in a program that focused on lower limb strength only, which could explain a lack of protective effects in upper limb muscle groups. Moreover, all participants in the strength training subgroup were men, which could be another confounding factor that explains their greater loss in maximal strength. Furthermore, we hypothesize that in DM1, stronger muscles tend to lose more. The strength training subgroup was indeed significantly stronger for the shoulder and elbow flexors at P3. Although the difference was not significant for prehension and lateral pinch, the maximal strength of the physical activity and sedentary subgroups ranged between 48.6 and 75.2% of the strength training subgroup. Thus, a floor effect could be seen in weaker muscle groups. This would also explain why the sedentary subgroup, which had the lowest strength scores at P3, showed no significant change over time in upper limb MIMS.

For lower limb muscle strength, the proximal/distal maximal strength loss pattern was not so clear. As it may seem surprising that the juvenile phenotype had no significant loss in ankle dorsiflexion, while the adult phenotype did significantly lose strength, as with the upper limb, the difference in age between the subgroups should be noted once again. As with the upper limb, the sedentary subgroup also showed no significant MIMS decline. However, when considering the percentage of strength loss, even if the results were not statistically significant, the sedentary subgroup has almost always lost more than the other two subgroups. The absence of statistically significant results in the sedentary subgroup could therefore be explained by a decreased statistical power of this study due to limited number of participants. Furthermore, even if they were significantly stronger at P3, the strength training subgroup only significantly lost strength in hip abduction and had a lower relative loss than

the two other groups. This is consistent with the hypothesis of a protective effect of strength training as the program in which the subjects participated focused on lower limb muscle strength, namely on the knee extensors [189]. These participants still lost MIMS in their lower limbs, probably due to the limited time they were training (12-week training program over a three-year period) [189]. However, as they were only men, more studies are needed to be able to generalize these conclusions to the whole DM1 population. Interestingly, there was a significant increase of MIMS for the knee flexors for the physical activity subgroup. Although strength gains are surprising, this may be due to a coping mechanism to compensate for strength loss in other muscle groups.

Subgroup analysis for within and between interactions bring further insight into the progression of deficiencies in this cohort of DM1 subjects. In the sex subgroup analysis, the majority of between interactions were significant, indicating that women performed significantly differently than men, which hinders our capacity to differentiate if there was a true difference in progression. This was confirmed in the baseline comparisons, where men performed significantly better than women in almost every evaluation. It is therefore difficult to distinguish if greater capacity allows for more loss or if there is a true difference in progression due to sex. LEFS and lateral pinch were the only dependent variables where the within participant was significant without a significant between participant interaction for sex subgroups and therefore, we can conclude of a true influence of sex in the progression of these variables. Subgroup analysis for phenotype showed that none of the between interactions are statistically significant, showing that adult and juvenile phenotypes were not different in every test and evaluation performed. This was confirmed in baseline comparisons where the adult and juvenile phenotypes had no significant differences at P3. However, many within interactions were significant, showing a difference in progression for the mini-BESTest, the LEFS and MIMS in prehension, lateral pinch, hip abduction, knee extension and ankle dorsiflexion. This reinforces that juvenile and adult phenotypes should not be pooled together to assess the progression of the disease, bringing further weight to the five-category classification presented by De Antonio et al. [15]. In the physical activity type subgroup analysis, only the mini-BESTest had a significant within interaction in the functional tests. The significant within interaction was probably driven by the sedentary subgroup, which was the only one with a significant difference between P3 and P4, showing the protective effect of physical activity and strength training on balance. The LEFS score showed the only significant within interaction among the questionnaires. Interestingly, only the strength training and sedentary subgroups had a significant between interaction, showing that the physical activity subgroup progressed differently than other two subgroups, where physical activity had no significant change in their LEFS score between P3 and P4. An interesting trend shows that none of the between

interactions for physical activity and sedentary subgroups were significant for every MIMS test. Their muscle strength scores were also statistically similar at P3 for every muscle group except the knee extensors. Every other between interaction, except for strength training and physical activity for lateral pinch, were significant. This may initially seem surprising, since the physical activity subgroup had significant changes between P3 and P4 in three different muscle groups while there were no significant changes in the sedentary subgroup. Some caution needs to be taken when interpreting this data as there are a very low number of subjects in each subgroup. Although it was not significant, the sedentary subgroup lost between 3.8% and 23.2% MIMS (except for the shoulder flexors). More subjects would be needed in this subgroup to better understand the effect of a sedentary lifestyle in DM1. Further caution should be taken as general physical activity was self-reported and not a controlled intervention as with the strength training subgroup. For lateral pinch, when compared to the strength training subgroup, where the between interaction with the physical activity subgroup was not significant, it was the physical activity subgroup that progressed the most in three years. It is to be noted that physical activity and strength training did not specifically train the muscles involved in lateral pinch and therefore the subgroup categories may have had no influence on this MIMS progression.

The present study has some limitations: the small sample size may not represent the whole DM1 population, more participants would decrease the risk of type II error. Furthermore, the decrease of statistical power of this study limits further interaction analysis, such as phenotype X sex. This could have provided better insights to factors influencing the progression of the disease. Another limitation is that some participants were unable to perform some of the tests at T4, due to loss in functional capacities and/or muscle strength. This data was therefore not available for analysis, probably eliminating the greatest decline rates for these tests. Also, for a more comprehensive clinical evaluation, the use of a quality of life (QoL) questionnaire specific for neuromuscular diseases that captures physical limitations specifically relevant to the muscle condition would have been interesting. Lastly, even if all evaluations were done in two separate visits, the effect of fatigue *per se* on motor performance has not been assessed [216]. However, the order of assessment was standardized and designed to minimize fatigue.

2.7 Conclusion

In conclusion, the aim of the study was to document the progression of muscular strength and functional capacities on a three-year period in adult and juvenile DM1 population. For the whole group, the Mini-BESTest is the only functional test that showed a significant decline, despite the

significant loss of strength observed in many muscle groups. Overall, quantified MIMS evaluations are a better disease progression indicator in DM1 than functional tests. A better understanding of the disease progression is essential to measure the impact of any intervention that aims to reduce functional and strength decline. It also enables professionals to provide evidence-based prognostics to patients and their families. Thereby, with a better understanding of the progression, clinicians would be able to use evidence-based evaluation and interventions for a better management of signs and symptoms in DM1.

2.8 Acknowledgements

Firstly, we would like to thank all the participants of this study. We would also like to thank the nurses from the neuromuscular disease clinic of Jonquière, Saguenay-Lac-St-Jean with Dr Jean Mathieu for their work in precisely phenotyping all the participants. We also want to thank Isabelle Côté, M.Sc. and Hélène Simard for their respective work in project coordination and recruitment of participants. Finally, we want to thank Djamal Berbiche, Ph.D. (Senior Statistician) for his support in the statistical analyses.

2.9 Declarations

Funding: This study was funded by the Programme de soutien au développement de la mission universitaire: Enseignement et recherche du CIUSSS-SLSJ and the Marigold Foundation. CG holds a career—grant funding from Fonds de recherche du Québec—santé (no 31011). M-PR holds a Ph.D. study grant from Fonds de recherche du Québec - santé.

Conflicts of interest/Competing interests: The authors have no conflicts of interest to declare.

Availability of data and material: Data can be available upon reasonable requests to the corresponding author.

Code availability: Not applicable.

Authors' contributions: MPR contributed to the design conception of the study, collected and analyzed the data and has written the manuscript. MMF, LG, CL, EMN and LP contributed to data analysis and the writing of the manuscript. CG and ED contributed to the design conception of the study and data analysis as well as revised the manuscript.

3 Chapitre 3

Changes in physiopathological markers in myotonic dystrophy type 1 skeletal muscle: A 3-year follow-up study

Marie-Pier Roussel^{a,b}, Aymeric Ravel-Chapuis^{c,d,e}, Jonathan Gobin^{d,e}, Bernard J. Jasmin^{d,e}, Jean-Philippe Leduc-Gaudet^f, Cynthia Gagnon^{b,g} and Elise Duchesne^{b,h,i,j,5,*}

- a. Département des sciences fondamentales, Université du Québec à Chicoutimi, Saguenay, Québec, Canada
- b. Groupe de recherche interdisciplinaire sur les maladies neuromusculaires (GRIMN), Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Saguenay–Lac-Saint-Jean, Saguenay, Québec, Canada
- c. École des sciences pharmaceutiques, Faculté de médecine, Université d'Ottawa, Ottawa, Canada
- d. Département de médecine cellulaire et moléculaire, faculté de médecine, Université d'Ottawa, Ottawa, Canada
- e. Centre de recherche Éric-Poulin sur les maladies neuromusculaires, faculté de médecine, Université d'Ottawa, Ottawa, Canada
- f. Groupe de recherche en signalisation cellulaire, Département de biologie médicale, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, Québec, Canada
- g. Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada
- h. École des Sciences de la réadaptation, Faculté de Médecine, Université Laval, Québec, Québec, Canada
- i. Centre interdisciplinaire de recherche en réadaptation et intégration sociale (Cirris), Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux Capitale-Nationale, Québec, Québec, Canada
- j. CHU de Québec - Centre de Recherche de l'Université Laval, Québec, Québec, Canada

* Corresponding author:

Elise Duchesne, pht, Ph.D.
Médecine - École des sciences de la réadaptation,
Université Laval,
Pavillon Ferdinand-Vandry,
1050, avenue de la Médecine,
Québec (Québec) G1V 0A6,
E-mail: elise.duchesne@fmed.ulaval.ca.

ORCID IDs:

Aymeric Ravel-Chapuis: 0000-0002-6965-7372
Bernard J. Jasmin: 0000-0001-5798-4475
Jean-Philippe Leduc-Gaudet: 0000-0002-7637-5445
Cynthia Gagnon: 0000-0003-2829-8470
Elise Duchesne: 0000-0002-9953-8315

Journal of Neuromuscular Diseases 2024;11(5):981-995. doi: 10.3233/JND-230139.

3.1 Résumé

INTRODUCTION: La dystrophie myotonique de type 1 (DM1) est une maladie à progression lente causée par des répétitions CTG anormales sur le gène *dystrophia myotonica protein kinase* (*DMPK*). Les longs ARN messagers provenant des répétitions CTG se stabilisent dans des *nuclear foci* et séquestrent la protéine *muscleblind-like splicing regulator 1* (MBNL1). Les signes cardinaux de la DM1 incluent l'atrophie et la faiblesse musculaires. Les impacts de la progression de la DM1 sur les muscles squelettiques sont peu étudiés.

OBJECTIF: Identifier des marqueurs physiopathologiques liés à la perte de force maximale au fil du temps chez les patients atteints de DM1.

MÉTHODES: Vingt-deux individus atteints de DM1 ont participé à deux évaluations de la force musculaire isométrique maximale (MIMS) de leurs extenseurs du genou et à deux biopsies du muscle vaste latéral, espacées de trois ans. Le typage des fibres musculaires, la taille (y compris le diamètre minimal de Feret [MFD] et les facteurs d'atrophie/hypertrophie [AF/HF]), ainsi que la colocalisation des *nuclear foci* et de MBNL1 (foci/MBNL1+) ont été évalués. L'immunobuvardage a été utilisé pour mesurer la *glycogen synthase kinase-3 beta* (GSK3 β), p62, LC3BI, LC3BII, et les protéines de phosphorylation oxydative.

RÉSULTATS : Des corrélations significatives entre les changements relatifs de la MIMS et le MFD des fibres de type 1 ($p=0,483$) ainsi que l'AF ($p=-0,514$) ont été mesurées. Une analyse de régression montre que le pourcentage initial de foyers/MBNL1+ et l'entraînement en force expliquent 44,1 % de la variation du pourcentage de foyers/MBNL1+ au fil du temps. Il existe des corrélations modérées à excellentes entre les changements relatifs de la MIMS et la GSK3 β ($p=0,327$), p62 ($p=0,473$), LC3BI ($p=0,518$), LC3BII ($p=-0,391$) et LC3BII/LC3BI ($p=-0,773$).

CONCLUSION : La diminution du MFD des fibres de type 1 et l'augmentation de l'AF sont corrélées à la perte de MIMS. Il semble y avoir un effet de plateau dans l'accumulation de foyers/MBNL1+ dans les noyaux, et l'entraînement en force contribue à réduire cette accumulation. Les marqueurs d'autophagie p62 et LC3 ont un bon potentiel en tant que biomarqueurs de la perte de MIMS, mais des investigations supplémentaires sont nécessaires.

3.2 Abstract

BACKGROUND: Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is a slowly progressive disease caused by abnormal CTG repetitions on the *dystrophia myotonica protein kinase (DMPK)* gene. Long mRNA from CTG repetitions stabilizes in nuclear foci and sequester muscleblind-like splicing regulator 1 (MBNL1). Cardinal signs of DM1 include muscle wasting and weakness. The impacts of DM1 progression on skeletal muscle are under-researched.

OBJECTIVE: Identifying physiopathological markers related to maximal strength loss over time in DM1.

METHODS: Twenty-two individuals with DM1 participated in two maximal isometric muscle strength (MIMS) evaluations of their knee extensors and two *vastus lateralis* muscle biopsies, 3 years apart. Muscle fiber typing, size (including minimal Feret's diameter [MFD] and atrophy/hypertrophy factors [AF/HF]), and nuclear foci and MBNL1 colocalization (foci/MBNL1+) were evaluated. Immunoblotting was used to measure glycogen synthase kinase-3 beta (GSK3 β), p62, LC3BI, LC3BII, and oxidative phosphorylation proteins.

RESULTS: There are significant correlations between the fold changes of MIMS with type 1 fiber MFD ($\rho=0.483$) and AF ($\rho=-0.514$). Regression analysis shows that baseline percentage of foci/MBNL1+ nuclei and strength training explain 44.1% of foci/MBNL1+ nuclei percentage variation over time. There are fair to excellent correlations between the fold changes of MIMS and GSK3 β ($\rho=0.327$), p62 ($\rho=0.473$), LC3BI ($\rho=0.518$), LC3BII ($\rho=-0.391$) and LC3BII/LC3BI ($\rho=-0.773$).

CONCLUSION: Type 1 MFD decrease and AF increase are correlated with MIMS loss. There seems to be a plateau effect in foci/MBNL1+ nuclei accumulation and strength training helps decrease this accumulation. Autophagy markers p62 and LC3 have a good biomarker potential of MIMS loss, but more investigations are needed.

Keywords: Myotonic dystrophy type 1; Natural history study; Maximal muscle strength; Histomorphology; Nuclear foci and MBNL1 colocalization; Protein expression.

3.3 Introduction

Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is a slowly progressive autosomal dominant disease. It is the most prevalent muscular dystrophy in adults [1]. Its worldwide prevalence is 1/20 000 and it reaches its peak in the Saguenay–Lac-St-Jean region of Québec, Canada, where 1/475 individuals are affected [2, 9]. DM1 is a very heterogeneous disease and affects multiple systems, notably the musculoskeletal system, causing muscle atrophy and weakness [1]. It is caused by abnormal cytosine thymine guanine (CTG) repeats in the 3'-untranslated region of the dystrophin myotonia protein kinase (*DMPK*) gene [13]. It is classically divided into five clinical phenotypes according to the severity and the age of onset of the symptoms: congenital, infantile, juvenile, adult (classic) and late-onset [15]. The phenotypes are based partly on the number of CTG repetitions [15]. Another factor that contributes to DM1's heterogeneous clinical presentation is sex [97]. It has also been shown that men and women present different disease progression [85, 217].

The physiopathology of the disease stems from the CTG repeat expansion that is transcribed in a long cytosine, uracil and guanine (CUG) RNA strand and stabilizes itself in a hairpin formation [218]. These RNA formations accumulate into nuclear foci that become toxic to cells [99, 219]. The gain of function of these nuclear foci is considered the main physiopathological mechanism in DM1 and is the most documented [54, 62, 99, 219]. However, this mechanism does not explain the whole clinical presentation of the disease. Efforts are thus made by research groups to better understand the disease by exploring alternative mechanisms [99, 132, 220]. The foci sequester muscleblind-like splicing regulator 1 (MBNL1), an RNA splicing protein, which in turn leads to misplicing events that induce, among other abnormalities, myotonia, insulin resistance and elevated cytoplasmic calcium levels [62, 219]. Another heavily influenced splicing protein is CUGBP elav-like family member 1 (CELF1), which becomes abnormally stabilized and thus experiences a gain of function [62, 99, 219]. The accumulation of foci also leads to an upregulation of stau-1 (STAU1), protein kinase C (PKC), heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1 (HNRNP A1) and homeobox protein Nkx-2.5 (NKX2-5) [62]. These deregulations promote muscle atrophy (particularly of type 1 fibers) by negatively affecting many signaling pathways and cellular functions, notably the AKT and AMPK pathways, as well as autophagy and apoptosis processes [62]. AKT is a known inhibitor of glycogen synthase kinase-3 beta (GSK3 β), which has been shown to be overactivated in DM1 and linked to muscle wasting [62]. Furthermore, recent studies have also shown that DM1 muscle has reduced mitochondrial content [133, 134]. Our group also showed that upregulated genes in DM1 myoblasts were enriched for diverse biological functions including autophagy [132]. We also demonstrated that

LC3II and p62 protein levels expression were decreased in DM1 suggesting that dysregulated autophagy signaling might contribute to the progression of this disease [131].

The resulting muscle weakness can lead to important physical limitations in individuals with DM1 [159]. Notably, the reduction in maximal strength of the knee extensors is known to be one of the main explanatory factors in the reduced performance of the Timed-up and go test [159]. A longitudinal study has found that over a 9-year period, individuals with DM1 can lose between 24.5% and 52.8% of their maximal strength depending on the evaluated muscle group [85]. In our previous study, we have shown that over a 3-year period, DM1 participants can lose between 30.6% or gain up to 6.0% of their maximal strength depending on the tested muscle group [217]. We have also found that the evaluation of maximal muscle strength with quantified muscle testing is sensitive enough to assess the evolution of the disease [217], while functional tests can miss changes due to the slow evolution of the disease and possible compensations [217]. Therefore, in the context of this study, quantified muscle testing is a relevant proxy to correlate with physiopathological markers. In order to counter muscle weakness, exercise has been shown to be safe [173], and can even result in maximal strength gains [184, 185, 188, 190]. Other studies, including our previous paper, also showed that exercise, notably strength training, can have a protective effect on the evolution of muscle weakness in DM1 [207, 217]. Furthermore, a mouse model study has shown that exercise can reduce nuclear foci accumulation and MBNL1 sequestration [179]. Such effect has not yet been demonstrated in humans with DM1 but we hypothesize that strength training is of sufficient intensity to induce this reduction. Most longitudinal studies conducted in DM1 assess clinical outcome measures, such as maximal muscle strength or walking speed [85, 166, 217]. To our knowledge, there are no other studies aimed to evaluate the physiopathological changes in skeletal muscles over time. Such markers are important to identify underlying cellular mechanisms and to evaluate how they evolve with the progression of the disease, and thus inform future clinical trials. These trials could then use this knowledge to assess the effectiveness of an intervention. This study therefore aimed to begin closing this gap in knowledge by identifying physiopathological markers related to the maximal strength loss over time in individuals with DM1.

3.4 Methods

3.4.1 Study setting and participants

This present project is a sequel to our previous study showing the clinical progression of DM1 over 3 years [217], and is part of a larger ongoing longitudinal study where the data from phases 3 and 4 (P3 and P4 respectively) were used [85, 170, 217]. Details of the context of this larger longitudinal

study, especially for P3 and P4 can be found in the prequel paper Roussel et al. 2021 [217]. A total of 23 participants completed clinical evaluations and have undergone muscle biopsies at P3 and P4. All participants were recruited from the neuromuscular clinic of the *Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) du Saguenay–Lac-St-Jean (SLSJ)*. The inclusion criteria were 1) to have a genetically confirmed diagnosis of DM1, 2) to be between 18 and 70 years old and 3) to be able to give informed consent. Exclusion criteria were 1) to have any other neuromuscular disease or diseases that have an impact on function (e.g., stroke) and 2) to have any contraindication to a physical evaluation or a muscle biopsy. The project was approved by the committee of ethics of research of the CIUSSS of Saguenay–Lac-St-Jean and a written informed consent was obtained from all participants.

3.4.2 Procedures

The participants' characteristics were obtained from research data collected in the larger longitudinal study or from their medical files. All clinical phenotypes were carefully revised by the neuromuscular clinic's neurologist. Physical evaluations and muscle biopsies were done on separate visits at both time points. All physical evaluations were done before the muscle biopsy to avoid any reduced physical capacities resulting from the post-biopsy healing process. During the physical evaluation visit, participants were measured for height and weighed for body mass. Quantified muscle testing (QMT) of the knee extensors was evaluated as described in Roussel et al. 2019 [221]. The average of the two closest measurements on the side of the biopsied leg was used. Participants were asked what type of physical activity they practiced in the 3 years between the two evaluation time points. Their physical activity type was classified as sedentary, physical activity for any general physical activity and strength training for participants who participated in a training program specifically designed to induce maximal strength gains [217].

3.4.2.1 Muscle biopsies

Muscle biopsies were performed by either of our team's two general practitioners and they were assisted by trained members of the research team. The skin was disinfected and anesthetized, then a 1 cm incision was made at 15 cm above the patella to access the *vastus lateralis* muscle. Suction-modified Bergström muscle biopsy technique was performed to obtain the muscle sample [222]. The incision was closed by stitches and the wound was covered with a transparent waterproof film dressing. Participants were instructed about proper post-biopsy care and had a follow-up call 48h post-biopsy. Muscle samples were immediately rinsed in a cold phosphate-buffered saline (PBS)

solution and properly processed according to intended lab use. For histology, muscle pieces were frozen in tissue freezing medium put in isopentane that was cooled in liquid nitrogen. For immunoblotting, the muscle pieces were put in a cryovial and flash-frozen in liquid nitrogen. The samples were then stored at -80°C until further use.

3.4.2.2 Immunofluorescence for muscle fiber typing and size

Ten-micrometer thick cross sections of muscle samples were cut at -20°C in a cryostat and placed on positively charged microscope glass slides. Slides were submerged in ice-cold acetone/methanol (60/40) for 10 min for sample fixation. Sections were blocked in PBS with 10% horse serum for 30 min at room temperature and washed in PBS. Primary antibodies (rabbit anti-laminin [Abcam, Cambridge, United Kingdom, 11575, 1:50] and mouse IgM anti-human myosin heavy chain 1 [Developmental Studies Hybridoma Bank, Iowa City, United States, A4.840, 1:250]) were diluted in PBS with 1.5% horse serum and incubated 1h at room temperature. Sections were rinsed three times in PBS and incubated in secondary antibodies (anti-rabbit 350 [Pierce, Appleton, United States, 62272, 1:50] and anti-mouse IgM 550 [Pierce, Appleton, United States, SA5-1151, 1:1000]) for 1 h at room temperature in the dark. Sections were rinsed three times in PBS and mounted using PermaFluor mounting medium (Thermofisher, Waltham, United States, TA030FM). Immunofluorescence pictures were taken with an Olympus BX61 microscope within 36 hours post-labeling to ensure the best image quality. Pictures were analyzed using ImageJ software (version 5.2). Laminin markings were used to determine muscle fiber size. Myosin heavy chain 1 staining was used to identify type 1 myofibers and unstained myofibers were considered as type 2.

To analyze muscle fiber size, the minimal Feret's diameter (MFD) was used since it is a measure not influenced by oblique sectioning of the muscle and therefore less prone to measurement errors than the cross-sectional area [136]. MFD served to calculate different indicators of muscle fiber size anomalies: the variability coefficient, an indicator of abnormal variability of muscle fiber size (the normal value is below 250 for all fibers in both men and women) [136] and the atrophy and hypertrophy factors (AF and HF), indicators of the presence of an abnormal number of atrophic and hypertrophic fibers, respectively. In the *vastus lateralis* muscle, normal values for AF are below: 150 for type 1 and type 2 fibers in men, 100 for type 1 fibers in women, 200 for type 2 fibers in women. Normal values for HF are below: 150 for type 1 fibers in men, 400 for type 2 fibers in men, 400 for type 1 fibers in women and 150 for type 2 fibers in women [136]. For each muscle section, the MFD was plotted in histograms with 10 µm increments to calculate the variability coefficient, AF and HF as described by Dubowitz and Sewry [136] as well as MFD average and standard deviation. Muscle

sections with fewer than 100 fibers were excluded as they are not representative enough of the whole muscle [136].

3.4.2.3 Colocalized nuclear *foci* FISH and MBNL-1 immunofluorescence

Cross sections of muscle tissue were done as previously described and were left to dry at room temperature for 1h before being stored at -80°C. When all samples were ready, they were blinded and shipped in dry ice to the University of Ottawa to complete the blinded analysis. For combined RNA FISH and MBNL1 immunofluorescence experiments, slides were air-dried for 30 min at room temperature, fixed for 30 min with 3% paraformaldehyde/PBS and permeabilized for 5 min with 0.5% Triton X-100/PBS. Slides were pre-incubated with 30% formamide and 2x saline-sodium citrate (SSC) for 10 min and incubated for 2h at 37 °C with 1 ng/μl of Cy3 labeled (CAG)5 peptide nucleic acid (PNA) FISH probe (PNA Bio, #F5001) in hybridization buffer (30% formamide, 2x SSC, 0.2 mg/ml BSA, 70 mg/ml yeast tRNA, 2 mM vanadyl adenosine complex). Slides were washed for 30 min at 45°C with 30% formamide, 2X SCC followed by 2 washes of 30 min at room temperature with 1X SCC, and 3 washes of 10 min in 1X PBS. Next, slides were blocked with 1% goat serum and 1% BSA for 1 hour at room temperature. Slides were incubated overnight at 4°C with anti-MBNL1 rabbit polyclonal antibody diluted in PBS (Abcam, #ab45899, 1:250). Slides were rinsed 3 times 15 min with PBS, incubated with Alexa-488 conjugated goat anti-rabbit secondary antibody antibodies (Thermo Fisher Scientific, #A-11034, 1:200). After 3 washes of 15 min with PBS, slides were mounted with Vectashield antifade mounting medium with DAPI (Vector Laboratories, #H-1200). Fluorescent images were acquired with an Axio imager M2 microscope (Carl Zeiss) equipped with a 40X EC-Plan-Neofluar 1.3 NA oil objective lens (Carl Zeiss) and with an AxioCam mRm CCD camera (Carl Zeiss). Images were processed with the Zen Blue 3.7 software (Carl Zeiss). The representative image was post-processed using deconvolution (Deblurring, Blue channel (nuclei): Strength 0.8, blur radius 12, sharpness 0.0, Green channel (MBNL1): Strength 0.7, blur radius 12, sharpness 0.0, Red channel (RNA foci): Strength 0.7, blur radius 12, sharpness 0.0). Muscle cross sections from a healthy subject were used as negative controls. Quantitative analyses were performed with the Imaris image analysis software (Oxford Instruments) as previously described[179]. In Imaris, images from one DM1 and one healthy control biopsy were used to establish foci detection parameters. The “identify spots” tool was utilized, and thresholds were adjusted for each channel until positive signal was detected in DM1 samples but not in healthy control ones. Spot size parameters were left on “auto adjust” to compensate for spot intensity. After threshold cut-off settings were set for each channel, all images were processed in batch using the same parameters. Following spot detection, each image was analyzed individually to confirm correct spot identification. Next, the “colocalization

spots” tool was used in the green (MBNL1) and red (RNA Foci) channels to detect overlapping signals with a distance less than 2.5 μm . Note that using these experimental parameters no discernable overlapping RNA foci/MBNL1-specific signal was observed in the cytoplasm. The percentages of MBNL1-RNA foci positive nuclei were determined for analysis. Three regions of interest (ROI) per biopsy, and 3-4 images/ROI containing 11 to 66 nuclei/image were analyzed.

3.4.2.4 Immunoblots

Frozen skeletal muscle from biopsies with sufficient leftover mass were shipped to McGill University on dry ice. Approximately 10 mg were homogenized in an ice-cold lysis buffer A (50 mM Hepes, 150 mM NaCl, 100 mM NaF, 5 mM EDTA, 0.5% Triton X-100, 0.1 mM DTT, 2 $\mu\text{g/ml}$ leupeptin, 100 $\mu\text{g/ml}$ PMSF, 2 $\mu\text{g/ml}$ aprotinin, and 1 mg/100 ml pepstatin A, pH 7.2) using Mini-beadbeater (BioSpec Products) with a ceramic bead at 60 Hz. Muscle homogenates were kept on ice for 60 min with periodic agitation and then were centrifuged at 5000 g for 15 min at 4 °C, supernatants were collected, and pellets were discarded. The protein content in each sample was determined using the Bradford or BCA (Pierce) method. Aliquots of crude muscle homogenates were mixed with Laemmli buffer (6 $\times$, reducing buffer, # BP111R, Boston BioProducts) and subsequently denatured for 5 min at 95 °C. Equal amounts of protein extracts (20 μg per lane) were separated by SDS-PAGE, and then transferred onto polyvinylidene difluoride (PVDF) (Bio-Rad Laboratories) using a wet transfer technique. The total proteins on membranes were detected with stain-free technology from Bio-Rad. Membranes were blocked in PBS + 1% Tween® 20 + 5% bovine serum albumin (BSA) for 1 hour at room temperature and then incubated with the specific primary antibodies for 1 hour at room temperature or overnight at 4 °C. The complete list of antibodies used for immunoblots analysis can be found in supplementary information Table 3-1 (glycogen synthase kinase-3 beta [GSK3 β], LC3 [LC3BI and LC3B1], p62 and oxidative phosphorylation [OXPHOS] proteins). All antibodies were diluted in blocking buffer. Immunoreactivity was detected using enhanced chemiluminescence substrate (Biorad, Clarity ECL substrate, 170–5060) with the ChemiDoc™ Imaging System. The optical densities (OD) of protein bands were quantified using ImageLab 6.1 software (Bio-Rad Laboratories) and normalized to the intensity of the stain-free (SF) blot image of the corresponding sample.

3.4.2.5 Statistical analysis

The formula used for fold change was P_4/P_3 . All muscle fiber size indicators fold change (MFD for all fibers, type 1 fibers and type 2 fibers, type 1 and type 2 AF, type 1 and type 2 HF and variability coefficient for all fibers) were correlated with maximal muscle strength fold change of the biopsied

leg using Spearman's correlation as this correlation is nonparametric. Fold change of percentage of nuclear foci colocalized with MBNL1 positive nuclei (foci/MBNL1+) was correlated with age, sex, phenotype, CTG repeats at P3, fold change of maximal strength of the biopsied knee extensors, type of physical activity practiced over the 3 years between the evaluations and percentage of nuclear foci colocalized with MBNL1 at P3 (baseline) using Spearman's correlations as a prior step to linear regression analysis. Correlations with a p-value < 0.2 were included in the stepwise regression model analysis as this specific analysis was exploratory. To allow for a stepwise linear regression model, categorical variables with more than two categories had some categories grouped so only two categories remained (for phenotypes: infantile and juvenile were grouped together while adult and late were grouped together, for the type of physical activity: strength training vs. others). To identify possible biomarkers in protein expression, as with histomorphology indicators, the fold change of the immunoblot analysis were correlated with the fold change of maximal strength of the biopsied leg using Spearman's correlations. All correlations were evaluated according to the following criteria: < 0.25 little or no relationship; 0.25-0.50 fair relationship; 0.50-0.75 moderate to good relationship and > 0.75 good to excellent relationship [223]. All statistical analyses were completed using IBM SPSS Statistics 19 (IBM, Armonk, USA).

3.5 Results

3.5.1 Participants

A total of 22 participants underwent/completed both muscle biopsies and clinical evaluations at P3 and P4. Some cross-sectional cuts were not suited for either the fiber size and typology analysis or nuclear foci and MBNL1 colocalization analysis. Furthermore, only the participants with sufficient biological material were included in the immunoblotting experiments. Participants' characteristics are presented in Table 3-1. A total of 17 participants were included in the fiber typing and size protocol, 21 in the nuclear foci/MBNL1 co-localization protocol and 11 in the immunoblotting protocol. Participants' characteristics for individual protocols can be found in supplementary information Tables 3-6 to 3-8.

Table 3-1 : Participants' characteristics

		Number (%)	Age (SD) [min-max]	CTG (SD) [min-max]	Number ♀/♂	Number infantile/ juvenile/ adult/ late
Sex	Women	11 (50)	49 (6) [27-65]	648 (318) [101-1097]	--	--
	Men	11 (50)	50 (12) [29-64]	431 (283) [85-954]	--	--
Phenotype	Infantile	1 (5)	33 (--) [33-33]	675 (--) [675-675]	1/0	--
	Juvenile	7 (32)	43 (12) [27-57]	742 (206) [570-1097]	5/2	--
	Adult	10 (45)	52 (10) [29-62]	563 (280) [170-1097]	4/6	--
	Late	4 (18)	60 (5) [54-65]	91 (7) [85-101]	1/3	--
Physical activity type	Sedentary	7 (32)	55 (4) [47-60]	673 (392) [90-1097]	4/3	0/2/4/1
	Physical activity	9 (41)	46 (14) [27-65]	543 (266) [101-954]	7/2	1/4/3/1
	Strength training	6 (27)	48 (13) [29-64]	378 (244) [85-608]	0/6	0/1/3/2

Table 3-1 abbreviations: %: percentage, SD: standard deviation, min: minimum, max: maximum, ♀ : women, ♂ : men.

3.5.2 Fiber typing and size

Since muscle atrophy is a highly detrimental manifestation of DM1 [62], we first investigated changes in muscle fiber size to document its evolution with the progression of the disease. To do so, MFD and AF were chosen as the most relevant variables, and only those that correlate with maximal strength changes with $\rho > 0.250$ are presented in Figure 3-1. Other correlations (correlations $\rho < 0.250$ for AF and correlations for HF and variability coefficient) can be found in supplementary information, Table 3-9. There was a moderate to good inverse correlation between the type 1 fibers AF change and maximal muscle strength change, which was also statistically significant ($\rho = -0.514$, $p = 0.0498$, Figure 3-1D). There was also a fair significant correlation between the fold change of maximal muscle strength and the fold change of MFD of type 1 fibers ($\rho = 0.483$, $p = 0.0496$, Figure 3-1B). For the sake of transparency, although not significant, the following fair or above correlations are shown. All fibers and type 2 fibers MFD change showed a fair correlation with maximal muscle strength change ($\rho = 0.390$, $p = 0.122$ and $\rho = 0.319$, $p = 0.213$ respectively, Figure 3-1A and C). A positive correlation between muscle strength and fiber MFD indicates that the greater maximal strength

decrease over time was accompanied by greater decreases in fiber size: the strongest correlation being with type 1 fibers, which is very relevant in DM1, as the disease has a preferential atrophy for type 1 fibers [136]. The negative correlation between muscle strength and type 1 AF further demonstrates that the higher the fold change of the atrophy factor (the more the quantity of type 1 atrophic fibers increased) the more the maximal strength of the biopsied knee extensor decreased.

Figure 3-1 : Scatter plots and correlations between the fold change of maximal muscle strength and the fold change of muscle fiber size indicators.

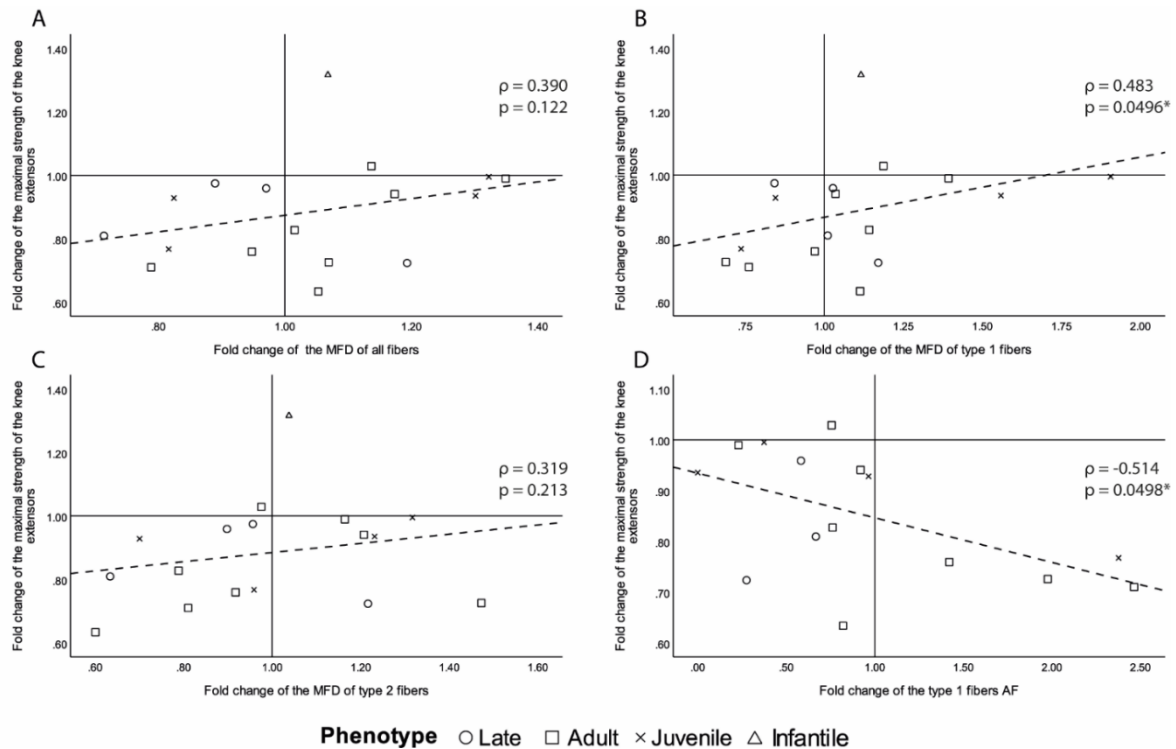


Figure 3-1 : Scatter plots of the fold change of the maximal strength of the knee extensors of the biopsied leg with fiber size and abnormal size indicators with $\rho > 0.250$. A- fold change of all fibers MFD, B- fold change of type 1 fiber MFD, C- fold change of type 2 fibers MFD and D- the fold change of type 1 fibers AF. ρ : Spearman's rank correlation coefficient, p : p-value, MFD: minimal Feret's diameter, AF: atrophy factor, * p-value < 0.050 .

3.5.3 Colocalized nuclear foci and MBNL1

Figure 3-2 : Representative image of colocalized nuclear foci FISH and MBNL-1 immunofluorescence.

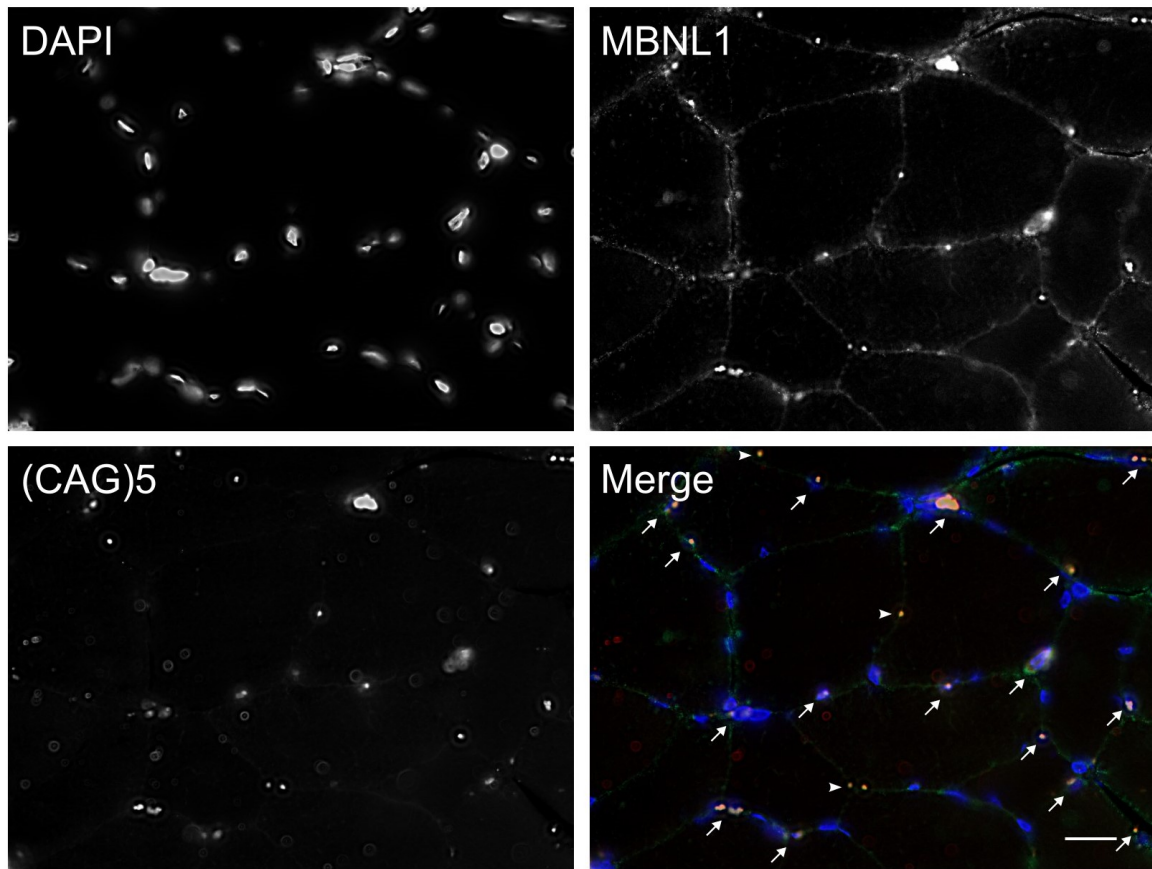


Figure 3-2 : Representative image of colocalized nuclear foci FISH and MBNL-1 immunofluorescence. Scale bar = 20 μ m. DAPI showing myonuclei, MBNL1, (CAG)5 RNA FISH showing nuclear foci and Merge showing a composite image (DAPI in blue, MBNL1 in green and RNA foci in red). Arrows point to RNA foci/MBNL1 positive nuclei. Note that some RNA foci/MBNL1 aggregates did not colocalize with DAPI (arrowheads).

Figure 3-3 : Individual changes in percentages of foci/MBNL1+ myonuclei at P3 and P4.

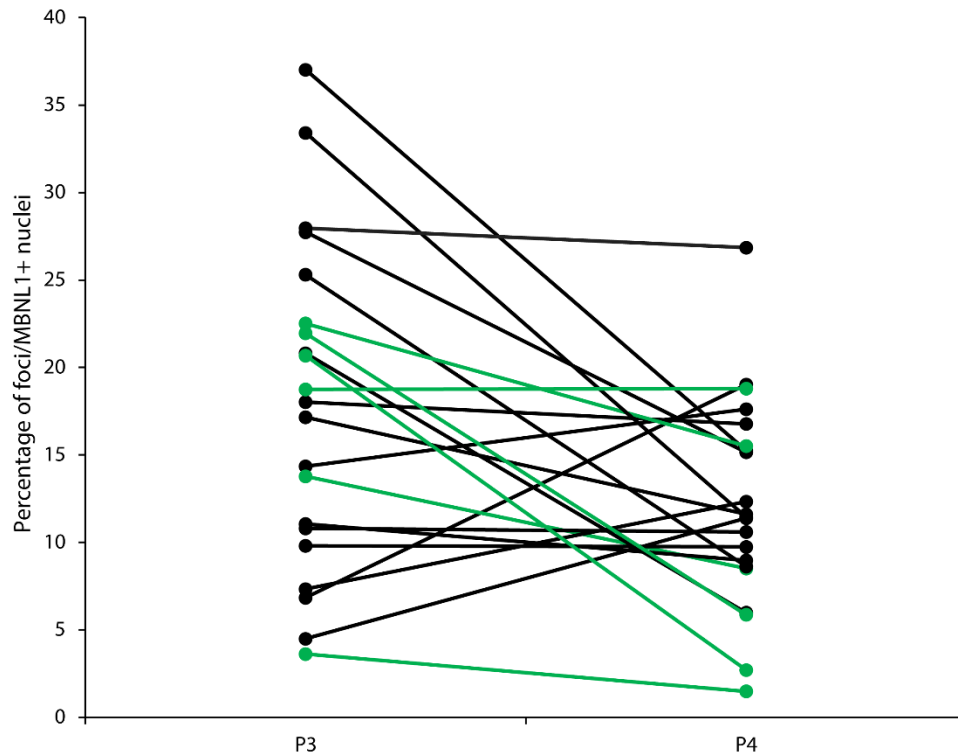


Figure 3-3: Percentage of foci/MBNL+ nuclei at P3 and P4. In green: participants who participated in a strength training program between P3 and P4. In black: all other participants

The accumulation of nuclear foci and sequestration of MBNL-1 is acknowledged as the major physiopathological mechanism in DM1 [62]. Accordingly, we next investigated how the accumulation of nuclear foci with MBNL1 changes over time. To this end, we performed a combined RNA FISH and MBNL1 immunofluorescence staining on muscle cross-sections, and quantified, in a blind manner, the percentage of nuclei positive for both RNA foci and MBNL1 aggregates (Figure 3-2). This dual detection method ensures that only positive nuclei exhibiting both overlapping RNA foci and MBNL1 aggregates are identified, thereby minimizing the potential for overestimation resulting from non-specific signals compared to single detection methods. Surprisingly, many participants presented a decreased percentage in doubly labeled foci/MBNL1+ nuclei. Figure 3-3 shows a visual representation of the foci/MBNL+ nuclei percentage change between P3 and P4 for each individual. Table 3-2 shows a descriptive presentation of the subjects with either increased, unchanged or increased the percentage of nuclear foci colocalized with MBNL-1 with a 20% change cut-off. This cut-off value was chosen as the standard deviation within the participants ranged from 2.0% to 25.8%, with an average of 8.5% (data not shown). Therefore, to ensure that the observed

change was a real change, the conservative value of 20% was chosen. Interestingly, among the 6 participants who underwent strength training between the two time points, 5 of them had a decreased percentage of positive nuclei. The 6th participant did not show changes in foci/MBNL1+ nuclei accumulation.

Table 3-2 : Descriptive data of subjects according to their change in foci/MBNL1+ nuclei percentage

Variable/group	Increased	Unchanged	Decreased
Number	4	6	11
Baseline age $\pm$ SD	43 $\pm$ 15	48 $\pm$ 12	52 $\pm$ 11
CTG $\pm$ SD	735 $\pm$ 246	623 $\pm$ 209	391 $\pm$ 334
Sex	4♀	3♀ / 3♂	3♀ / 8♂
Baseline (P3) % of nuclei positive for nuclear foci and MBNL1 $\pm$ SD	8.26 $\pm$ 4.25	16.07 $\pm$ 6.99	22.18 $\pm$ 9.11
MIRS score 1/2/3/4/5	0/1/1/2/0	0/0/2/4/0	0/2/2/7/0
Phenotype			
Infantile, n [%] (detailed n)	1 [100%] (1 ♀)	0 [0%]	0 [0%]
Juvenile, n [%] (detailed n)	2 [29%] (2 ♀)	4 [57%] (3 ♀, 1 ♂)	1 [14%] (1 ♂)
Adult, n [%] (detailed n)	1 [11%] (1 ♀)	2 [22%] (2 ♂)	6 [67%] (2♀, 4 ♂)
Late, n [%] (detailed n)	0 [0%]	0 [0%]	4 [100%] (1♀, 3♂)
Physical activity type			
Sedentary, n [%] (detailed n)	1 [17%] (1♀J)	1 [17%] (1♀ J)	4 [68%] (1♀A, 2♂A, 1♂L)
Physical activity, n [%] (detailed n)	3 [33%] (1♀I, 1♀J, 1♀A)	4 [45%] (2♀J, 1♂J, 1♂A)	2 [22%] (1♀A, 1♀L)
Strength training, n [%] (detailed n)	0 [0%]	1 [17%] (1♂A)	5 [83%] (1♂J, 2♂A, 2♂L)

Table 3-2 abbreviations: SD: standard deviation, n: number, %: percentage, detailed n: number of each sex and phenotype within the total number of that case, ♀: women, ♂: men, I: Infantile, J: Juvenile, A: Adult, L: Late. The cut-off fold change to distinguish the groups is 20%, meaning that the increased group had an increase > 20% fold change, the unchanged group had < 20% fold change increase or decrease and the decreased group had > 20% decrease.

As a next step, and prior to linear regression, Spearman's correlation was used to find participants' characteristics that were linked to the change in the percentage of foci/MBNL1+ nuclei. For regression analysis, some categorical data (phenotype and physical activity type) were converted to contain only two categories as the linear regression model only allowed for binomial categorical data (Table 3-3). Therefore, we grouped the phenotypes that have the most clinical similarities: infantile and juvenile DM1 participants were grouped together, while adult and late onset created the other group. For the physical activity type, strength training was chosen to be considered its own group because we hypothesized that this type of training is of sufficient intensity to influence nuclear foci accumulation and MBNL1 sequestration [180]. Fold change in the percentage of foci/MBNL1+ nuclei correlations with different variables can be found in Table 3-3.

Table 3-3 : Spearman's correlations with the fold change of foci/MBNL1+ nuclei

	Spearman's ρ	p-value
Continuous data		
Age	-0.199	0.387
CTG at baseline (P3)	0.299	0.187*
Fold change of maximal strength of the biopsied knee extensor	-0.028	0.909
Percentage of foci/MBNL1+ nuclei at baseline (P3)	-0.565	0.008*
Categorical data		
Sex	0.472	0.031*
Phenotype		
Infantile and juvenile vs. adult and late	0.551	0.010*
Physical activity type		
Strength training vs. others	0.348	0.122*

Table 3-3 legend : * significant correlations for the stepwise correlation model where p-value < 0.2.

The significant correlations ($p < 0.2$) were then run in the stepwise linear regression model. The best model had an adjusted R square of 0.441 ($p = 0.002$) with two significant variables (Table 3-4): 1) Percentage of nuclei containing nuclear foci and MBNL1 aggregates at P3 and 2) physical activity type in two categories, strength training vs. others. This shows that together, these two variables explain 44.1% of the fold change in the percentage of foci/MBNL1+ nuclei over time. The standardized beta represents the strength of the effect of the variable in the model, meaning that the percentage of foci/MBNL1+ nuclei at P3 has 1.6 times more effect than the participation in strength training in the model. Being a continuous variable, the percentage of foci/MBNL1+ nuclei at P3's beta represents the average multiplier, meaning that on average, the percentage of foci/MBNL1+ nuclei at P3 is multiplied by -0.046 to obtain the fold change in foci/MBNL1+ nuclei. While participating in strength training is a categorical variable, its beta represents the average difference, in other words, the strength training group had an average difference in foci/MBNL1+ nuclei fold change of -0.572 compared to the other participants. In summary, the higher value of the percentage of foci/MBNL1+ nuclei at P3 and the participation in a strength training program led to a reduction in the percentage of foci/MBNL1+ nuclei over time. These data are encouraging, as they suggest a plateau effect in foci/MBNL1+ nucleus accumulation. It is also possible that strength training contributes to the degradation of foci/MBNL1+ nuclei.

Table 3-4 : Linear regression model for foci/MBNL1+ nuclei change over 3 years.

Adjusted R ²	Model F value	Model p-value	Independent variables	Beta	95% CI	Variable F value	Variable p-value	Standardized Beta
0.441	8.884	0.002	Intercept	1.875	1.318; 2.431	39.232	< 0.001	
			Percentage of foci/MBNL1+ nuclei at P3	-0.046	-0.073; -0.020	13.599	0.002	-0.618
			Participation in a strength training program	-0.572	-1.102; -0.042	5.149	0.036	0.380

Table 3-4 abbreviation : CI : Confidence interval

3.5.4 Immunoblots

As described in the introduction, several proteins are misregulated in DM1 muscle and contribute to the underlying physiopathology. Among them, proteins we hypothesized had an impact on muscle wasting, such as GSK3 β and autophagy markers (p62, LC3) [62]. In addition, recent studies have also highlighted significant defects in mitochondria from DM1 muscle [134]. Here, we therefore examined the expression levels of several key proteins relevant to the DM1 physiopathology to not only complement our morphological and localization analyses (see above) but to also determine their potential as valid biomarkers of disease progression. Representative immunoblot images can be found in supplementary information Figure 3-6.

Figure 3-4 : Scatter plots and correlations between the fold change of the maximal strength of the knee extensors and the fold change of selected protein content.

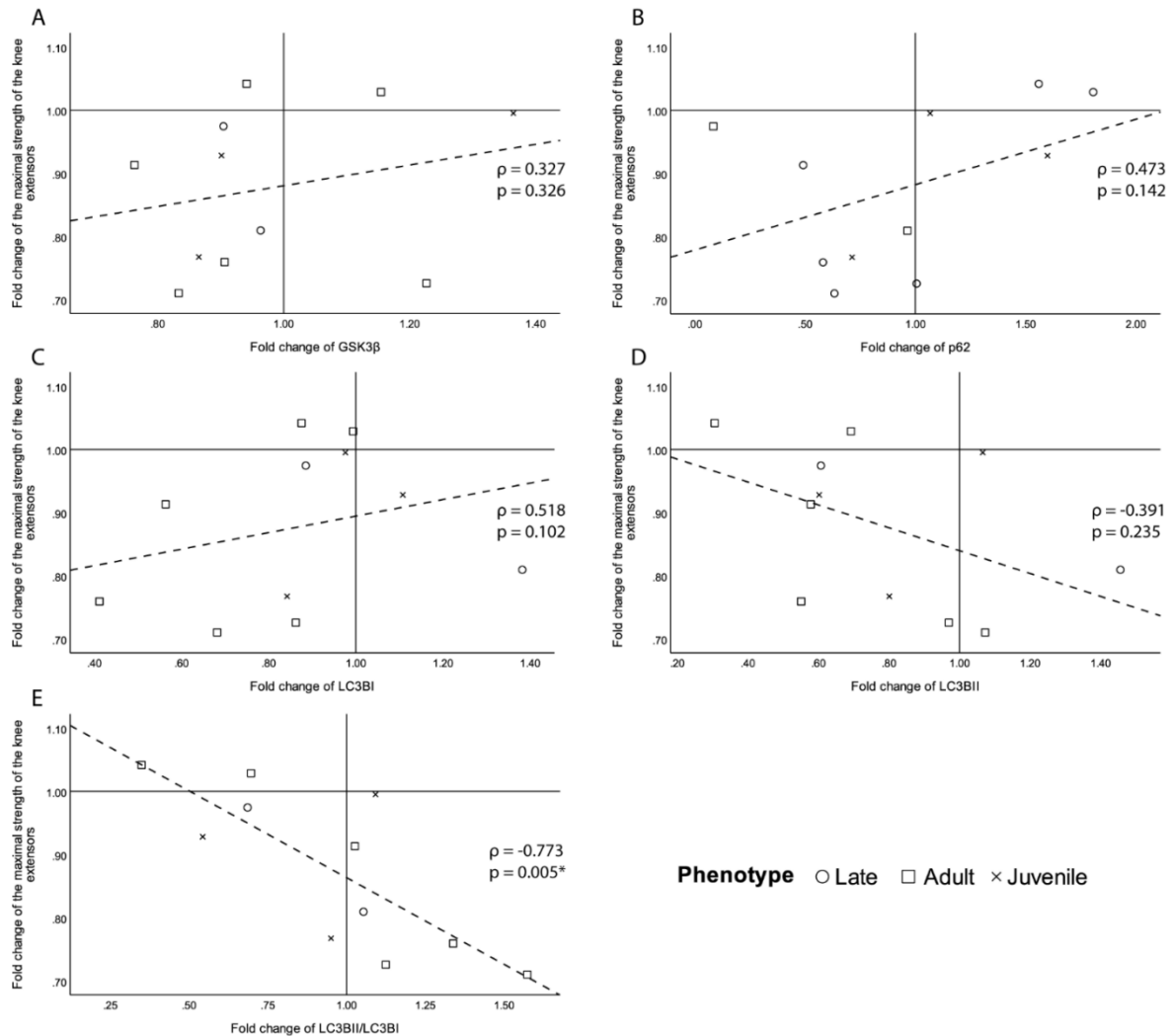


Figure 3-4 : Scatter plots of the fold change of the maximal strength of the knee extensors of the biopsied leg with A- the fold change of the ratio of LC3BII/LC3BI expression, B- the fold change of LC3BI expression, C- the fold change of LC3BII expression, D- the fold change of p62 expression and E- the fold change of GSK3 β expression. ρ : Spearman's rank correlation coefficient, p: p-value, * p-value < 0.050.

To identify their potential as biomarkers, the fold changes of the selected proteins were correlated with the fold change of the maximal strength of the knee extensors of the biopsied leg (Figure 3-4). There is a significant good to excellent correlation coefficient ($\rho = -0.773$, $p = 0.005$, Figure 3-4A) with the ratio of LC3BII/LC3BI. This signifies the more the ratio of LC3BII/LC3BI increases over time, meaning that autophagy increases over time, the more the maximal strength of the knee extensors decreases. The following correlations, although not significant still had a fair or better

correlation strength and were presented for transparency and clarity. There is a moderate to good relationship ($\rho = 0.518$, $p = 0.102$, Figure 3-4B) between the fold change of LC3BI and maximal strength fold change. There is also a fair inverse correlation ($\rho = -0.391$, $p = 0.235$, Figure 3-4C) between the fold change of LC3BII, which is an indicator of the quantity of autophagosomes, and the change in maximal strength. The autophagy indicator, p62, shows a fair relationship ($\rho = 0.473$, $p = 0.142$, Figure 3-4D) with maximal strength change. Since p62 levels reduce when autophagy is induced [224], it makes sense that the correlation with maximal strength change is positive. A fair relationship between maximal strength fold change and GSK3 β ($\rho = 0.327$, $p = 0.326$, Figure 3-4E), has been found. The positive direction of the correlation means that the more GSK3 β decreases over time, the more maximal strength decreases. The correlations of maximal muscle strength fold change with OXPHOS proteins expression fold change were all $\rho < 0.25$ (supplementary information Table 3-10).

3.6 Discussion

The aim of this study was to identify physiopathological markers related to the maximal strength loss over time in individuals with DM1. To achieve this, muscle biopsies of the *vastus lateralis* were collected 3 years apart within a larger longitudinal study. To our knowledge, this is the first longitudinal study in DM1 to analyze skeletal muscle biopsies for physiopathological markers such as fiber size and foci/MBNL1+ nuclei. Thus, this represents an important first step for the identification of biomarkers that are essential to inform clinical trials and monitor disease progression. The chosen variables of interest in this study were muscle fiber histomorphology, nuclear foci with MBNL-1 colocalization and protein expression of some key proteins that are misregulated in DM1.

Our results have shown that the fold change of maximal strength of the biopsied muscle show fair to good correlations with the fold change of all, type 1 and type 2 MFD as well as with the AF of type 1 fibers. This indicates that the progression of fiber atrophy, especially type 1 fibers, is an associated factor to maximal muscle loss. These results are not surprising as DM1 is known to present a preferential type 1 muscle fiber atrophy [136]. Additionally, these correlations are significant even if there is no significant change of the average of MFD and AF over three years while the maximal muscle strength has significantly decreased (data not shown). This can be explained by examining the scatter plots in Figure 3-1. While we can see that almost all participants have decreased maximal strength of the knee extensors of the biopsied leg (fold change < 1), some participants showed an increase in type 1 MDF and a decrease in type 1 AF (Figure 3-1). Nevertheless, the participants who showed an increase in type 1 MDF and a decrease in type 1 AF are the ones who lost the least strength.

This suggests that there are other factors not explained by muscle fiber size, that contribute to maximal strength loss in DM1. It also suggests that an increase in type 1 MFD/reduction in type 1 AF has a protective effect on maximal strength loss. It does seem that muscle fiber hypertrophy might be a protective mechanism in DM1, as it has been reported that in the increasingly advanced stages of DM1, there is a presence of great heterogeneity of muscle fiber size, with many atrophic fibers, alongside hypertrophic ones [136]. Clearly, additional studies are warranted to gain further insight into the driving factors contributing to maximal muscle strength loss in DM1. Furthermore, this highlights the importance of individual assessments in DM1, given the high heterogeneity of the disease, as some changes might be missed if only averages of whole participants' groups are measured.

The next step of this study was to evaluate the accumulation of nuclear foci with MBNL1. Surprisingly, many participants had a decrease in their percentage of foci/MBNL1+ nuclei. To confirm which variables had an influence on foci/MBNL1+ nuclei reduction, a regression model was used. Of course, this model is exploratory in nature, and the low number of participants does not allow for a complete explanatory model. As expected, correlation results showed phenotype and strength training were significant variables, as well as CTG repetitions, age, and baseline percentage of foci/MBNL1+ nuclei. Surprisingly, even if it has already been shown that with a reduction CUG expansion (CUG^{exp}) transcripts or MBNL1 sequestration, there is a reduction of DM1 symptoms [225], foci/MBNL1+ nuclei change did not correlate with maximal muscle strength change. The stepwise regression model found that using baseline percentages of foci/MBNL1+ nuclei with participation in strength training was the best model. Indeed, this model would explain 44.1% of the variance of foci/MBNL1+ nuclei percentage, where the percentage of foci/MBNL1+ nuclei at baseline has more impact than participation in a strength-training program. The effect of exercise in foci/MBNL1+ nuclei reduction is not surprising, as it has already been reported in mouse models [179]. However, this confirmation in humans is key as it clearly illustrates the potential benefits of regular exercise training on the DM1 muscle pathology. Nevertheless, strength training as a key variable in this regression model reinforces the growing body of literature that strength training has an important role in the management of muscular impairments in DM1 [158, 184-186, 188-190, 217]. As previously stated, the importance of the percentage of foci/MBNL1+ nuclei at baseline as a variable in this regression model suggests that there may be a plateau effect in foci/MBNL1+ nucleus accumulation. Another unexpected result was that the participants with decreased percentage of foci/MBNL1+ nuclei had the highest baseline percentage of foci/MBNL+ nuclei and were mostly of late and adult phenotype and with the lowest CTG repetitions. This counterintuitive result as well as the plateau effect brought us to the hypothesis that nuclear foci dynamics might come into play in

unexpected ways. Previous studies have shown that RNA foci are dynamic structures [56]. There have indeed been multiple mechanisms that influence foci stability and cytoplasmic export as well as MBNL1 sequestration [54] that could contribute to this plateau effect. Notably, the role of RNA-binding proteins, including DEAD-box helicases, has been found to play an important role in nuclear foci stability [54]. It has also been reported that cell cycles influence foci/MBNL1+ nuclei accumulation, and that mitosis can decrease foci/MBNL1+ nuclei load [58]. This could be a mechanism induced by strength training that helps reduce foci/MBNL1+ nuclei load when satellite cells replicate to increase myonuclei numbers and sustain muscle growth.

Finally, to evaluate the underlying cellular mechanisms and identify a potential marker that could accurately follow disease progression, the fold change in selected protein expression was correlated with the change in maximal strength. The most interesting result is the strong and significant negative correlation between the fold change in LC3BII/LC3BI ratio and maximal strength. Along with the fair negative correlation of the fold change of LC3BII with the change in maximal strength of the biopsied knee extensor, the latter result brings some insight for biomarker identification. An increase in LC3BII/LC3BI ratio and LC3BII are indicators of increased autophagy, and impaired autophagic flux has been linked to muscle wasting in DM1 [226]. This link between the progression of maximal strength loss and autophagy is further reinforced by the fair positive correlation between the fold change of p62 and the fold change of maximal muscle strength. Indeed, the induction of autophagy decreases p62 levels by degrading p62, if there is no transcriptional change [224]. Therefore, the positive direction of this correlation is not surprising and means that the more its expression decreases over time, the more autophagy increases, the more maximal strength decreases. It is to be noted that the correlations of change in maximal muscle strength with changes in LC3BII and p62 are only fair and should be interpreted with caution. They serve to support the results from the good to excellent correlation of maximal muscle strength change with LC3BII/LC3BI and point to the role of autophagy in skeletal muscle impairment progression in DM1. Furthermore, these results support emerging literature that there are indeed autophagy impairments that are to be considered in DM1 pathophysiology [131, 132]. It is not surprising that there were no correlation coefficients above 0.25 for the change in OXPHOS protein expression with maximal muscle strength, as although reduced mitochondrial content is increasingly reported in DM1, it has not been associated with muscle weakness [133, 134]. These results remain exploratory and serve to guide future research.

3.6.1 Study limitations

The main limitation of this study is the small sample size, which increases the risk of type II errors and limits generalizations to the whole DM1 population. This is especially true for the immunoblot analysis. The small sample size also limits regression models that would help determine important variables that explain the observed changes in skeletal muscle. Furthermore, our cohort of participants is somewhat heterogeneous and includes various phenotypes (all adult-onset phenotypes except for one participant) and both sexes, two known factors that modify DM1 clinical presentation [15, 97]. The diversity within the studied population might have led to overlooked findings that could have held significance for a particular phenotype or sex. This heterogeneity was deliberate and was made to address the limitations posed by the small sample size. Nevertheless, this study represents the most extensive exploration of skeletal muscle physiopathology in DM1 conducted longitudinally to date.

3.7 **Conclusion**

This is the first study, to our knowledge, that analyzes skeletal muscle biopsies with a longitudinal design in humans with DM1. It places important first steps to understanding how skeletal muscle evolves with the progression of the disease. The main findings of this study are the link between type 1 fiber size change with maximal muscle strength change as well as the importance of the baseline percentage of foci/MBNL+ nuclei and participation in a strength training program in foci/MBNL+ nuclei percentage change over time. These last results suggest a plateau effect for foci/MBNL+ nuclei percentage and add to the building evidence of the importance of exercise and strength training in the management of DM1. Results indicate that autophagy, notably LC3BII/LC3BI ratio, could be an interesting cellular mechanism to study skeletal muscle impairment in DM1. Further studies are needed to confirm this.

3.8 **Acknowledgements**

We would first and foremost like to thank all the participants in this study. We would then like to thank the medical staff at the neuromuscular disease clinic of the Centre Intégré Universitaire de Santé et de Services Sociaux du Saguenay–Lac-St-Jean and Dr Jean Mathieu, M.D. for their work in precisely phenotyping all the participants. We would like to thank Hélène Simard for her work with the participant's recruitment and Isabelle Côté, M.Sc. for her work in the project's coordination as well as her support in statistical analyses. We would also like to thank Djamal Berbiche, Ph.D. (Senior Statistician) for his support in the statistical analyses. We thank Felipe E. Broering, Ph.D. and Manon Dargegen for their help with the immunoblots experiments and Professor Gilles Gouspillou, Ph.D.

for kindly providing us with some antibodies. Image acquisition and image analysis for foci and MBNL1 nuclear colocalization were performed using equipment provided by the Cell Biology and Image Acquisition Core (RRID: SCR_021845), funded by the University of Ottawa, Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada, and the Canada Foundation for Innovation.

This study was funded by the *Programme de soutien au développement de la mission universitaire: Enseignement et recherche du CIUSSS-SLSJ* and the Marigold Foundation. ED and CG hold a career–grant funding from *Fonds de recherche du Québec(santé* (no 31186 and no 31011). M-PR and J-PL-G hold a Ph.D. study and Postdoctoral Fellowship grants from *Fonds de recherche du Québec–santé*.

3.9 Supplemental information

Table 3-5 : Antibodies used for immunoblots.

Antibody	Source/Product no.	Dilution
GSK3- β	Santa cruz, # 71186	1/1000
anti-OXPHOS	Abcam / MitoSciences # ab110413	1/1000
Rabbit anti-LC3	Cell signaling #12741	1/1000
Mouse anti-p62/SQSTM1	Novus Biologicals Inc. clone 2C11	1/1000
Goat anti mouse IgG	Abcam # Ab6728	1/5000
Goat anti rabbit IgG	Abcam # Ab6721	1/5000

Table 3-6 : Participant's characteristics: histomorphological data.

		Number (%)	Age (SD) [min-max]	CTG (SD) [min-max]	Number ♀/♂	Number infantile/ juvenile/ adult/ late
Sex	Women	8 (47)	47 (13) [27-65]	549 (309) [101-1097]	--	--
	Men	9 (53)	54 (8) [39-64]	342 (238) [85-673]	--	--
Phenotype	Infantile	1 (6)	33 (--) [33-33]	675 (--) [675-675]	1/0	--
	Juvenile	4 (24)	40 (12) [27-57]	598 (20) [570-615]	3/1	--
	Adult	8 (47)	54 (5) [45-62]	505 (298) [170-1097]	3/5	--
	Late	4 (24)	60 (5) [54-65]	91 (7) [85-101]	1/3	--
Physical activity type	Sedentary	6 (35)	56 (5) [48-64]	470 (398) [89-1097]	2/4	0/1/3/2
	Physical activity	7 (41)	48 (15) [27-65]	455 (225) [101-675]	6/1	1/2/3/1
	Strength training	4 (24)	50 (9) [39-58]	369 (244) [85-608]	0/4	0/1/2/1

Table 3-6 legend: %: percentage, SD: standard deviation, ♀: women, ♂: men

Table 3-7 : Participant's characteristics: nuclear foci and MBNL-1 co-localization

		Number (%)	Age (SD) [min-max]	CTG (SD) [min-max]	Number ♀/♂	Number infantile/ juvenile/ adult/ late
Sex	Women	10 (48)	48 (12) [27-65]	624 (325) [101-1097]	--	--
	Men	11 (52)	50 (12) [29-64]	431 (283) [85-954]	--	--
Phenotype	Infantile	1 (5)	33 (--) [33-33]	675 (--) [675-675]	1/0	--
	Juvenile	7 (33)	43 (12) [27-57]	742 (206) [570-1097]	5/2	--
	Adult	9 (43)	51 (10) [29-62]	527 (271) [170-1097]	3/6	--
	Late	4 (19)	60 (5) [54-65]	91 (7) [85-101]	1/3	--
Physical activity type	Sedentary	6 (28)	54 (3) [47-57]	638 (417) [90-1097]	3/3	0/2/3/1
	Physical activity	9 (43)	46 (14) [27-65]	543 (266) [101-954]	7/2	1/4/3/1
	Strength training	6 (28)	48 (13) [29-64]	378 (244) [85-608]	0/6	0/1/3/2

Table 3-7 legend: %: percentage, SD: standard deviation, ♀: women, ♂: men. The control subject used as negative control for this protocol was a healthy 31-year-old female who practiced moderate physical activity.

Table 3-8 : Participant's characteristics: Immunoblotting

		Number (%)	Age (SD) [min-max]	CTG (SD) [min-max]	Number ♀/♂	Number infantile/ juvenile/ adult/ late
Sex	Women	5 (45)	47 (14) [27-60]	648 (134) [567-885]	--	--
	Men	6 (55)	57 (7) [45-64]	302 (195) [85-533]	--	--
Phenotype	Infantile	0 (0)	--	--	--	--
	Juvenile	3 (28)	40 (15) [27-57]	595 (23) [570-615]	3/0	--
	Adult	6 (54)	56 (6) [45-62]	515 (217) [254-885]	2/4	--
	Late	2 (18)	60 (5) [57-64]	87 (3) [85-89]	0/2	--
Physical activity type	Sedentary	3 (28)	57 (2) [55-60]	585 (316) [254-885]	2/1	0/1/2/0
	Physical activity	4 (36)	46 (16) [27-62]	560 (42) [500-601]	3/1	0/2/2/0
	Strength training	4 (36)	56 (8) [45-64]	264 (218) [85-533]	0/4	0/0/2/2

Table 3-8 legend: %: percentage, SD: standard deviation, ♀: women, ♂: men.

Table 3-9 : Other correlations between fold change of maximal muscle strength of the knee extensors with fold change of muscle fiber size and abnormal size indicators.

Variable	Spearman's correlation coefficient with the fold change of the maximal strength of the knee extensors	p-value
Fold change of the variability coefficient	-0.120	0.6461
Fold change of type 1 fibers HF	0.288	0.3176
Fold change of type 2 fibers AF	-0.239	0.3904
Fold change of type 2 fibers HF	0.343	0.2296

Figure 3-5 : Representative images of colocalized nuclear foci FISH and MBNL-1 immunofluorescence.

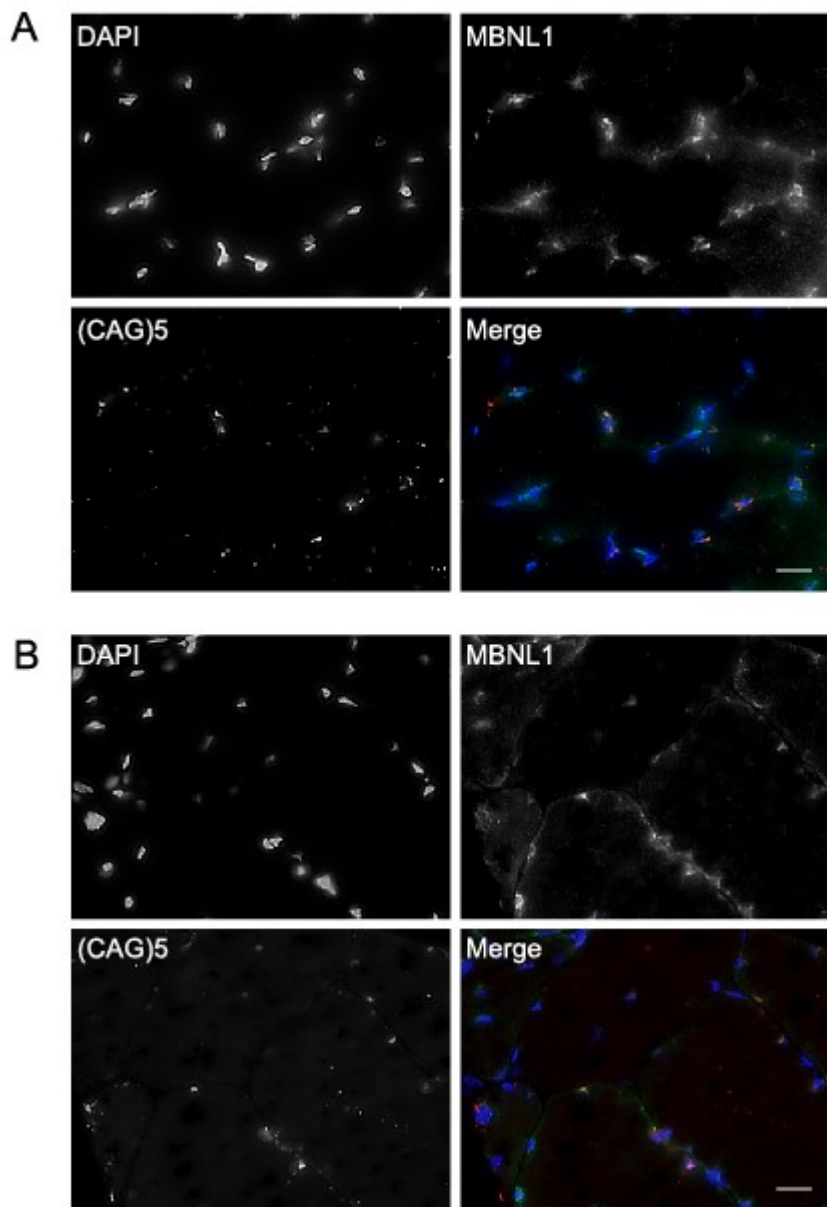


Figure 3-5 legend: Two other representative image sets of colocalized nuclear foci FISH and MBNL-1 immunofluorescence. Figure 3-5A and Figure 3-5B are from different participants. Scale bar = 20 μ m. DAPI showing myonuclei in the first image, MNBL1 in the second image, (CAG)5 RNA FISH showing nuclear foci in the third image and Merge showing a composite image in the fourth image.

Figure 3-6 : Representative immunoblot images for all evaluated proteins.

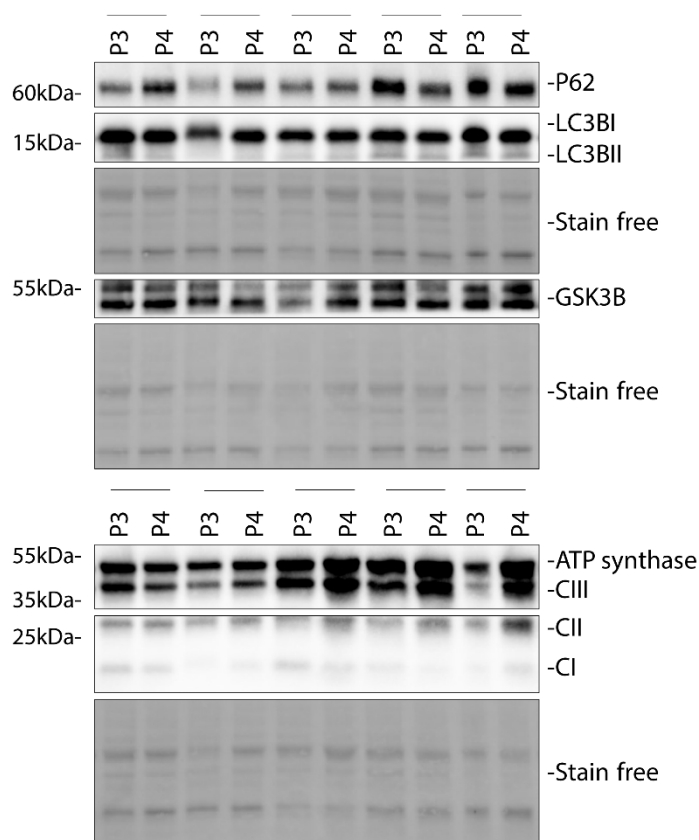


Figure 3-6 legend: Representative images of Western blots participants with DM1. Western blot images and their stain-free images as the loading control (presented below their respective proteins).

Table 3-10 : Correlations of the fold change of maximal strength of the knee extensors with the fold change of OXPHOS proteins expression

OXPHOS protein	Spearman's correlation coefficient with the fold change of the maximal strength of the knee extensors	p-value
Complex I	0.155	0.650
Complex II	0.018	0.958
Complex III	0.009	0.979
ATP synthase	0.045	0.894

4 **Chapitre 4**

Strength-training effectively alleviates skeletal muscle impairments in myotonic dystrophy type 1

Marie-Pier Roussel, MPT, M.Sc.^{a, b, c} Luc J. Hébert, PT, Ph.D.^{d, e} and Elise Duchesne PT, Ph.D.^{b, c, f*}

a- Département des sciences fondamentales, Université du Québec à Chicoutimi, Saguenay, Québec, Canada.

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

c- Centre de recherche Charles-Le Moyne – Saguenay–Lac-Saint-Jean sur les innovations en santé (CR-CSIS), Faculté de médecine et des sciences de la santé de l'Université de Sherbrooke, Site Saguenay, Saguenay, Québec, Canada.

d- Centre interdisciplinaire de recherche en réadaptation et intégration sociale (CIRRIS), Québec, Québec, Canada.

e- Départements de réadaptation et de radiologie et médecine nucléaire, Faculté de médecine, Université Laval, Québec, Québec, Canada.

f- Unité d'enseignement en physiothérapie, département des sciences de la santé, Université du Québec à Chicoutimi, Saguenay, Québec, Canada.

*Corresponding author:

Elise Duchesne, PT, 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, Canada G7H 2B1

Office: 418 545-5011 (# 6148); Fax: 418-545-5012

E-mail: elise1_duchesne@uqac.ca

Neuromuscular disorders 2020 Apr;30(4):283-293. doi: 10.1016/j.nmd.2020.02.015.

4.1 Résumé

INTRODUCTION: La dystrophie myotonique de type 1 (DM1) est une maladie multisystémique caractérisée par une faiblesse musculaire progressive. L'objectif de ce projet est d'évaluer les effets d'un programme d'entraînement en force des membres inférieurs de 12 semaines chez 11 hommes atteints de DM1.

MÉTHODES: La force musculaire isométrique maximale (MIMS), le test de 30 secondes assis-debout (30ssts), ainsi que les tests de marche de 10 mètres à vitesse confortable et maximale (10mWT) ont été évalués au départ, à 6 et 12 semaines, puis à 6 et 9 mois. La méthode d'évaluation de la force à une répétition maximale (1RM) des exercices d'entraînement a été réalisée à 0, 6 et 12 semaines. Des biopsies musculaires ont été prélevées dans le muscle vaste latéral au départ et à 12 semaines pour évaluer le typage des fibres musculaires et leur taille (y compris les facteurs d'atrophie/hypertrophie).

RÉSULTATS: La performance aux tests de force et fonctionnels s'était significativement améliorée à la 12^e semaine. La MIMS des extenseurs du genou a diminué au 9^e mois, tandis que l'amélioration de la vitesse de marche et de la performance au 30ssts a été maintenue. En moyenne, il n'y a pas eu de changements significatifs dans le typage ou la taille des fibres après l'entraînement. Une analyse plus approfondie a montré qu'un facteur d'hypertrophie anormal au départ pourrait expliquer les différentes variations de taille musculaire parmi les participants.

CONCLUSION: L'entraînement en force induit une amélioration de la MIMS et des gains fonctionnels durables chez les personnes atteintes de DM1. Le facteur d'hypertrophie anormal pourrait être un élément clé pour identifier les répondeurs forts et faibles à l'hypertrophie dans la DM1.

4.2 Abstract

INTRODUCTION: Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is a multisystemic disease characterized by progressive muscle weakness. The aim of this project is to evaluate the effects of a 12-week lower limb strength training program in 11 men with DM1.

METHODS: Maximal isometric muscle strength (MIMS), 30-second sit-to-stand (30ssts), comfortable and maximal 10-meter walk test (10mwt) were evaluated at baseline, 6 and 12 weeks, and at 6 and 9 months. The one-repetition maximum (1RM) strength evaluation method of the training exercises was completed at baseline, 6 and 12 weeks. Muscle biopsies were taken in the *vastus lateralis* at baseline and 12 weeks to evaluate muscle fiber typing and size (including atrophy/hypertrophy factors).

RESULTS: Performance in strength and functional tests all significantly improved by week 12. MIMS of the knee extensors decreased by month 9, while improved walking speed and 30ssts performance were maintained. On average, there were no significant changes in fiber typing or size after training. Further analysis showed that individual abnormal hypertrophy factor at baseline could explain the different changes in muscle size among participants.

CONCLUSION: Strength training induces MIMS and lasting functional gains in DM1. Abnormal hypertrophy factor could be a key component to identify high and low responders to hypertrophy in DM1.

Key words: 1- myotonic dystrophy, 2- strength training, 3- muscle strength, 4- functional capacity, 5- muscle fiber size.

4.3 Introduction

Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is the most prevalent neuromuscular disease in adults [1, 3]. It is nevertheless a rare disease with an average prevalence of 1 out of 20 000 worldwide [3] that reaches 1 out of 475 in the Saguenay—Lac-St-Jean region of Québec (Canada) [9]. DM1 is a progressive and multisystemic disease caused by abnormal cytosine, thymine and guanine (CTG) repetitions on the *Dystrophy Myotonic Protein Kinase (DMPK)* gene [13], which in turn leads to the accumulation of toxic RNA within cells causing RNA-binding proteins sequestration and related dysregulation in alternative splicing [227].

DM1 is separated into five different phenotypes according to the age of onset of the symptoms and their severity: congenital, infantile, juvenile, adult and late onset [15]. The number of CTG repetitions is only moderately correlated to the age of onset and disease severity [19]. DM1 affects the cardiac, endocrine, neurological, digestive and musculoskeletal systems, to name a few [1]. Neurological impairments include daytime sleepiness, cognitive impairments and apathy [1, 69]. The musculoskeletal system is particularly affected and people with DM1 have slowly progressive muscle weakness along with muscle atrophy [1]. A study from our group has shown that they lose from 24.5 to 52.8% of their maximal strength on a 9-year period depending on the muscle group [85]. Muscle weakness has been shown to be one of the main explanatory factors of reduced social participation in this disease [161]. One study has linked muscle weakness of the knee extensors and ankle dorsiflexors to physical limitations in the adult and late onset phenotypes [159]. Reduction in knee extensor maximal strength was also one of the main explanatory factors of a reduced performance in the timed up and go test [159]. It has also been reported that the disease affects men and women differently: men tend to have more weakness and myotonia while women have more digestive and cardiac problems [97]. Furthermore, it has been shown that men tend to lose maximal muscle strength faster than women [85, 170]. These factors make DM1 a very heterogenous disease.

Strength training is a method of choice to counter muscle weakness in most populations: research has shown that regular training in a 6 to 8 repetition maximum (RM) range leads not only to maximal strength gains, but also to muscle hypertrophy [105]. Both neuronal and morphological adaptations explain gains in maximal strength [120, 124, 228-230]. It is well accepted in the literature that neurological adaptations make their greatest contribution during the early stages of a training program [120, 124, 231] even if there is no consensus for the time at which they plateau [232]. Regarding hypertrophic processes, their main contribution to strength gains occurs in the later stages of training programs [124, 233], which is supported by the various indicators of muscle size showing significant

changes after 8-12 weeks of regular training [120]. In DM1, strength training has been shown to be safe [173] and some studies even reported increases in maximal strength [184, 185, 188]. A scoping review about training and exercise in DM1 has shown that there are still many gaps in the existing literature: while clinical measurements are frequently used to evaluate the effects of training, some fundamental measurements are very rare while others are still absent [175]. Indeed, according to this scoping review, there are only three studies [186, 188, 234] that used fundamental measures to evaluate the effects of a strength training program in DM1. Among these studies, only one has evaluated muscle hypertrophy, however there was no significant change in muscle size nor in muscle fiber size [188]. Nevertheless, it is to be noted that only one leg was trained and the opposite leg was used as control [188]. Because of this gap of literature, the physiological mechanisms behind observed strength gains in DM1 remain unknown: are they only due to neurological adaptations or is muscle hypertrophy also possible despite the genetic defect? The first possibility would imply that these gains in maximal strength would have no effect on the reversal of muscle atrophy. However, if muscle hypertrophy is possible in this population, strength training could be an effective way to slow down or even counter the progressive muscle weakness that is inherent to the disease.

Muscle hypertrophy can be evaluated by several possible ways. The first and most obvious method is by medical imaging techniques that allow the evaluation of muscle size [151, 152]. However, these techniques, such as magnetic resonance imaging are very expensive and difficult to access. Another way to indirectly evaluate muscle size is to assess muscle fiber size by microscope using a muscle sample collected by muscle biopsy. This technique allows many possible complementary analyses in order to have a detailed view of the muscle architecture. For example, in DM1, it has already been reported that patients not only have an abnormal amount of atrophic fibers, but also of hypertrophic fibers [235]. It has been hypothesized that the hypertrophic fibers are present to compensate for the atrophic fibers [235]. Lastly, another way to indirectly assess possible muscle hypertrophy induced by strength training is to evaluate the period when participants gain maximal muscle strength: the first strength gains are primarily due to neuronal adaptations, while muscle growth increases significantly after 8-12 weeks of training [120, 124, 228].

To counter the gap in the existing literature, the aim of this study was to evaluate the effects of a 12-week lower limb strength training program over time on lower-limb muscle strength, *vastus lateralis* fiber size and function in men with DM1.

4.4 Materials and methods

4.4.1 Recruitment

All the patients from the DM1 patient list of the neuromuscular clinic of Jonquière, Québec, Canada were evaluated for eligibility. Those who met the inclusion/exclusion criteria and who had already given their consent to be contacted for research were then called by our recruiter. Participants had to be aged between 30 and 65 years old, to be able to walk without assistance, to be able to give their informed consent, to reside in the Saguenay-Lac-Saint-Jean region and the DM1 diagnosis had to be confirmed by genetic analysis. Exclusion criteria were to have contraindications to maximal strength testing and training or to muscle biopsy (Appendix 1 for the complete list of inclusion/exclusion criteria).

This study was limited to men to have the most homogenous convenience sample possible since recent literature has shown that DM1 affects men and women differently [85, 97, 170] and skeletal muscle mass is significantly different between men and women in absolute terms and relative to body mass [236]. The exclusion criteria regarding contraindications to maximal strength testing and training were very restrictive to ensure that the physically demanding training program would have no adverse effects on the participants. For cohort description purposes, the predicted maximal strength was also calculated from Hogrel et al. formula [156]. This study uses similar maximal isometric muscle strength (MIMS) evaluation methods to the one used in the present study and thus allows a good way to calculate the percentage of predicted strength of each participant. The study was approved by the Ethics Review Board of the *Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux* of Saguenay-Lac-Saint-Jean (Québec, Canada) and all participants gave their written informed consent.

4.4.2 Training program

All participants completed a, twice a week, 12-week training program, resulting in a total of 21 training sessions, excluding the three evaluation sessions (Figure 4-1). All training sessions were supervised by either trained physiotherapy students (MM or MS-G) or physiotherapists (M-PR or ED). Participants started each training session with 5 minutes low-moderate intensity cycling. They completed 3 series of 6 to 8 RM of five lower limb training exercises (leg extension, leg press, hip abduction, squat and plantar flexion) with a 3-minute rest between the series. The weight was determined by trials carried out in the first session: it was deemed appropriate when the participant was able to complete a maximum of 6 to 8 repetitions of movement in the full range of motion of the

targeted exercise before failure (6-8 RM). During their training, when participants were able to complete more than 8 full ranged repetitions, the load of a given exercise was increased to the next weight increment allowed by the apparatus for the next series. To optimize the attendance of the participants, every participant was contacted on Sundays by the training program coordinator (M-PR) to confirm their presence during the week. If a participant could not be present at a scheduled training session, another period was proposed at his convenience and the training session was rescheduled later in the same week. When rescheduling, at least one day of rest between sessions was favored, and consecutive training sessions were exceptionally allowed if there was no other option for the participant's schedule.

Figure 4-1 : Protocol evaluation session's timeline and studied variables.

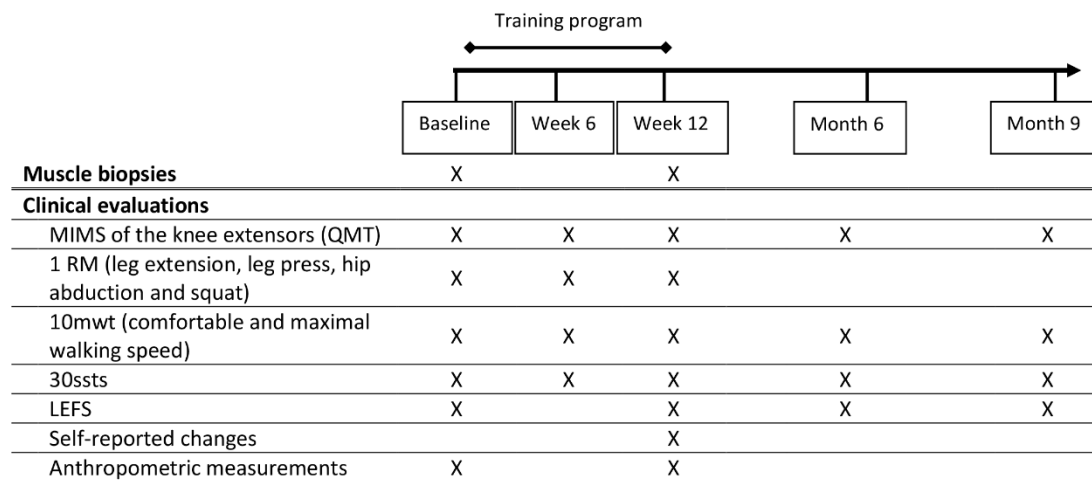


Figure 4-1 legend : The different evaluation session times are marked on the timeline. The different tests and evaluations are marked by an "X" below the corresponding evaluation period in which they took place. The training program was completed twice a week between the baseline and week 12. Maximal isometric muscle strength: MIMS, 1 repetition maximum: 1 RM, 10-meter walk test: 10mwt, 30-second sit-to-stand: 30ssts, lower extremity functional scale: LEFS.

4.4.3 Clinical measurements

Clinical and anthropometric measurements were performed by trained physiotherapy students (MM or MS-G) or physiotherapist (M-PR) (Figure 4-1). The weight of all participants was measured using the InBody 570 scale (InBody, Ottawa, Canada). All functional evaluations and questionnaires were conducted according standardized operating procedures and have been selected for their good metrological qualities in DM1 or in other populations [144, 221, 237-239].

4.4.3.1 Strength testing

MIMS of the knee extensors was evaluated using quantified muscle testing (QMT), a reliable and valid technique for DM1 population, as previously published [221]. Furthermore, maximal muscle strength was also evaluated with the one-repetition maximum (1RM) method for 4 out of the 5 lower limb strength exercises of the training program (leg extension, leg press, hip abduction and squat). Plantar flexion was not evaluated with the 1RM method considering the variations in exercise execution between participants (bipodal vs unipodal), making it impossible to use a standardized assessment position. 1 RM for all other training exercises was evaluated as follows: an estimate of the 1RM was calculated using the Epley formula [240] and the participant was asked to perform as many repetitions as possible at that calculated weight. If the participant was not able to complete a full ranged repetition, the weight was lowered. If the participant was able to complete two or more full ranged repetitions, the weight was increased. A mandatory 3-minute rest between trials was carefully timed. In some cases, the 1RM could not be performed due to the limits of the training device (the participant's 1RM would exceed the maximal load of the device or would be between two weights increments permitted by the device). In those circumstances, 1RM was estimated using the Epley formula. Also, signs, symptoms and any particular condition were documented on an individual basis in order to understand, if necessary, the results obtained.

4.4.3.2 10-meter walk tests and 30 second sit-to-stand

Ten-meter walk tests (10mWT), at comfortable and maximal paces, were used to measure walking speed. At both paces, running was not allowed. In order to have the most accurate results, before and after the 10 m, there was a 2 m acceleration and deceleration distance, giving a total distance of 14 m that the participants had to walk. Participants had to start on the 0 m mark and were asked to walk at a comfortable speed, the chronometer was started on the 2 m mark, stopped on the 12 m mark and the participants were asked to stop walking on the 14 m mark. The same procedure was followed for the 10mwt at maximal speed. For each test, the average of two trials was used. The time to cover the 10 m was recorded and converted in meters/second ($10 \text{ m} / \text{time in seconds}$).

For the 30 second sit-to-stand (30ssts), the participants were asked to sit on an armless 43 cm high chair. A full repetition was explained and demonstrated (where the hip and knees reached 0° flexion and the buttocks had to touch the seat of the chair). The participants were asked to perform as many repetitions as possible in 30 seconds. The last repetition was counted only if the participant had completed more than half of it when 30 seconds was reached. The average of two trials was used. The participants were allowed a rest between each trial.

4.4.3.3 Questionnaires and self-reported changes

The lower extremity functional scale (LEFS) was used to monitor perceived lower limb functional capacity throughout the study. The LEFS is expressed as a score out of 80, the lower the score, the greater the level of disability. A systematic review about the LEFS has shown its excellent test-retest reliability with a pooled estimate of its minimal detectable change of 6 points [237]. LEFS was self-administered, and participants were allowed to ask any questions to better understand the questionnaire if needed. Participants were also asked what changes they perceived was induced by the training program at week 12.

4.4.4 Muscle biopsy

4.4.4.1 Procedure

Muscle biopsies were performed by either of our team's two general practitioners. A 1 cm incision was made in skin previously disinfected and anesthetized with 2% lidocaine, at 15 cm above the patella to access the *vastus lateralis* muscle. Suction-modified Bergström muscle biopsy technique was performed to obtain the muscle sample [222]. The incision was closed by stitches and participants were instructed about proper post-biopsy care. Muscles samples were immediately rinsed in a cold phosphate buffered saline solution (PBS) and frozen in tissue freezing medium in isopentane cooled in liquid nitrogen. The samples were then stored at -80°C until further use.

4.4.4.2 Immunofluorescence and muscle fiber typing and size

Cross sections of the muscle samples were cut at -20°C in 10 µm thick slices and placed on a positively charged microscope glass slide. Sections were fixed in ice cold acetone/methanol (60/40) for 10 min. Sections were then blocked in PBS with 10% horse serum for 30 min at room temperature and washed in PBS. Primary antibodies (rabbit anti-laminin [Abcam, Cambridge, United Kingdom, 11575, 1:50] to identify muscle fiber membrane and mouse IgM anti-human myosin heavy chain 1 [Developmental Studies Hybridoma Bank, Iowa City, United States, A4.840, 1:250] to identify type 1 myofibers) were diluted in PBS with 1.5% horse serum and left overnight at 4°C. Sections were rinsed three times in PBS and secondary antibodies (anti-rabbit 350 [Pierce, Appleton, United States, 62272, 1:50] and anti-mouse IgM 550 [Pierce, Appleton, United States, SA5-1151, 1:1000]) were left 1 h at room temperature in the dark. Sections were rinsed three times in PBS and mounted using PermaFluor mounting medium (Thermofisher, Waltham, United States, TA030FM). Immunofluorescence pictures of the sections were taken with an Olympus BX61 microscope. All samples were analyzed in duplicates on two distinct muscle sections. Section pictures were analyzed

using ImageJ software (version 5.2). Laminin markings were used to calculate determine muscle fiber size. Myosin heavy chain 1 staining was used to identify type 1 myofibers and unstained myofibers was considered as type 2. To ensure best image quality, pictures were taken within 36 hours post-labeling.

A reliable indicator of muscle fiber size is the minimal Feret's diameter (MFD) since the measure of the smallest diameter of the muscle fiber is not influenced by oblique sectioning of the muscle and therefore less prone to measurement errors than the cross-sectional area [136]. MFD can also be used to calculate the variability coefficient, an indicator of abnormal variability of muscle fiber size. The atrophy and hypertrophy factors (AF and HF), which are indicators of the presence of an abnormal number of atrophic and hypertrophic fibers, respectively [136] can also be calculated from the MFD. For each section, the MFD was plotted in histograms with 10 μm increments. MFD and the histograms were used to calculate the variability coefficient, AF and HF as described by Dubowitz and Sewry [136] as well as MFD average and standard deviation.

4.4.5 Data analysis

The effects of the training program and the washout period on all performances were tested with nonparametric repeated measures ANOVA especially suited for longitudinal factorial designs with small samples (R 3.5.0, package nparLD version 2.1) [241]. This type of ANOVA makes no assumption about distributions and is robust with regard to outliers and changes in distribution shapes across time. No assumption is made about the covariance matrix. The nparLD post hoc tests were done with the Wilcoxon's rank-sum test for the inter-groups' comparisons and the Wilcoxon's signed-rank test for the intra-group comparisons. To avoid unnecessary comparisons, the post hoc analyses were limited to five different time comparisons (1-baseline, 2-week 6, 3-week 12, 4-month 6 and 5-month 9): the effect of the first 6 weeks of training (times 1-2), the effect of the last 6 weeks of training (times 2-3), the effect of the whole training program (times 1-3), the maintained effects of the training program until month 6 (times 3-4) and the maintained effects of the training program until month 9 (times 3-5). Otherwise, Mann-Whitney tests were used to compare different subgroups of participants. Results are presented in violin plots for the clinical data or as an average of the group with the standard error of the mean (SEM) or standard deviation (SD). All individual data are presented in the Appendix 2, Tables 4-6 to 4-11. Differences were considered significant if p-value was < 0.05 .

4.5 Results

4.5.1 Participants

Within the whole list of patients followed at the neuromuscular clinic of Jonquière, 32 were considered eligible for the study. Out of these patients, 18 refused to participate, 2 were unreachable and 1 was under investigation in cardiology. The remaining 11 men with DM1 completed the 12-week training program. Their characteristics can be found in Table 4-1. There were no dropouts during the training program. No patient missed more than 2 sessions out of 21 (giving a minimum of 90.5% training attendance and a mean attendance of 97% for the whole group). Patient #523 did not perform adequately the QMT, as he would not hold the 10 second contractions as instructed. Patient #2002 has reported back pain a few days before the final evaluation due to an unrelated cause and strength tests inflicted pain. Considering these conditions, subject #523 was removed from all QMT evaluation analysis and subject #2002 was removed from all strength (QMT and 1RM) evaluation analysis at week 12.

Table 4-1 : Participant characteristics

number	Age	Weight	BMI	CTG	Phenotype	Predicted strength*	Measured strength	Percentage of predicted strength	Training attendance
#	years	Kg	Kg/m ²	n	Onset	Nm	Nm	%	%
523	58	75.6	22.6	80	Late	199.5	113.2	56.7	100.0
907	59	72.6	26.0	400	Adult	195.4	112.3	57.4	95.2
1242	53	66.6	25.1	1200	Juvenile	194.1	88.1	45.8	100.0
1791	47	70.7	23.9	250	Adult	203.8	106.7	52.4	100.0
1806	40	111.6	38.6	400	Juvenile	254.3	124.6	49.0	100.0
1955	60	77.9	30.1	65	Late	200.3	149.5	58.2	100.0
2002	31	109.9	33.2	250	Adult	260.2	182.6	70.2	90.5
2005	60	100.8	34.5	80	Late	225.1	116.3	51.7	100.0
2019	50	91.4	32.8	70	Late	223.6	138.0	61.7	95.2
2110	34	71.3	23.3	80	Late	215.8	128.6	59.6	90.5
2182	36	64.2	21.5	350	Adult	206.3	119.5	57.9	95.2
Mean	48.0	83.0	28.3	293.2	N/A	216.2	122.5	56.4	97.0
(SD)	(11.1)	(17.4)	(5.8)	(330.2)	N/A	(22.9)	(23.6)	(6.6)	(3.8)

Table 4-1 : All participants were men with DM1. *Predicted strength was calculated using Hogrel's equations [34]. Predicted strength and measured strength are an average of the left and right knee extensors' isometric maximal strength. Measured strength was obtained at baseline from the average of two trials on each leg (a total of 4 measurements). BMI: Body mass index. CTG: cytosine-thymine-guanine repeats.

4.5.2 1-repetition maximum

Participants completed 1RM measurements of the exercises carried out during the training program to monitor their progression. The 1RM values can be found in Figure 4-2A. Participants showed significant strength gains for all exercises evaluated ($p < 0.001$). They also showed significant increases in both halves of the training program (weeks 0-6 and weeks 6-12) for all exercises. At week 12, 7 participants were able to lift more than once the maximum of 205 lb in the hip abduction device, their 1RM was therefore estimated using the Epley formula.

Figure 4-2 : Violin plots of progression of different strength and functional tests.

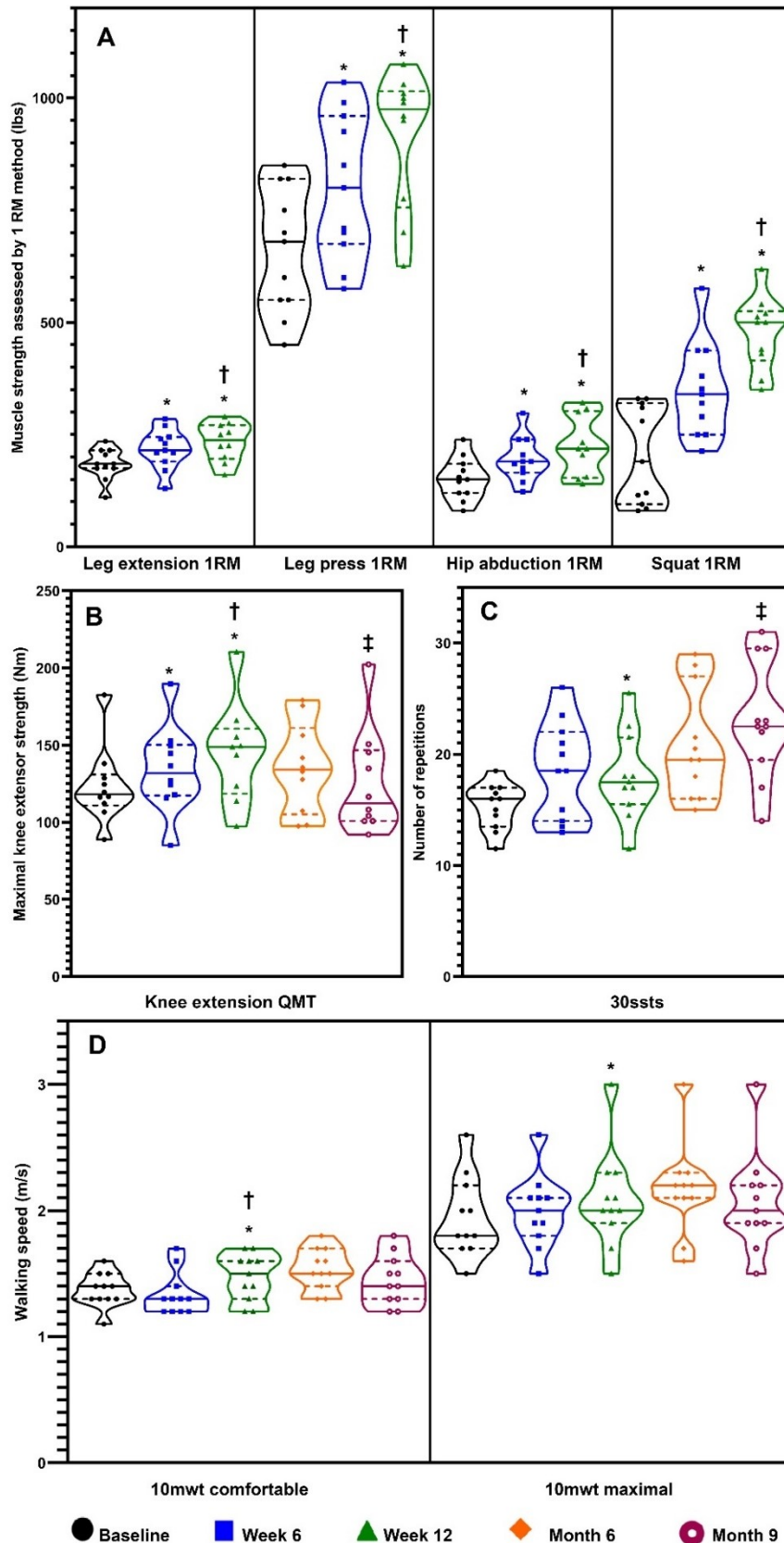


Figure 4-2 legend: In all violin plots, points represent the individual data, the full horizontal line represents the median and the dotted horizontal lines represent the upper and lower quartiles. **A:** 1-repetition maximum (1RM) for training exercises, presented in lbs. **B:** Quantified muscle testing (QMT) of the knee extensors, presented in Nm. **C:** 30-second sit to stand (30ssts), presented in number of repetitions. **D:** 10-meter walk test (10mwt) at comfortable and maximal speeds, presented in m/s. All non-parametric longitudinal data (nparLD) tests were $p < 0.05$. Post hoc analysis is statistically significant when $p < 0.05$. * Statistically different from baseline. † Statistically different from week 6. ‡ Statistically different from week 12.

4.5.3 Maximal isometric knee extensor strength

MIMS of the knee extensors significantly progressed during the training program ($p = 0.012$) (Figure 4-2B). The average strength was 123.42 ± 7.79 Nm at baseline, reaching 134.26 ± 8.79 Nm at week 6 ($p = 0.039$) and 145.33 ± 10.92 Nm at week 12 ($p = 0.008$). There was a significant increase of MIMS of the knee extensors between weeks 6 and 12 ($p = 0.039$). There was no significant change between MIMS of week 12 and month 6 (135.22 ± 9.23 Nm; $p = 0.055$) but significantly decreased at month 9 (125.60 ± 10.64 Nm; $p = 0.004$).

4.5.4 30 second sit-to-stand and 10-meter walk test

Participants showed a significant increase in the number of repetitions in the 30ssts after 12 weeks of training (Figure 4-2C). There was no significant effect of the last 6 weeks of training. However, participants continued to progress in this test even after the training program, showing a lasting beneficial effect of training.

A significant increase of comfortable and maximal walking speeds was also observed after the training program (Figure 4-2D). For both walking speeds, there was no significant change during the washout period in comparison to week 12, showing another lasting beneficial effect of the training program.

4.5.5 LEFS and perceived changes

All participants completed a LEFS questionnaire at baseline, 12 weeks, and at months 6 and 9 (individual data in Appendix 2, Table 4-11). At the end of the training program, the LEFS score was significantly increased ($p < 0.001$). At baseline, participants had an average score of 64.9 ± 4.5 . The score significantly increased by week 12 to 68.0 ± 4.0 ($p = 0.022$). At month 6, the average score reached 71.5 ± 3.3 but was not significantly different from week 12 ($p = 0.079$). At month 9, the average score dropped back to 68.1 ± 4.2 , which was not significantly different from week 12 ($p = 1.000$), showing a lasting effect of the training program.

At the end of the training program, the participants were asked to talk about noticeable changes induced by the training. The reported changes can be seen in Table 4-2. The most frequent change is that the participants felt as if they had stronger lower limbs, followed by having a better physical shape and having more energy and less fatigue. Every participant stated that they were satisfied with the training program.

Table 4-2 : Most self-reported changes

Most self-reported changes and advantages	Participants (#) who reported the changes
Stronger lower limbs (n=7)	907, 1242, 1806, 1955, 2002, 2005 and 2110
Feels in better physical shape (n=5)	523, 1791, 2002, 2005 and 2019
More energy/less fatigue (n=5)	1242, 2002, 2005, 2110 and 2182
Better mood (n=3)	523, 907 and 1242
More capacities (n=3)	523, 2002 and 2110
Is able to walk more (n=3)	523, 1791 and 2019
Stairs are easier (n=3)	1242, 2019 and 2182

4.5.6 Muscle biopsy analysis

Figure 4-3 : Muscle sections immunostaining

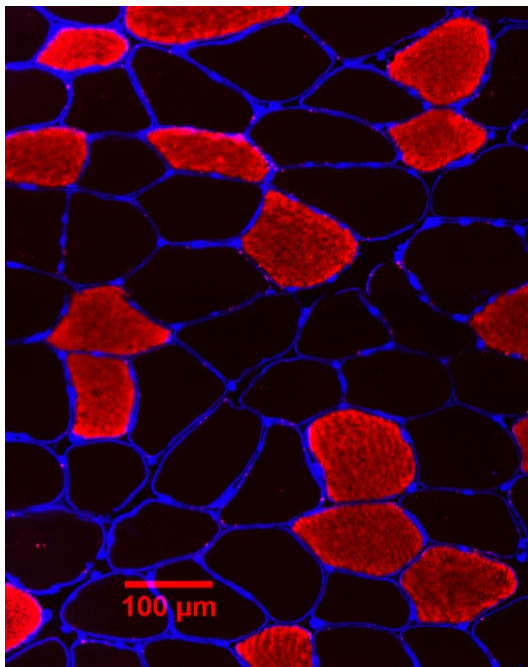


Figure 4-3 legend: Representative composite image of cross section of *vastus lateralis* muscle biopsy. Laminin staining in blue was used to outline myofiber membrane and evaluate minimal Feret's diameter; Myosin-heavy chain 1 staining in red was used to identify type 1 myofibers while type 2 myofibers were unstained.

Fiber typing and size of both myofiber types (I and II) were determined with immunostaining carried out on muscle sections (Figure 4-3). On average, there was no significant change in fiber type I and II proportions between weeks 0 and 12 (Table 4-3). Average MFD was calculated for every participant at weeks 0 and 12 for total, type 1 and type 2 fibers (Table 4-3). MFD was also used to calculate the variability coefficient along with the atrophy and hypertrophy factors of type 1 and 2 fibers. On average, the MFD does not change after the training program for total and both fiber types. Since it is known that in DM1, there are hypertrophic fibers alongside atrophic fibers [235], a comparison using only the mean MDF may miss some important changes: the presence of

hypertrophic fibers may increase the average MFD at baseline values, thus preventing observable changes post training. Therefore, the data was analyzed by fiber type and separated into two subgroups according to abnormal HF value at week 0. Participants #907, #1806, #2002, #2005, #2019 and #2182 had abnormal HF values for type 1 myofibers and participants #1806, #2002 and #2182 had abnormal HF values for type 2 myofibers (Table 4-3). The type 1 and 2 fiber groups with normal HF have shown a significantly higher fold change of MFD after training in comparison to fiber groups with abnormal HF (Table 4-4).

Table 4-3 : Muscle biopsy analysis: variability coefficient, minimal Feret's diameter, fiber type proportion, atrophy factor and hypertrophy factor at baseline and week 12

Baseline							Week 12					
Subject #	Var co	Proportion (%)	MFD (μm)	AF	HF		Var co	Proportion (%)	MFD (μm)	AF	HF	
523	167.2	T1	41.10	62.97	42.9	67.1	289.7	T1	38.89	70.79	190.5*	678.6*
		T2	58.90	62.53	29.9	47.9	*	T2	61.11	74.00	75.8	666.7*
907	375.6*	T1	78.92	59.95	442.7*	343.5*	312.5	T1	55.18	61.14	396.3*	405.6*
		T2	21.08	49.40	142.8	0	*	T2	44.82	70.38	12.6	325.6
1242	248.0	T1	25.90	46.32	416.3*	0	210.0	T1	16.31	61.46	120.7	120.7
		T2	74.10	57.60	123.7	26.5		T2	83.69	65.75	46.2	173.2
1791	207.9	T1	37.02	61.99	83.8	148.0	259.3	T1	38.31	61.06	161.9*	270.8*
		T2	62.98	70.87	14.6	297.8	*	T2	61.69	81.45	13.5	927.5*
1806	238.4	T1	14.72	77.34	114.6	940.9*	201.1	T1	26.56	55.02	312.5*	15.6
		T2	85.28	77.49	10.1	796.4*		T2	73.44	58.58	28.2	0
1955	194.0	T1	58.32	65.02	36.3	129.7	180.7	T1	53.26	69.59	0	238.0*
		T2	41.68	65.43	15.1	176.7		T2	46.74	70.80	23.0	354.0
2002	208.6	T1	52.42	78.23	6.2	799.1*	218.7	T1	28.66	75.34	51.7	703.9*
		T2	47.58	77.40	6.4	651.5*		T2	71.34	82.84*	51.3	1072.4*
2005	205.8	T1	27.17	76.52	12.5	636.3*	226.8	T1	29.32	52.17	340.4*	36.8
		T2	72.83	64.18	43.6	103.2		T2	70.68	54.35	92.5	2.3
2019	223.3	T1	41.43	71.87	28.7	447.8*	168.5	T1	48.07	65.42	12.6	136.7
		T2	58.57	61.69	47.4	101.3		T2	51.93	68.84	12.3	181.0
2110	177.3	T1	28.69	61.18	0	0	176.9	T1	29.94	55.70	0	21.3
		T2	71.31	61.72	43.0	58.6		T2	70.06	63.11	0	72.7
2182	235.3	T1	36.77	77.83	0	826.9*	177.0	T1	41.64	62.75	25.5	104.5
		T2	63.23	82.25*	9.4	1176.1*		T2	58.36	66.38	3.6	126.8
Mean (SEM)	225.6 (16.8)	T1	40.25 (5.36)	67.20 (3.05)	107.6 (49.2)	394.5 (107.1)	220.1 (14.6)	T1	36.92 (3.64)	62.77 (2.14)	146.6 (44.2)	248.4 (74.9)
		T2	59.75 (5.38)	66.69 (3.09)	44.2 (14.1)	312.4 (117.4)		T2	63.08 (3.64)	68.77 (2.61)	32.6 (9.1)	354.7 (112.2)
Normal value	≤ 250	T1	N/A	40-80	≤ 150	≤ 150	≤ 250	T1	N/A	40-80	≤ 150	≤ 150
		T2	N/A	40-80	≤ 150	≤ 400		T2	N/A	40-80	≤ 150	≤ 400

Table 4-3 legend : * Abnormal values. Standard error of the mean: SEM, Variability coefficient: Var co, Minimal Feret's diameter: MFD, Atrophy factor: AF, Hypertrophy factor: HF, Type 1 fibers: T1, Type 2 fibers: T2. Normal values were taken from Dubowitz and Sewry [42].

Table 4-4 : Effect of training on minimal Feret's diameter separated in normal and abnormal hypertrophy factor groups

	N	Fold change from baseline	SEM	p-value between groups
Type 1 fibers				
Normal HF group	5	1.08	0.07	
Abnormal HF group	6	0.85	0.06	0.030
Type 2 fibers				
Normal HF group	8	1.12	0.02	
Abnormal HF group	3	0.87	0.15	0.048

Table 4-4 : Analysis of subgroups according to normal and abnormal hypertrophy factor (HF) at week 0. P-values between groups were obtained by using Mann-Whitney test comparing the post-training fold change of the normal HF group and the abnormal HF group for each fiber type.

4.6 Discussion

The aim of this study was to evaluate the immediate and long-lasting effects of a 12-week strength training program in men with DM1. This study is the largest until now on this subject using muscle biopsy [175]. Significant improvement in strength and physical capacity was found following this strength training program. Indeed, all participants but one had a greater increase of MIMS after 12 weeks of training than the minimal detectable change previously published for the evaluation of muscle strength of knee extensors with QMT in DM1 population (2.92 Nm) [221].

Many significant improvements were documented at the end of the training program. Participants had significantly higher MIMS, 1RM in all training exercises, 30ssts repetitions, LEFS score and comfortable and maximal walking speeds. All participants had also reported positive changes, the most frequent being stronger lower limbs, a feeling of better physical shape and more energy/less fatigue. It should be noted that while the changes in the LEFS scores were significant, they did not exceed the minimal detectable change of 6 points reported in other populations [237]. Therefore, the interpretation of the results should be made with caution. While some of these changes returned at baseline values by month 9, such as the MIMS and the LEFS score, other effects persist to month 9, such as the 30ssts score and comfortable and maximal walking speeds. The performance of these functional tests persisted over time because these tests involve complex tasks and that MIMS is not the only contributing factor to achieve a good performance. For example, balance, which has not been evaluated in our study, may have increased and been maintained for a longer period than MIMS after training and without doubt contributed to the good maintained performance in the 10mwt or 30ssts. These persistent effects are very important to consider in a rehabilitation context meaning that a rehabilitation program limited in time can have long-lasting functional effects in people affected by DM1. Thus, two separate 12-week training periods per year could have significant positive functional

impacts while being less costly and much easier to organize than ongoing continuous training. And this latter type of training may end up by discouraging patients as it is very much time consuming.

It was already known that strength training could induce maximal strength gains in people with DM1 [184, 185, 188], however it was not confirmed if muscle hypertrophy was possible or if the gains were only due to neuronal adaptations. It is well demonstrated in a healthy population that strength gained in the first stages of training is mostly caused by neuronal adaptations and that muscle hypertrophy can be observed after 8-12 weeks of training [120, 228]. This study was thus designed to discriminate, to the greatest extent possible, the relative contribution of neuronal adaptations and muscle hypertrophy with evaluations carried out at 6- and 12-weeks post-training and with analysis of muscle biopsies.

This study showed a significant increase of MIMS ($p=0.039$) between weeks 6 and 12 (period of time when the indicators of muscle hypertrophy increase [120]). Moreover, 7 out of 11 participants presented an increased knee extensors MIMS that exceeds 2,92 Nm, the minimal detectable change in DM1 [221]. All the remaining 4 participants showed progress in their 1RM evaluations. Furthermore, as previously explained, 2 of these 4 participants did the final MIMS evaluation in circumstances known to negatively influence voluntary MIMS [242, 243] and were therefore withdrawn from the final analyses. Moreover, all 1RM strength tests were significantly higher at week 12 compared to week 6. In line with those results, some studies report that changes in muscle strength occurring after 4 to 6 weeks of training are mostly due to muscle hypertrophy because the neuronal adaptations stabilize in this timeframe [120, 228, 231]. This would imply that the significant change in MIMS and 1RM evaluations between weeks 6 and 12 of this study are indicative of muscle hypertrophy. However, other studies have reported longer time courses to stabilization of neuronal muscle activation [232, 244], which means that neuronal muscle activation cannot be totally excluded for the strength gains observed between weeks 6 and 12.

As aforementioned, muscle biopsy was also used to verify if muscle hypertrophy is possible in DM1 population with MFD as an indicator of muscle fiber size [136]. The results do not indicate a significant change of type 1 or type 2 muscle fibers average MFD between weeks 0 and 12. Because it is already known that DM1 muscle presents both atrophic and hypertrophic fibers [235], statistical analyses based on the mean could miss some important changes. Therefore, the coefficient of variability, AF and HF factors were added to the analysis. Using the HF at baseline, a different sub-analysis was conducted for each fiber type: the participants were separated in two groups, either

normal HF or abnormal HF. There were significant differences of MFD fold change at week 12 between the groups for each fiber type ($p = 0.030$ for type 1 and $p = 0.048$ for type 2 fibers). Interestingly, there was no difference in MIMS gains between the two groups (either separated by type 1 or type 2 fibers), meaning the participants who lost average MFD still had a significant progression of MIMS after the training program. We speculate that participants with abnormal value of hypertrophic fibers at baseline had little room for improvement. These results are to be interpreted carefully as the number in each subgroup is quite low. Another study that had used muscle biopsy to evaluate muscle growth after a strength training program in DM1 did not show significant change in fiber cross-sectional area [188]. It could be hypothesized that while the average did not change, some participants may have had abnormal HF values pre-training and therefore might not have shown an increase in fiber size at the end of the training program. This would have limited the possibility of observing significant fiber size growth on average in their group. Considering this data, HF and AF should always be analyzed in DM1 muscle biopsies to avoid missing changes due to average measures only.

Although the fundamental outcomes do not confirm the existence of muscle hypertrophy, the clinical outcomes suggest the existence of such physiological change in DM1 after training. This study therefore places itself in the growing literature supporting positive effects of training for people with DM1. It had already been reported that participants could have maximal strength gains after strength training [184, 185]. Other studies report no change, but training protocols vary greatly among them and were not optimal. For example, one study only used bodyweight exercises [245], which may not have provided a sufficient stimulation to the muscle tissue: weights between 6 and 8 RM are needed to induce muscle hypertrophy [105]. In another study, only one leg was trained with only a knee extension exercise and used the other leg as control [188]. Lastly, some training protocols were unsupervised [186, 234] while supervision might be an important factor to consider in DM1 as many affected people suffer from apathy [69]. Nevertheless, some recent DM1 animal model studies have shown positive effects of training by reducing the accumulation of toxic RNA [178] and missplicing events in muscles [180], both phenomena being major physiopathological mechanisms by which DM1 affects skeletal muscle [35]. Interestingly, one of these studies also showed that exercise reduced the occurrence of atrophic fibers in DM1 mice, but the average muscle fiber cross-sectional area did not differ between sedentary and active mice [178]. This further adds to the importance of studying skeletal muscle response to exercise in humans affected by DM1 and the importance to use more advanced analysis such as AF and HF.

4.6.1 Study limitations

The most important limitation in this study is the number of participants. One of the main limiting factors for recruitment was the stringent exclusion criteria, but these were essential in order to avoid any possible damaging effects of the training program. Nevertheless, this study still has the biggest cohort of participants evaluating the effects of a strength training program using muscle biopsy published until now [175]. Finally, since all subjects were men with DM1, this limits generalizations made to the whole DM1 population.

4.7 **Conclusion**

Supervised strength training programs can induce significant strength and functional gains in men with DM1, gains that may be induced by hypertrophic mechanisms as in healthy people. However, hypertrophic changes may be influenced whether participants have at baseline normal HF or not. More studies in other cohorts of DM1 patients are needed to confirm the present findings and to fully understand the muscle physiology response to exercise in DM1. Furthermore, it would be very promising and encouraging to validate a hypertrophic response in DM1 despite the presence of a genetic defect.

4.8 **Acknowledgements**

First of all, the authors of this study would thank all the participants who graciously gave their time and were invested in the completion of the demanding training program. We would like to thank Dre Cynthia Gagnon for the gracious support of her research team, the *Groupe de recherche interdisciplinaire sur les maladies neuromusculaires*. We would also like to thank Hélène Simard for her work to recruit all the participants in this study along with Dr Jean Leblond, Dr Djamal Berbiche and Isabelle Côté for their help with the statistical analyses. We would also like to thank Dre Catherine Savard and Dre Myl  ne Perron for performing the muscle biopsies. Thank you to Marika Morin (MM) and Mathieu St-Gelais (MS-G), the two physiotherapy students who helped with evaluations and training of the participants. We would also like to thank Dr Richard Debigar   for his counsel for the interpretation of the results. Thank you to the *Centre de recherche de l'Institut universitaire en cardiologie et pneumologie de Québec* and Dr François Maltais and Dr Mathieu Morissette teams for the access to the laboratories and equipment to analyze the muscle biopsies. We will also thank the *Université du Québec    Chicoutimi*, more specifically to the sports center for the access to the necessary equipment and rooms for training and evaluations and Dre Catherine Laprise's lab, for equipment, lab space and support for the analyses of muscle biopsies.

4.9 Funding

This project was funded by the *Fondation du grand défi Pierre Lavoie*. Marie-Pier Roussel also has a doctoral studies grant from the *Fonds de recherche du Québec-Santé*.

4.10 Appendix

4.10.1 Appendix 1: Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria

- DM1 diagnosis must be confirmed by genetic analysis;
- Male gender, aged between 30 and 65 years old;
- Be able to walk without assistance;
- Consent of the neurologist must be given to participate in this study;
- Must reside in the Saguenay—Lac-St-Jean region
- Subjects must be able to give their consent freely and voluntarily.

Exclusion criteria

- Patients with any other form of muscular dystrophy are excluded;
- Finally, patients with any contraindications listed in Table 4-5 were excluded (as presented in their medical files):

Table 4-5 : Exclusion criteria classified by system.

System	Exclusion criteria
Ophthalmic	Recent ocular surgery Glaucoma
Ears, nose, mouth, and throat (ENT)	
Respiratory	Chronic respiratory disease Severe or uncontrolled asthma COPD Pulmonary fibrosis or interstitial diseases Pulmonary hypertension
Cardiac	Severe cardiac impairments Implanted defibrillator Diminished cardiac function (Ventricular ejection fraction $\leq 70\%$) Severe cardiac arrhythmias (PR > 240 msec, QRS ≥ 120 msec, AV block of 2 nd or 3 rd degree, atrial fibrillation or flutter) Angina Severe or uncontrolled hypertension
Gastrointestinal	Morbid obesity, BMI ≥ 40 Severe gastrointestinal disease or malabsorption (e.g.: Crohn's disease) Bypass surgery
Musculoskeletal	Severe physical impairments Use of a wheelchair

	Severe walking impairments (Use of a walker/walking frame for all walking activities or inability to walk medium distances) ADL/HLA dependence Musculoskeletal injury Knee instability (Ligament or tendon rupture, history of patellar dislocation) Severe osteoarthritis to lower limbs History of bone fractures to the lower limbs Peripheral nerve/nerve root/ nerve plexus injury to the lower limbs Meniscus tears Major amputations to the lower limbs
Integumentary	Severe tegumentary lesion to the lower limbs
Neurological	Stroke Severe or moderate traumatic brain injury Spinal cord injury Central nervous system disease (Parkinson, Huntington, Alzheimer, multiple sclerosis...) Severe cognitive impairments or severe apathy
Psychiatric	Severe mental health disorder
Endocrine	Severe endocrine impairments (e.g.: hypopituitarism) Hyper or hypo thyroid disorders
Hematologic/lymphatic	Bleeding disorders or anticoagulant therapy
Pharmacologic	Beta blockers Anticoagulant therapy Anti-inflammatory drugs (NSAIDS or steroids)
Other	Neoplasia/cancer Other systemic or genetic diseases that could impair the ability or be unsafe to participate in physical activities

Note: If acetylsalicylic acid is part of the patient's medication (e.g.: 80 mg aspirin), cease consumption 7 days prior to study

4.10.2 Appendix 2: individual data

Table 4-6 : Quantified muscle testing of the maximal knee extensor strength

	Baseline	Week 6	Week 12	6 months	9 months
#	Nm	Nm	Nm	Nm	Nm
523	113.2	125.2	118.4	130.3	126.6
907	112.3	117.8	143.4	98.2	100.8
1242	88.8	85.1	97.3	97.6	92.0
1955	116.7	144.5	149.5	141.8	134.9
1791	106.7	115.7	113.7	107.4	108.2
1806	124.6	136.7	123.4	135.6	104.1
2002	182.6	189.8	192.1	175.6	202.4
2005	116.3	124.2	155.3	132.8	116.6
2019	138.0	152.7	210.4	179.2	145.4
2182	119.5	126.8	148.9	127.7	100.8
2110	128.6	149.4	166.0	156.3	150.7
Average	122.5	133.4	147.1	134.8	125.7
SEM	7.1	8.0	10.2	8.4	9.6

Table 4-7 : 1-repetition maximum

Leg extension	Baseline	Week 6	Week 12
#	Lbs	Lbs	Lbs
523	185	210	224
907	175	210	225
1242	110	130	160
1955	215	240	255
1791	150	170	200
1806	185	230	270
2002	180	215	240
2005	215	270	275
2019	235	285	290
2182	175	190	185
2110	205	245	250
Average	184.5	217.7	234.0
SEM	10.3	13.3	12.1

Leg press	Baseline	Week 6	Week 12
#	Lbs	Lbs	Lbs
523	450	600	625
907	500	575	700
1242	550	675	775
1955	820	925	960
1791	550	710	1000
1806	700	990	1010
2002	750	800	800
2005	850	960	1030
2019	820	1035	1075
2182	600	700	950
2110	680	850	990
Average	660.9	801.8	901.4
SEM	42.1	48.6	45.2
Hip abduction	Baseline	Week 6	Week 12
#	Lbs	Lbs	Lbs
523	120.0	165.3	155.0
907	100.0	144.0	140.0
1242	80.0	122.7	150.0
1955	145.0	185.0	218.7
1791	120.0	175.0	321.2
1806	170.0	297.7	307.5
2002	205.0	205.0	218.7
2005	239.2	239.2	300.7
2019	185.0	239.2	232.3
2182	155.0	190.0	205.0
2110	150.0	190.0	218.7
Average	151.7	195.7	224.3
SEM	14.1	14.7	19.1

Squat	Baseline	Week 6	Week 12
#	Lbs	Lbs	Lbs
523	80.0	290.0	500.0
907	85.0	352.0	370.0
1242	95.0	213.3	350.0
1955	280.0	437.3	520.0
1791	115.0	250.0	440.0
1806	120.0	340.0	500.0
2002	320.0	250.0	300.0
2005	330.0	437.3	512.0
2019	330.0	576.0	618.7
2182	310.0	380.0	540.0
2110	190.0	320.0	430.0
Average	205.0	349.6	461.9
SEM	32.9	31.7	28.3

Table 4-8 : 30-second sit to stand

	Baseline	Week 6	Week 12	6 months	9 months
#	n	n	n	n	n
523	13.0	15.0	14.5	18.0	17.0
907	13.5	21.0	15.5	16.0	22.5
1242	16.0	20.0	18.0	21.5	23.0
1955	16.5	18.5	21.5	27.0	29.5
1791	15.0	22.0	17.0	19.5	23.0
1806	11.5	13.0	11.5	15.0	14.0
2002	17.0	13.5	17.5	19.5	22.0
2005	17.0	14.0	18.0	16.0	19.5
2019	16.0	18.5	17.0	20.5	22.5
2182	18.5	23.5	22.5	28.0	29.5
2110	14.5	26.0	25.5	29.0	31.0
Average	15.3	18.6	18.0	20.9	23.0
SEM	0.6	1.3	1.2	1.5	1.6

Table 4-9 : 10-meter walk test (comfortable speed)

	Baseline	Week 6	Week 12	6 months	9 months
#	m/s	m/s	m/s	m/s	m/s
523	1.3	1.3	1.4	1.6	1.5
907	1.6	1.4	1.5	1.5	1.4
1242	1.1	1.2	1.2	1.3	1.2
1955	1.4	1.3	1.6	1.5	1.4
1791	1.3	1.2	1.3	1.3	1.3
1806	1.4	1.2	1.2	1.4	1.3
2002	1.3	1.3	1.6	1.7	1.7
2005	1.5	1.6	1.6	1.8	1.5
2019	1.4	1.3	1.7	1.6	1.6
2182	1.3	1.2	1.4	1.5	1.2
2110	1.5	1.7	1.7	1.7	1.8
Average	1.4	1.3	1.5	1.5	1.4
SEM	0.0	0.0	0.1	0.0	0.1

Table 4-10 : 10-meter walk test (maximal speed)

	Baseline	Week 6	Week 12	6 months	9 months
	m/s	m/s	m/s	m/s	m/s
523	1.7	1.8	1.9	2.3	1.9
907	1.8	1.9	2.0	2.1	1.9
1242	2.3	2.2	2.1	2.3	2.3
1955	1.8	2.1	2.1	2.2	2.0
1791	1.5	1.5	1.5	1.6	1.5
1806	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7
2002	2.0	2.1	2.0	2.1	2.2
2005	2.0	2.0	2.0	2.1	1.9
2019	1.8	1.9	2.3	2.2	2.2
2182	2.2	2.1	2.3	2.2	2.1
2110	2.6	2.6	3.0	3.0	3.0
Average	1.9	2.0	2.1	2.2	2.0
SEM	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1

Table 4-11 : Lower extremity functional scale scores

	Baseline	Week 12	6 months	9 months
523	48	53	71	59
907	77	79	80	77
1242	34	39	45	33
1955	79	80	80	79
1791	53	64	59	57
1806	57	58	68	67
2002	71	67	71	69
2005	69	76	77	75
2019	78	80	80	80
2182	71	73	77	73
2110	77	79	79	80
Average	64.9	68.0	71.5	68.1
SEM	4.5	4.0	3.3	4.2

5 CONCLUSION

La mesure, de façon fidèle et valide, de la fonction musculaire dans la DM1 est cruciale pour évaluer la sévérité des déficiences musculaires et suivre leur progression au fil du temps. Une fois ces renseignements obtenus, des avenues thérapeutiques, telles que de la réadaptation ou des produits pharmacologiques, peuvent être développées pour contrer ces déficiences et leurs effets peuvent être mesurés par l'évaluation de la fonction musculaire. L'approche translationnelle adoptée dans cette thèse a permis de développer une compréhension approfondie de la fonction musculaire dans la DM1, en intégrant à la fois l'évaluation des mécanismes cellulaires et des aspects cliniques. La présente section a pour objectif de résumer les principaux résultats obtenus et d'établir des liens avec la littérature existante. Les limites des différents projets de recherche seront également présentées. Finalement, les perspectives pour de futures recherches seront abordées. Pour des raisons de concision, les limites et les perspectives communes aux quatre études seront discutées à la fin.

5.1 Le bilan musculaire quantifié des extenseurs du genou est un outil fidèle et valide chez la population atteinte de DM1

Le premier projet de recherche avait comme objectif d'évaluer les propriétés métrologiques du BMQ des extenseurs du genou chez des personnes atteintes de DM1 [221]. Nous avons trouvé une excellente validité concomitante avec un appareil isocinétique ainsi qu'une excellente fidélité intraévaluateur ($ICC = 0,98$, $SEm = 1,05$ Nm et $MDC = 2,92$ Nm) [221]. Ces données ont permis de démontrer que le BMQ est un outil de choix pour évaluer la force musculaire des extenseurs du genou chez les hommes atteints de DM1 [221]. Ce projet a par contre la limite qu'il a été complété seulement chez des hommes, ce qui limite sa généralisation à la population de personnes atteintes de DM1. De plus, les valeurs de fidélité intraévaluateur obtenues par Morin et al., utilisant le même protocole de BMQ pour l'évaluation des extenseurs du genou chez une population saine, sont très similaires ($ICC = 0,983$, $SEm = 0,96$ Nm et $MDC = 2,65$ Nm) [150]. Considérant la rigueur du protocole de BMQ pour l'ensemble des groupes musculaires pour lequel il a été développé, ceci permet de poser l'hypothèse que les excellentes valeurs de fidélité intraévaluateur obtenues par Morin et al. [150] seraient similaires chez d'autres groupes musculaires chez des personnes atteintes de DM1. En effet, comme le soulignent Morin et al., le protocole de BMQ a été développé en considérant plusieurs facteurs pour assurer sa qualité, tels que la considération du bras de levier et l'utilisation d'une position qui élimine l'effet de la gravité et où le sujet et l'évaluateur ont un maximum de stabilité, entre autres [150]. Il serait cependant primordial de reproduire l'étude de Morin et al. chez des hommes et femmes atteints de DM1 pour confirmer cette hypothèse et évaluer la fidélité interévaluateur. Les manifestations de la DM1, telles que la douleur, les atteintes au système nerveux

central et les atteintes musculaires pourraient influencer les propriétés métrologiques de l'évaluation de la force musculaire. La fidélité intraévaluateur est d'autant plus importante à évaluer considérant les essais cliniques qui ont récemment débuté chez les personnes atteintes de DM1 et qui utilisent l'évaluation de la force musculaire comme mesure d'efficacité de leurs thérapies pharmacologiques [246, 247]. Dans ce contexte, la fidélité interévaluateur est cruciale, puisque ces essais cliniques sont réalisés dans de nombreux sites différents à travers le monde, afin de pallier au faible potentiel de recrutement dans chaque site en raison de la rareté de la DM1.

Ce projet a eu comme retombées de confirmer la pertinence de l'usage d'un outil transposable à la clinique, disponible, abordable et facile d'utilisation pour la mesure de la force maximale des extenseurs du genou chez les personnes atteintes de DM1. La force musculaire maximale des extenseurs du genou est reconnue comme un facteur important associé à la performance de tests fonctionnels [158-160]. De plus, en ayant calculé la SEM et le MDC, nous avons maintenant des outils pour déterminer si les changements de force musculaire des extenseurs du genou observés découlaient de réels changements ou pouvaient être attribués à l'erreur de mesure. En effet, la SEM représente l'erreur de la mesure, c'est-à-dire, la variation de la mesure autour d'une même valeur réelle, alors que le MDC représente le changement minimal requis pour s'assurer que la performance d'une personne a réellement changé [248]. Ce dernier point est important, car en raison de : 1 - l'hétérogénéité de la présentation et de l'évolution de la DM1, 2 - la lenteur de sa progression, et 3 - la rareté de la maladie limitant le potentiel de recrutement, les analyses de moyennes ne permettent pas toujours de détecter des changements, et la puissance statistique des analyses est limitée. La SEM et le MDC permettent donc l'analyse individuelle des sujets, contournant ainsi les problèmes liés aux analyses groupées.

5.2 La force musculaire et les capacités fonctionnelles évoluent différemment selon le phénotype, le sexe et le type d'activité physique pratiqué sur une période de trois ans dans la DM1

Le second projet de recherche de cette thèse avait comme objectif de documenter la progression des déficiences musculaires chez les personnes atteintes de DM1 sur une période de trois ans [217]. Pour ce faire, des personnes atteintes de DM1 ont réalisé deux évaluations à trois ans d'écart incluant des mesures de force musculaire par BMQ, des tests fonctionnels et des questionnaires liés à la fonction musculaire [217]. Les principaux résultats, qui montrent des diminutions significatives de la force musculaire, mais des pertes fonctionnelles plus limitées, suggèrent que le BMQ détecte mieux les changements sur trois ans que les tests fonctionnels en raison de l'évolution lente de la DM1 [217]. Il est donc possible que, grâce à l'utilisation d'autres capacités qui déclinent moins rapidement, telles

que l'équilibre, les sujets aient pu compenser et ainsi conserver leur performance dans les tests fonctionnels [217]. Ces résultats devront être pris en compte pour de futurs essais cliniques, dont la durée moyenne est de 18 mois pour ainsi prioriser l'utilisation du BMQ pour adéquatement détecter les changements. Ensuite, considérant que la DM1 est une maladie hautement variable, nous avons choisi de réaliser des analyses de sous-groupes en fonction du sexe, du phénotype et du type d'activité physique pratiqué [15, 85, 97, 158, 166, 167, 170, 207]. Les analyses comparatives de sous-groupes ont révélé que les hommes perdent plus de force que les femmes et que les personnes présentant un phénotype adulte perdent plus de force que les personnes présentant un phénotype juvénile [217]. Les différences de progression en fonction du sexe et du phénotype corroborent ce qui avait déjà été rapporté dans d'autres études [85, 166, 167, 170]. Notre étude contribue donc à confirmer cette tendance selon laquelle les groupes avec le plus de force initialement, c'est-à-dire les hommes et les personnes présentant le phénotype adulte, perdent davantage de force [217]. D'un point de vue clinique, ces différents patrons de progression justifient la nécessité de la réadaptation pour tous, et non seulement pour les personnes les plus atteintes. La participation à un programme d'entraînement en force semble également avoir un effet protecteur sur la perte de force musculaire [217].

Ce projet a eu comme principale retombée de mieux comprendre l'évolution naturelle de la DM1 sur trois ans, ce qui représente une plus courte période entre deux évaluations que plusieurs études déjà publiées [85, 166, 167, 170]. Les données de ce projet de recherche pourront servir à des cliniciens travaillant avec des personnes atteintes de DM1 afin d'offrir de meilleurs pronostics [217]. En effet, en ayant des valeurs de référence de l'évolution de la maladie sur une période plus courte, cela permet d'augmenter la précision des pronostics pouvant être offerts, ce qui aide les cliniciens à adapter leurs interventions et à fournir aux patients des perspectives plus réalistes sur l'évolution de leur condition [217]. Pour la communauté scientifique, les données de ce projet sont particulièrement importantes pour de futures études voulant évaluer l'efficacité d'une intervention chez des personnes atteintes de DM1 puisqu'elles ont le potentiel de servir de barème de référence permettant de déterminer si l'intervention a pu ralentir ou même freiner la progression de la maladie [217]. De plus, les résultats ont confirmé les différences de performance entre les hommes et les femmes en plus de révéler des différences de progression entre les phénotypes adulte et juvénile [217]. Ceci informe de futures études sur l'importance de séparer les sexes et les phénotypes dans leurs analyses [217].

Comme perspectives, de futurs projets pourraient utiliser le protocole d'évaluation de la force musculaire pour évaluer la progression naturelle de la DM1 à plusieurs points dans le temps, à des intervalles plus rapprochés que les 3 ans écoulés dans cette étude. De plus, grâce aux biopsies

musculaires du vaste latéral, davantage de marqueurs associés à la maladie pourront être analysés en complément aux résultats présentés au chapitre 3 de cette thèse. Par exemple, ces analyses pourraient inclure des approches de transcriptomique ou de protéomique pour identifier des biomarqueurs. Ces biomarqueurs pourront ensuite être corrélés avec les caractéristiques cliniques des participants. De plus, une large étude internationale nommée Establishing Biomarkers and Clinical Endpoints in Myotonic Dystrophy Type 1 (END-DM1) vise à établir les meilleurs biomarqueurs pour la progression de la DM1 en utilisant entre autres un BMQ, des tests fonctionnels et des biopsies musculaires du tibial antérieur [249]. Cette étude vise à recruter 700 participants atteints de DM1 et utiliser des temps de mesures à 12 et 24 mois pour évaluer la progression naturelle de la maladie [249]. Les résultats obtenus au cours de ma thèse pourront donc s'arrimer à l'analyse des données de cette large étude puisqu'ils sont complémentaires : le groupe musculaire visé par la biopsie est différent et les études découlant de ma thèse incluent plus de variables cliniques [217, 249, 250].

5.3 Les marqueurs associés à la maladie changent sur une période de 3 ans et sont associés à des changements de force musculaire

Le but de ce projet exploratoire était d'analyser des marqueurs associés à la maladie dans des biopsies musculaires du quadriceps et de corrélér leurs modulations sur trois ans avec les changements de force musculaire mesurés aux extenseurs du genou ispatéraux à la biopsie [250]. À notre connaissance, il s'agit de la première étude à analyser de manière longitudinale, les changements dans des biopsies musculaires de personnes atteintes de DM1 pour observer les effets de la progression naturelle de la maladie. L'étude de l'évolution des foyers nucléaires est particulièrement importante puisqu'elle est liée au mécanisme physiopathologique principal de la DM1 [35]. L'analyse de ces données permettra de mieux comprendre les mécanismes responsables de l'aspect dégénératif de la maladie et pister vers des solutions pour les contrer [250].

Les résultats ont montré que la réduction de la taille des fibres musculaires, particulièrement les fibres de type 1, est liée à une diminution de la force musculaire [250]. De plus, une diminution inattendue de la proportion de noyaux ayant des foyers nucléaires colocalisés avec MBNL1 a été observée chez une majorité de sujets [250]. Cette diminution était liée à une proportion initiale élevée de foyers nucléaires/MBNL1 + et à la participation à un programme d'entraînement : un modèle de régression utilisant ces deux variables a démontré qu'elles expliquaient 44,1 % de la variation de la proportion de foyers nucléaires/MBNL1 + [250]. Ces résultats seraient, à notre connaissance, les premiers rattachant la diminution des noyaux nucléaires à l'entraînement chez l'humain, mais cet effet aurait déjà été rapporté chez la souris [179]. Il a été rapporté que les foyers nucléaires/MBNL1+ sont des

structures dynamiques et que leur accumulation est affectée par les cycles cellulaires, la mitose contribuant à leur diminution [58]. Une hypothèse avancée serait donc que l'entraînement ferait diminuer la charge de foyers nucléaires/MBNL1+ lorsque les cellules satellites se répliqueraient pour augmenter le nombre de noyaux musculaires et soutenir la croissance du muscle [250]. Enfin, l'augmentation de l'autophagie, mesurée par le ratio LC3BII/LC3BI, était associée à une baisse de la force musculaire [250]. Ces résultats s'ajoutent aux données émergentes que l'autophagie joue un rôle dans la physiopathologie de la DM1 [131, 132].

Les retombées de ce projet consistent en une meilleure compréhension des changements au niveau des marqueurs physiopathologiques avec l'évolution naturelle de la maladie [250]. Nous sommes également les premiers à suggérer un effet plateau de l'accumulation des foyers nucléaires/MBNL1 + [250]. Ensemble, ces données exploratoires permettent d'amorcer l'exploration de l'évolution temporelle des marqueurs associés à la maladie afin de mieux comprendre les aspects dégénératifs de la physiopathologie de la DM1 [250]. Ces données pourront également faciliter l'identification de biomarqueurs qui pourront servir de mesure de résultats pour évaluer l'efficacité d'une thérapie [250].

5.4 L'entraînement en résistance augmente la force musculaire maximale et les capacités fonctionnelles chez les hommes atteints de DM1

Le but de ce projet était d'évaluer les effets d'un programme d'entraînement en résistance sur le muscle squelettique d'hommes atteints de DM1 [189]. Pour ce faire, nous avons entraîné en résistance les membres inférieurs d'hommes atteints de DM1 pendant 12 semaines [189]. Brièvement, les participants ont augmenté significativement : leur 1 RM à chaque exercice du programme, leur BMQ des extenseurs du genou, leur vitesse de marche et leur capacité de se lever d'une chaise [189]. La force musculaire maximale n'a diminué significativement qu'à six mois après la fin du programme d'entraînement, démontrant que les gains de force perdurent au moins trois mois après la fin du programme [189]. La vitesse de marche et la capacité de se relever d'une chaise n'ont pas diminué, au dernier temps de mesure, soit six mois après la fin du programme d'entraînement, démontrant que les bénéfices fonctionnels peuvent perdurer encore plus que les gains de force maximale [189]. Bien que la taille moyenne des fibres musculaires n'ait pas changé de manière significative, les sujets présentant un facteur d'hypertrophie anormal ont évolué différemment de ceux avec un facteur normal [189]. L'ensemble de ce protocole a été répliqué dans une étude subséquente de notre groupe de recherche chez des femmes atteintes de DM1 [192]. Celles-ci ont aussi significativement augmenté la force de leurs extenseurs du genou, charge de 1RM à l'ensemble des exercices du programme et leur vitesse maximale de marche [192]. Concernant les analyses de biopsies musculaires, les femmes

ont eu une augmentation significative de la taille de leurs fibres musculaires [192]. Ceci démontre que l'entraînement en force peut avoir des effets positifs autant chez les hommes que chez les femmes atteintes de DM1 [192].

La principale limite propre à ce projet de recherche est qu'il a été complété seulement chez des hommes atteints de DM1 [189]. Le choix d'étudier un seul sexe était délibéré pour limiter l'hétérogénéité de notre cohorte de participants [189]. En effet, d'autres études avaient déjà démontré que la force musculaire des femmes atteintes de DM1 était inférieure à celle des hommes [85, 170]. Puisque la force musculaire était notre principale variable, d'augmenter l'hétérogénéité de cette variable au début de l'étude aurait eu un impact significatif sur la puissance statistique [189]. La seconde limite consiste en son emphase sur les membres inférieurs : pour avoir un maximum de retombées fonctionnelles, un programme d'entraînement devrait viser l'ensemble du corps [189]. Ceci a également été un choix délibéré pour optimiser la faisabilité [189]. Comme perspective, il avait été envisagé de reproduire ce projet chez des femmes atteintes de DM1, ce qui a été réalisé quelques années plus tard dans notre groupe de recherche par Girard-Côté et al. et qui a récemment été publié [192]. Ce dernier projet est particulièrement important en raison du manque de littérature en santé portant spécifiquement sur les femmes [193]. Les perspectives futures visent à comparer les analyses des biopsies musculaires pour les foyers nucléaires, la protéomique et la transcriptomique, entre les hommes et les femmes atteints de DM1 et ainsi mieux comprendre comment le sexe influence la réponse à l'exercice. Ces analyses aideront à comprendre comment les caractéristiques individuelles des participants, dont le sexe, influencent la réponse à l'entraînement. Ceci permettra donc d'établir des profils de participants en fonction de leur réponse à l'entraînement ainsi que d'établir une taille d'effet attendue en fonction du profil.

Comme retombées, ce projet a mené à plusieurs autres projets de recherche au sein de notre équipe et en collaboration avec d'autres équipes. Du point de vue clinique, nous avons trouvé qu'en plus des gains mesurés sur la capacité physique, l'entraînement en résistance a induit des effets positifs sur la somnolence diurne, la fatigue et l'apathie [251]. De plus, les analyses des biopsies musculaires ont permis la publication de plusieurs études. Premièrement, les changements protéomiques induits par le programme d'entraînement ont été évalués [252]. Brièvement, l'entraînement a modulé significativement l'expression de 44 protéines, dont six d'intérêt, liées à la myogenèse, la synthèse protéique via la voie d'AKT, et la contraction musculaire [252]. Deuxièmement, les atteintes mitochondriales ont été évaluées [133]. Ce projet a démontré que le programme d'entraînement permet de restaurer la masse mitochondriale chez les participants ayant une déficience (masse

mitochondriale significativement inférieure aux contrôles) [133]. De plus, plusieurs participants voient leur pourcentage de fibres déficientes en OXPHOS (complexes I [CI] et/ou IV [CIV]) diminuer significativement [133]. Troisièmement, la transcriptomique a été évaluée [183]. Dans le cas de l'épissage alternatif, bien que les résultats étaient très hétérogènes d'un participant à l'autre, tous les participants sauf un ont eu une diminution substantielle de leur score de dérégulation globale de l'épissage alternatif [183]. Les changements d'expression de gènes étaient plus variables d'un participant à l'autre, mais les changements des scores d'expression génique globale corrôlaient fortement avec les changements de force musculaire mesurés par la méthode du 1-RM [183].

Tous ces projets analysant la réponse à l'entraînement en résistance chez des personnes atteintes de DM1 permettent d'avancer significativement les connaissances sur la physiopathologie de cette maladie [133, 183, 189, 252]. Ce projet a aussi été un projet pionnier comme modèle de gain de force musculaire dans la DM1 [189]. Ceci est particulièrement important parce qu'il met en place des balises de ce qui peut être attendu comme effets d'une intervention et les outils de mesure à utiliser pour détecter ces effets. De plus, puisqu'il n'existe pas encore de thérapie pharmacologique pour contrer la DM1, la réadaptation demeure une intervention de choix pour atténuer les atteintes musculaires. De surcroît, des études récentes démontrent que l'entraînement potentialise les effets de la médication [177, 179], ce qui laisse prévoir que l'importance de la réadaptation perdurera avec les avancées des essais cliniques dans le contexte de la DM1.

5.5 Épilogue

Comme limite commune, les projets présentés dans cette thèse avaient tous un nombre limité de participants [153, 189, 217, 221, 250]. Cette petite taille d'échantillon augmentait le risque d'erreur de type II et réduisait la puissance statistique des analyses. Il demeure néanmoins que, pour la majorité des projets, il s'agit de la plus grosse étude du genre au moment où elle a été publiée [153, 189, 217, 221, 250]. Parce que le SLSJ demeure la région où la prévalence de la DM1 est la plus élevée au monde, de notre lien avec la clinique des maladies neuromusculaires et des liens tissés avec la communauté DM1 de la région, ceci nous offre les meilleures capacités de recrutement au monde. La DM1 demeure une maladie rare et même en ayant mobilisé toutes les ressources précédemment mentionnées, le nombre de sujets demeure limité. Il demeure néanmoins qu'en ayant utilisé des méthodologies rigoureuses, notamment un outil de mesure que nous avons démontré comme étant fidèle et valide, nous avons pu générer beaucoup de données de qualité qui ont significativement fait avancer les connaissances à propos de la DM1.

En résumé, cette thèse s'inscrit dans la littérature grandissante portant sur la DM1. Ultimement, les retombées visées sont d'offrir de meilleurs outils de mesures, données de référence et compréhension de la physiopathologie pouvant mener à la découverte d'approches thérapeutiques efficaces. Dans notre processus, nous avons d'abord démontré que le BMQ des extenseurs du genou est un outil de mesure fidèle et valide chez les hommes atteints de DM1 et qu'il peut adéquatement détecter des changements de force sur trois ans [217, 221]. Subséquemment, nous avons démontré que le BMQ détecte mieux les changements sur trois ans que les tests fonctionnels dus à l'évolution lente de la DM1 [217]. Dans ce même projet, nous avons trouvé que non seulement le sexe et le phénotype influençaient la progression de la faiblesse musculaire, mais également la participation à un programme d'entraînement en résistance [217]. L'étape suivante était donc de rattacher les données cliniques d'évolution de la force musculaire à des marqueurs musculaires associés à la DM1 [250]. Ceci a permis de démontrer que la participation à un programme d'entraînement en résistance contribue également à diminuer l'accumulation de foyers nucléaires/MBNL1 + sur trois ans, un important marqueur de la maladie [250]. Nous sommes les premiers à proposer un effet plateau sur l'accumulation de noyaux foci/MBNL1 + puisque le facteur le plus important pour prédire leur diminution dans le temps était un pourcentage élevé à l'évaluation initiale [250]. Ce projet a également permis de démontrer que la progression de l'atrophie des fibres de type 1 et le niveau d'autophagie est associée avec la progression de la faiblesse [250]. Finalement, nous avons démontré que l'entraînement en résistance a des effets positifs significatifs sur la force musculaire et la fonction [189]. Ces effets perdurent plusieurs mois après l'arrêt du programme d'entraînement [189]. Ce projet ainsi que les nombreux autres qui en ont découlé, ont permis d'établir que l'entraînement en résistance est une intervention de choix chez les personnes atteintes de DM1 [133, 183, 189, 192, 251, 252]. Ils ont également permis de créer un modèle de gain de force musculaire avec les multiples variables qui peuvent être mesurées, tant sur le point de vue fonctionnel qu'au niveau des marqueurs associés à la DM1 [133, 183, 189, 192, 251, 252]. Ce modèle servira donc de référence pour les futures études interventionnelles visant à contrer les déficiences musculaires chez les personnes atteintes de DM1. Ces études permettront de développer des interventions optimisées pour maximiser l'impact sur la fonction musculaire des personnes atteintes de DM1.

ANNEXE A

Description des tests cliniques nommés dans l'introduction

10 mètres de marche/*10-meter walk test* (10mWT)

- Test de marche sur 10 mètres pour évaluer la vitesse de marche, réalisé à vitesse confortable et à vitesse maximale [253].

30 second sit-to-stand (30ssts)

- Test évaluant la puissance musculaire des membres inférieurs. Le sujet doit faire le plus de répétitions entre la position assise à la position debout en 30 secondes sans s'aider de ses mains [254, 255].

36-Item Short Form Survey / 12-Item Short Form Survey (SF-36/SF-12)

- Questionnaire à 36 ou 12 items visant à évaluer la santé et la qualité de vie d'un individu. Les deux questionnaires ont des scores allant de 0 à 100, où 0 représente le pire score et 100 le meilleur score [256, 257].

6 minutes de marche/*6-minute walk test* (6MWT)

- Test évaluant l'endurance à la marche où un sujet doit parcourir la plus grande distance possible en 6 minutes. Se réalise dans un corridor de 30 m où le sujet évalué fera des allers-retours [258, 259].

Bilan musculaire manuel/*manual muscle testing* (MMT)

- Évaluation manuelle de la force musculaire maximale où l'échelle du medical research council (MRC) ou le MRC modifié est utilisée. Les cotes du MRC varient de 0 à 5, où 0 signifie aucune contraction musculaire et 5 signifie une force musculaire normale. Le MRC modifié utilise des cotes de 0 à 10 [260, 261].

Bilan musculaire quantifié (BMQ)/*Quantified muscle testing* (QMT)

- Évaluation de la force musculaire isométrique maximale à l'aide d'un dynamomètre. Il existe plusieurs variations au protocole possible entre les études [150, 201].

Échelle d'équilibre de Berg/*Berg balance scale* (BBS)

- Batterie de 14 items évaluant l'équilibre en ordre croissant de difficulté. Chaque item reçoit une cote de 0 à 4 pour un score maximal de 56. Plus le score est élevé, meilleur est l'équilibre du sujet évalué [262].

Mesure des habitudes de vie (MHAVIE)

- Questionnaire exhaustif évaluant la participation sociale qui vise à documenter l'ensemble des habitudes de vie de la personne évaluée. Comporte 12 domaines incluant six activités courantes et six rôles sociaux. Il existe différentes méthodes de calcul du score, cependant, un score élevé signifie un haut niveau de participation sociale alors qu'un score bas signifie une participation sociale réduite [263, 264].

Mini Balance Evaluation System Test (MiniBESTest)

- Batterie de 14 items évaluant l'équilibre divisé en quatre catégories: 1 - ajustements posturaux anticipatoires, 2- contrôle postural réactif, 3 - l'orientation sensorielle et 4- marche dynamique. Chaque item est coté sur un score de zéro à deux, pour un score maximal de 28. Plus le score est élevé, meilleur est l'équilibre du sujet évalué [208].

Nine hole peg test (9HPT)

- Test évaluant la dextérité manuelle fine où un sujet doit prendre, une par une, neuf chevilles dans un contenant et les placer dans les trous sur une planche le plus rapidement possible. Le test est réalisé une seule main à la fois et est chronométré [265].

Step test

- Test d'équilibre visant à évaluer le nombre de fois maximal où un sujet peut faire un pas sur une marche de 8 cm en 15 secondes. Le test est exécuté un seul pied à la fois [266].

Timed-stands test

- Test similaire au 30ssts évaluant la puissance musculaire des membres inférieurs. Le test consiste à chronométrer le temps requis pour qu'un sujet se lève et se rassoie 10 fois sans l'aide de ses mains [267].

Timed up and go (TUG)

- Test d'équilibre où un sujet est chronométré dans l'exécution de la tâche suivante: se lever d'une chaise, marcher 3 mètres à Vitesse confortable, faire demi-tour et revenir s'asseoir [209].

ANNEXE B

Certifications éthiques

Cette thèse a fait l'objet de deux certifications éthiques auprès du CER-UQAC. Le numéro de certificat pour les chapitres 1 et 4 est le 2018-112 et le numéro de certificat éthique pour les chapitres 2 et 3 est le 2019-252.

RÉFÉRENCES

- [1] Harper PS.(2001) Myotonic dystrophy. 3rd ed. WB Saunders, London
- [2] Bird TD. (1999 [updated 2020 Oct 29]) Myotonic Dystrophy Type 1. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al. (ed). GeneReviews(R) [Internet].University of Washington, Seattle (WA).
- [3] Theadom A, Rodrigues M, Roxburgh R, Balalla S, Higgins C, Bhattacharjee R, et al. (2014) Prevalence of muscular dystrophies: a systematic literature review. *Neuroepidemiology* 43:259-268.<https://doi.org/10.1159/000369343>
- [4] Mathieu J, Prevost C (2012) Epidemiological surveillance of myotonic dystrophy type 1: a 25-year population-based study. *Neuromuscul Disord* 22:974-979.<https://doi.org/10.1016/j.nmd.2012.05.017>
- [5] Mathieu J, De Braekeleer M, Prevost C (1990) Genealogical reconstruction of myotonic dystrophy in the Saguenay-Lac-Saint-Jean area (Quebec, Canada). *Neurology* 40:839-842.<https://doi.org/10.1212/wnl.40.5.839>
- [6] National Human Genome Research Institute. Founder effect [updated 6 novembre 2023. Available from: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Founder-Effect>.
- [7] Bchetnia M, Bouchard L, Mathieu J, Campeau PM, Morin C, Brisson D, et al. (2021) Genetic burden linked to founder effects in Saguenay-Lac-Saint-Jean illustrates the importance of genetic screening test availability. *J Med Genet* 58:653-665.<https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2021-107809>
- [8] Corporation de recherche et d'action sur les maladies héréditaires. L'effet fondateur [Available from: <https://coramh.org/leffet-fondateur/>.
- [9] Bouchard G, Roy R, Declos M, Mathieu J, Kouladjian K (1989) Origin and diffusion of the myotonic dystrophy gene in the Saguenay region (Quebec). *Can J Neurol Sci* 16:119-122
- [10] Hilbert JE, Ashizawa T, Day JW, Luebbe EA, Martens WB, McDermott MP, et al. (2013) Diagnostic odyssey of patients with myotonic dystrophy. *J Neurol* 260:2497-2504.<https://doi.org/10.1007/s00415-013-6993-0>
- [11] Johnson NE, Butterfield RJ, Mayne K, Newcomb T, Imburgia C, Dunn D, et al. (2021) Population-Based Prevalence of Myotonic Dystrophy Type 1 Using Genetic Analysis of Statewide Blood Screening Program. *Neurology* 96:e1045-e1053.<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011425>
- [12] Paulson H (2018) Repeat expansion diseases. *Handb Clin Neurol* 147:105-123.<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63233-3.00009-9>
- [13] Fu YH, Pizzuti A, Fenwick RG, Jr., King J, Rajnarayan S, Dunne PW, et al. (1992) An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy. *Science* 255:1256-1258

- [14] Kamsteeg EJ, Kress W, Catalli C, Hertz JM, Witsch-Baumgartner M, Buckley MF, et al. (2012) Best practice guidelines and recommendations on the molecular diagnosis of myotonic dystrophy types 1 and 2. *Eur J Hum Genet* 20:1203-1208. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.108>
- [15] De Antonio M, Dogan C, Hamroun D, Mati M, Zerrouki S, Eymard B, et al. (2016) Unravelling the myotonic dystrophy type 1 clinical spectrum: A systematic registry-based study with implications for disease classification. *Rev Neurol (Paris)* 172:572-580. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2016.08.003>
- [16] Harley HG, Brook JD, Rundle SA, Crow S, Reardon W, Buckler AJ, et al. (1992) Expansion of an unstable DNA region and phenotypic variation in myotonic dystrophy. *Nature* 355:545-546. <https://doi.org/10.1038/355545a0>
- [17] Salehi LB, Bonifazi E, Stasio ED, Gennarelli M, Botta A, Vallo L, et al. (2007) Risk prediction for clinical phenotype in myotonic dystrophy type 1: data from 2,650 patients. *Genet Test* 11:84-90. <https://doi.org/10.1089/gte.2006.0511>
- [18] Savic Pavicevic D, Miladinovic J, Brkusanin M, Svikovic S, Djurica S, Brajuskovic G, et al. (2013) Molecular genetics and genetic testing in myotonic dystrophy type 1. *Biomed Res Int* 2013:391821. <https://doi.org/10.1155/2013/391821>
- [19] Harley HG, Rundle SA, MacMillan JC, Myring J, Brook JD, Crow S, et al. (1993) Size of the unstable CTG repeat sequence in relation to phenotype and parental transmission in myotonic dystrophy. *Am J Hum Genet* 52:1164-1174
- [20] De Temmerman N, Sermon K, Seneca S, De Rycke M, Hilven P, Lissens W, et al. (2004) Intergenerational instability of the expanded CTG repeat in the DMPK gene: studies in human gametes and preimplantation embryos. *Am J Hum Genet* 75:325-329. <https://doi.org/10.1086/422762>
- [21] Pratte A, Prevost C, Puymirat J, Mathieu J (2015) Anticipation in myotonic dystrophy type 1 parents with small CTG expansions. *Am J Med Genet A* 167A:708-714. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36950>
- [22] Lavedan C, Hofmann-Radvanyi H, Shelbourne P, Rabes JP, Duros C, Savoy D, et al. (1993) Myotonic dystrophy: size- and sex-dependent dynamics of CTG meiotic instability, and somatic mosaicism. *Am J Hum Genet* 52:875-883
- [23] Martorell L, Monckton DG, Gamez J, Johnson KJ, Gich I, Lopez de Munain A, et al. (1998) Progression of somatic CTG repeat length heterogeneity in the blood cells of myotonic dystrophy patients. *Hum Mol Genet* 7:307-312. <https://doi.org/10.1093/hmg/7.2.307>
- [24] Wong LJ, Ashizawa T, Monckton DG, Caskey CT, Richards CS (1995) Somatic heterogeneity of the CTG repeat in myotonic dystrophy is age and size dependent. *Am J Hum Genet* 56:114-122
- [25] Thornton CA, Johnson K, Moxley RT, 3rd (1994) Myotonic dystrophy patients have larger CTG expansions in skeletal muscle than in leukocytes. *Ann Neurol* 35:104-107. <https://doi.org/10.1002/ana.410350116>
- [26] Anvret M, Ahlberg G, Grandell U, Hedberg B, Johnson K, Edstrom L (1993) Larger expansions of the CTG repeat in muscle compared to lymphocytes from patients with myotonic dystrophy. *Hum Mol Genet* 2:1397-1400. <https://doi.org/10.1093/hmg/2.9.1397>

- [27] Ashizawa T, Dubel JR, Harati Y (1993) Somatic instability of CTG repeat in myotonic dystrophy. *Neurology* 43:2674-2678. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.12.2674>
- [28] Monckton DG, Wong LJ, Ashizawa T, Caskey CT (1995) Somatic mosaicism, germline expansions, germline reversions and intergenerational reductions in myotonic dystrophy males: small pool PCR analyses. *Hum Mol Genet* 4:1-8. <https://doi.org/10.1093/hmg/4.1.1>
- [29] Wong LJ, Ashizawa T (1997) Instability of the (CTG)_n repeat in congenital myotonic dystrophy. *Am J Hum Genet* 61:1445-1448. <https://doi.org/10.1086/301654>
- [30] Jansen G, Willems P, Coerwinkel M, Nillesen W, Smeets H, Vits L, et al. (1994) Gonosomal mosaicism in myotonic dystrophy patients: involvement of mitotic events in (CTG)_n repeat variation and selection against extreme expansion in sperm. *Am J Hum Genet* 54:575-585
- [31] Braida C, Stefanatos RK, Adam B, Mahajan N, Smeets HJ, Niel F, et al. (2010) Variant CCG and GGC repeats within the CTG expansion dramatically modify mutational dynamics and likely contribute toward unusual symptoms in some myotonic dystrophy type 1 patients. *Hum Mol Genet* 19:1399-1412. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq015>
- [32] Overend G, Legare C, Mathieu J, Bouchard L, Gagnon C, Monckton DG (2019) Allele length of the DMPK CTG repeat is a predictor of progressive myotonic dystrophy type 1 phenotypes. *Hum Mol Genet* 28:2245-2254. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz055>
- [33] Pesovic J, Peric S, Brkusanin M, Brajuskovic G, Rakocevic-Stojanovic V, Savic-Pavicevic D (2018) Repeat Interruptions Modify Age at Onset in Myotonic Dystrophy Type 1 by Stabilizing DMPK Expansions in Somatic Cells. *Front Genet* 9:601. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00601>
- [34] Santoro M, Fontana L, Masciullo M, Bianchi ML, Rossi S, Leoncini E, et al. (2015) Expansion size and presence of CCG/CTC/CGG sequence interruptions in the expanded CTG array are independently associated to hypermethylation at the DMPK locus in myotonic dystrophy type 1 (DM1). *Biochim Biophys Acta* 1852:2645-2652. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.09.007>
- [35] Mateos-Aierdi AJ, Goicoechea M, Aiastui A, Fernandez-Torron R, Garcia-Puga M, Matheu A, et al. (2015) Muscle wasting in myotonic dystrophies: a model of premature aging. *Front Aging Neurosci* 7:125. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00125>
- [36] Pantic B, Trevisan E, Citta A, Rigobello MP, Marin O, Bernardi P, et al. (2013) Myotonic dystrophy protein kinase (DMPK) prevents ROS-induced cell death by assembling a hexokinase II-Src complex on the mitochondrial surface. *Cell Death Dis* 4:e858. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.385>
- [37] Bush EW, Taft CS, Meixell GE, Perryman MB (1996) Overexpression of myotonic dystrophy kinase in BC3H1 cells induces the skeletal muscle phenotype. *J Biol Chem* 271:548-552. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.1.548>
- [38] Timchenko L, Nastainczyk W, Schneider T, Patel B, Hofmann F, Caskey CT (1995) Full-length myotonin protein kinase (72 kDa) displays serine kinase activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92:5366-5370. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.12.5366>
- [39] Harmon EB, Harmon ML, Larsen TD, Paulson AF, Perryman MB (2008) Myotonic dystrophy protein kinase is expressed in embryonic myocytes and is required for myotube formation. *Dev Dyn* 237:2353-2366. <https://doi.org/10.1002/dvdy.21653>

- [40] Muranyi A, Zhang R, Liu F, Hirano K, Ito M, Epstein HF, et al. (2001) Myotonic dystrophy protein kinase phosphorylates the myosin phosphatase targeting subunit and inhibits myosin phosphatase activity. *FEBS Lett* 493:80-84. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(01\)02283-9](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(01)02283-9)
- [41] Harmon EB, Harmon ML, Larsen TD, Yang J, Glasford JW, Perryman MB (2011) Myotonic dystrophy protein kinase is critical for nuclear envelope integrity. *J Biol Chem* 286:40296-40306. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.241455>
- [42] Kaliman P, Catalucci D, Lam JT, Kondo R, Gutierrez JC, Reddy S, et al. (2005) Myotonic dystrophy protein kinase phosphorylates phospholamban and regulates calcium uptake in cardiomyocyte sarcoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 280:8016-8021. <https://doi.org/10.1074/jbc.M412845200>
- [43] Llagostera E, Catalucci D, Marti L, Liesa M, Camps M, Ciaraldi TP, et al. (2007) Role of myotonic dystrophy protein kinase (DMPK) in glucose homeostasis and muscle insulin action. *PLoS One* 2:e1134. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001134>
- [44] Buckley L, Lacey M, Ehrlich M (2016) Epigenetics of the myotonic dystrophy-associated DMPK gene neighborhood. *Epigenomics* 8:13-31. <https://doi.org/10.2217/epi.15.104>
- [45] Lopez-Martinez A, Soblechero-Martin P, de-la-Puente-Ovejero L, Nogales-Gadea G, Arechavala-Gomez V (2020) An Overview of Alternative Splicing Defects Implicated in Myotonic Dystrophy Type I. *Genes (Basel)* 11. <https://doi.org/10.3390/genes11091109>
- [46] Villegas VE, Zaphiropoulos PG (2015) Neighboring gene regulation by antisense long non-coding RNAs. *Int J Mol Sci* 16:3251-3266. <https://doi.org/10.3390/ijms16023251>
- [47] Frisch R, Singleton KR, Moses PA, Gonzalez IL, Carango P, Marks HG, et al. (2001) Effect of triplet repeat expansion on chromatin structure and expression of DMPK and neighboring genes, SIX5 and DMWD, in myotonic dystrophy. *Mol Genet Metab* 74:281-291. <https://doi.org/10.1006/mgme.2001.3229>
- [48] Korade-Mirnic Z, Tarleton J, Servidei S, Casey RR, Gennarelli M, Pegoraro E, et al. (1999) Myotonic dystrophy: tissue-specific effect of somatic CTG expansions on allele-specific DMAHP/SIX5 expression. *Hum Mol Genet* 8:1017-1023
- [49] Yin Q, Wang H, Li N, Ding Y, Xie Z, Jin L, et al. (2020) Dosage effect of multiple genes accounts for multisystem disorder of myotonic dystrophy type 1. *Cell Res* 30:133-145. <https://doi.org/10.1038/s41422-019-0264-2>
- [50] Schoser B, Timchenko L (2010) Myotonic dystrophies 1 and 2: complex diseases with complex mechanisms. *Curr Genomics* 11:77-90. <https://doi.org/10.2174/138920210790886844>
- [51] Timchenko L (2013) Molecular mechanisms of muscle atrophy in myotonic dystrophies. *Int J Biochem Cell Biol* 45:2280-2287. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.06.010>
- [52] Koch KS, Leffert HL (1998) Giant hairpins formed by CUG repeats in myotonic dystrophy messenger RNAs might sterically block RNA export through nuclear pores. *J Theor Biol* 192:505-514. <https://doi.org/10.1006/jtbi.1998.0679>
- [53] Davis BM, McCurrach ME, Taneja KL, Singer RH, Housman DE (1997) Expansion of a CUG trinucleotide repeat in the 3' untranslated region of myotonic dystrophy protein kinase

transcripts results in nuclear retention of transcripts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:7388-7393.<https://doi.org/10.1073/pnas.94.14.7388>

[54] Pettersson OJ, Aagaard L, Jensen TG, Damgaard CK (2015) Molecular mechanisms in DM1 - a focus on foci. *Nucleic Acids Res* 43:2433-2441.<https://doi.org/10.1093/nar/gkv029>

[55] Taneja KL, McCurrach M, Schalling M, Housman D, Singer RH (1995) Foci of trinucleotide repeat transcripts in nuclei of myotonic dystrophy cells and tissues. *J Cell Biol* 128:995-1002.<https://doi.org/10.1083/jcb.128.6.995>

[56] Querido E, Gallardo F, Beaudoin M, Menard C, Chartrand P (2011) Stochastic and reversible aggregation of mRNA with expanded CUG-triplet repeats. *J Cell Sci* 124:1703-1714.<https://doi.org/10.1242/jcs.073270>

[57] Sznajder LJ, Michalak M, Taylor K, Cywoniuk P, Kabza M, Wojtkowiak-Szlachcic A, et al. (2016) Mechanistic determinants of MBNL activity. *Nucleic Acids Res* 44:10326-10342.<https://doi.org/10.1093/nar/gkw915>

[58] Xia G, Ashizawa T (2015) Dynamic changes of nuclear RNA foci in proliferating DM1 cells. *Histochem Cell Biol* 143:557-564.<https://doi.org/10.1007/s00418-015-1315-5>

[59] Pettersson OJ, Aagaard L, Andrejeva D, Thomsen R, Jensen TG, Damgaard CK (2014) DDX6 regulates sequestered nuclear CUG-expanded DMPK-mRNA in dystrophia myotonica type 1. *Nucleic Acids Res* 42:7186-7200.<https://doi.org/10.1093/nar/gku352>

[60] Cho DH, Tapscott SJ (2007) Myotonic dystrophy: emerging mechanisms for DM1 and DM2. *Biochim Biophys Acta* 1772:195-204.<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2006.05.013>

[61] Xing X, Markus R, Ghosh T, Buxton S, Nieves DJ, Wojciechowska M, et al. (2023) Regulation of Toxic RNA Foci and Mutant DMPK Transcripts: Role of MBNL Proteins and RNA Decay Pathways *bioRxiv*:2023.2009.2028.559487.<https://doi.org/10.1101/2023.09.28.559487>

[62] Ozimski LL, Sabater-Arcis M, Bargiela A, Artero R (2021) The hallmarks of myotonic dystrophy type 1 muscle dysfunction. *Biol Rev Camb Philos Soc* 96:716-730.<https://doi.org/10.1111/brv.12674>

[63] Fardaei M, Rogers MT, Thorpe HM, Larkin K, Hamshire MG, Harper PS, et al. (2002) Three proteins, MBNL, MBLL and MBXL, co-localize in vivo with nuclear foci of expanded-repeat transcripts in DM1 and DM2 cells. *Hum Mol Genet* 11:805-814.<https://doi.org/10.1093/hmg/11.7.805>

[64] Wang ET, Treacy D, Eichinger K, Struck A, Estabrook J, Olafson H, et al. (2019) Transcriptome alterations in myotonic dystrophy skeletal muscle and heart. *Hum Mol Genet* 28:1312-1321.<https://doi.org/10.1093/hmg/ddy432>

[65] Bondy-Chorney E, Crawford Parks TE, Ravel-Chapuis A, Klinck R, Rocheleau L, Pelchat M, et al. (2016) Staufen1 Regulates Multiple Alternative Splicing Events either Positively or Negatively in DM1 Indicating Its Role as a Disease Modifier. *PLoS Genet* 12:e1005827.<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005827>

- [66] Ravel-Chapuis A, Belanger G, Yadava RS, Mahadevan MS, DesGroseillers L, Cote J, et al. (2012) The RNA-binding protein Staufen1 is increased in DM1 skeletal muscle and promotes alternative pre-mRNA splicing. *J Cell Biol* 196:699-712. <https://doi.org/10.1083/jcb.201108113>
- [67] Ravel-Chapuis A, Crawford TE, Blais-Crepeau ML, Belanger G, Richer CT, Jasmin BJ (2014) The RNA-binding protein Staufen1 impairs myogenic differentiation via a c-myc-dependent mechanism. *Mol Biol Cell* 25:3765-3778. <https://doi.org/10.1091/mbc.E14-04-0895>
- [68] Peric S, Rakocevic Stojanovic V, Mandic Stojmenovic G, Ilic V, Kovacevic M, Parojcic A, et al. (2017) Clusters of cognitive impairment among different phenotypes of myotonic dystrophy type 1 and type 2. *Neurol Sci* 38:415-423. <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2778-4>
- [69] Gallais B, Montreuil M, Gargiulo M, Eymard B, Gagnon C, Laberge L (2015) Prevalence and correlates of apathy in myotonic dystrophy type 1. *BMC Neurol* 15:148. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0401-6>
- [70] van der Velden BG, Okkersen K, Kessels RP, Groenewoud J, van Engelen B, Knoop H, et al. (2019) Affective symptoms and apathy in myotonic dystrophy type 1 a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 250:260-269. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.03.036>
- [71] Ekstrom AB, Hakenas-Plate L, Tulinius M, Wentz E (2009) Cognition and adaptive skills in myotonic dystrophy type 1: a study of 55 individuals with congenital and childhood forms. *Dev Med Child Neurol* 51:982-990. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2009.03300.x>
- [72] Jean S, Richer L, Laberge L, Mathieu J (2014) Comparisons of intellectual capacities between mild and classic adult-onset phenotypes of myotonic dystrophy type 1 (DM1). *Orphanet J Rare Dis* 9:186. <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0186-5>
- [73] Laberge L, Gagnon C, Dauvilliers Y (2013) Daytime sleepiness and myotonic dystrophy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 13:340. <https://doi.org/10.1007/s11910-013-0340-9>
- [74] Antonini G, Soscia F, Giubilei F, De Carolis A, Gragnani F, Morino S, et al. (2006) Health-related quality of life in myotonic dystrophy type 1 and its relationship with cognitive and emotional functioning. *J Rehabil Med* 38:181-185. <https://doi.org/10.1080/16501970500477967>
- [75] Mathieu J, Allard P, Potvin L, Prevost C, Begin P (1999) A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 52:1658-1662. <https://doi.org/10.1212/wnl.52.8.1658>
- [76] Hawkins AM, Hawkins CL, Abdul Razak K, Khoo TK, Tran K, Jackson RV (2019) Respiratory dysfunction in myotonic dystrophy type 1: A systematic review. *Neuromuscul Disord* 29:198-212. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.12.002>
- [77] Hartog L, Zhao J, Reynolds J, Brokamp G, Vilson F, Arnold WD, et al. (2021) Factors Influencing the Severity and Progression of Respiratory Muscle Dysfunction in Myotonic Dystrophy Type 1. *Front Neurol* 12:658532. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.658532>
- [78] Poussel M, Kaminsky P, Renaud P, Laroppe J, Pruna L, Chenuel B (2014) Supine changes in lung function correlate with chronic respiratory failure in myotonic dystrophy patients. *Respir Physiol Neurobiol* 193:43-51. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2014.01.006>

- [79] Petri H, Vissing J, Witting N, Bundgaard H, Kober L (2012) Cardiac manifestations of myotonic dystrophy type 1. *Int J Cardiol* 160:82-88. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.08.037>
- [80] Chong-Nguyen C, Wahbi K, Algalarrondo V, Becane HM, Radvanyi-Hoffman H, Arnaud P, et al. (2017) Association Between Mutation Size and Cardiac Involvement in Myotonic Dystrophy Type 1: An Analysis of the DM1-Heart Registry. *Circ Cardiovasc Genet* 10. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001526>
- [81] Winters SJ (2021) Endocrine Dysfunction in Patients With Myotonic Dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 106:2819-2827. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab430>
- [82] Mejersjo C, Kiliaridis S (2017) Temporomandibular dysfunction in adult patients with myotonic dystrophy (DM1). *J Oral Rehabil* 44:749-755. <https://doi.org/10.1111/joor.12534>
- [83] Logigian EL, Blood CL, Dilek N, Martens WB, Moxley RTt, Wiegner AW, et al. (2005) Quantitative analysis of the "warm-up" phenomenon in myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve* 32:35-42. <https://doi.org/10.1002/mus.20339>
- [84] Bouchard JP, Cossette L, Bassez G, Puymirat J (2015) Natural history of skeletal muscle involvement in myotonic dystrophy type 1: a retrospective study in 204 cases. *J Neurol* 262:285-293. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7570-x>
- [85] Gagnon C, Petitclerc E, Kierkegaard M, Mathieu J, Duchesne E, Hebert LJ (2018) A 9-year follow-up study of quantitative muscle strength changes in myotonic dystrophy type 1. *J Neurol*. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8898-4>
- [86] Mathieu J, Boivin H, Richards CL (2003) Quantitative motor assessment in myotonic dystrophy. *Can J Neurol Sci* 30:129-136
- [87] Solbakken G, Bjornara B, Kirkhus E, Nguyen B, Hansen G, Frich JC, et al. (2019) MRI of trunk muscles and motor and respiratory function in patients with myotonic dystrophy type 1. *BMC Neurol* 19:135. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1357-8>
- [88] Solbakken G, Orstavik K, Hagen T, Dietrichs E, Naerland T (2016) Major involvement of trunk muscles in myotonic dystrophy type 1. *Acta Neurol Scand* 134:467-473. <https://doi.org/10.1111/ane.12565>
- [89] Hanoun S, Sun Y, Ebrahimi F, Ghasemi M (2022) Speech and language abnormalities in myotonic dystrophy: An overview. *J Clin Neurosci* 96:212-220. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.10.031>
- [90] Thornton CA (2014) Myotonic dystrophy. *Neurol Clin* 32:705-719, viii. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2014.04.011>
- [91] Fisette-Paulhus I, Gagnon C, Girard-Cote L, Morin M (2022) Genitourinary and lower gastrointestinal conditions in patients with myotonic dystrophy type 1: A systematic review of evidence and implications for clinical practice. *Neuromuscul Disord* 32:361-376. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2022.01.008>
- [92] Fisette-Paulhus I, Gagnon C, Morin M (2023) Prevalence of urinary incontinence and other pelvic floor disorders in women with myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord* 33:32-39. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2022.11.003>

- [93] Ercolin B, Sassi FC, Mangilli LD, Mendonca LI, Limongi SC, de Andrade CR (2013) Oral motor movements and swallowing in patients with myotonic dystrophy type 1. *Dysphagia* 28:446-454. <https://doi.org/10.1007/s00455-013-9458-9>
- [94] Peric M, Peric S, Rapajic N, Dobricic V, Savic-Pavicevic D, Nesic I, et al. (2015) Multidimensional aspects of pain in myotonic dystrophies. *Acta Myol* 34:126-132
- [95] Solbakken G, Loseth S, Froholdt A, Eikeland TD, Naerland T, Frich JC, et al. (2021) Pain in adult myotonic dystrophy type 1: relation to function and gender. *BMC Neurol* 21:101. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02124-9>
- [96] Mathieu J, Boivin H, Meunier D, Gaudreault M, Begin P (2001) Assessment of a disease-specific muscular impairment rating scale in myotonic dystrophy. *Neurology* 56:336-340
- [97] Dogan C, De Antonio M, Hamroun D, Varet H, Fabbro M, Rougier F, et al. (2016) Gender as a Modifying Factor Influencing Myotonic Dystrophy Type 1 Phenotype Severity and Mortality: A Nationwide Multiple Databases Cross-Sectional Observational Study. *PLoS One* 11:e0148264. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148264>
- [98] Woo J, Lee HW, Park JS (2019) Differences in the pattern of cognitive impairments between juvenile and adult onset myotonic dystrophy type 1. *J Clin Neurosci* 68:92-96. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.07.029>
- [99] Meola G, Cardani R (2015) Myotonic dystrophies: An update on clinical aspects, genetic, pathology, and molecular pathomechanisms. *Biochim Biophys Acta* 1852:594-606. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.05.019>
- [100] Organisation mondiale de la santé. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) 2024 [Available from: <https://www.who.int/classifications/international-classification-of-functioning-disability-and-health>].
- [101] Centre collaborateur OMS FCI Inserm-EHESP pour la CIF en français. Dépliant qui présente la CIF en 2 pages 2018 [Available from: <https://www.ehesp.fr/wp-content/uploads/2017/12/Presentation-CIF-2018.pdf>].
- [102] Tajbakhsh S (2009) Skeletal muscle stem cells in developmental versus regenerative myogenesis. *J Intern Med* 266:372-389. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2009.02158.x>
- [103] Marieb EN.(2004) Human anatomy & physiology. 6th ed. Pearson education Inc,
- [104] Pedersen BK, Febbraio MA (2012) Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol* 8:457-465. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.49>
- [105] McArdle W, Katch FI, Katch VL.(2015) Exercise Physiology: Nutrition, Energy, and Human Performance. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins,
- [106] Carraro E, Rossi L, Maghin E, Canton M, Piccoli M (2022) 3D in vitro Models of Pathological Skeletal Muscle: Which Cells and Scaffolds to Elect? *Front Bioeng Biotechnol* 10:941623. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.941623>
- [107] Dumont NA, Bentzinger CF, Sincennes MC, Rudnicki MA (2015) Satellite Cells and Skeletal Muscle Regeneration. *Compr Physiol* 5:1027-1059. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140068>

- [108] Relaix F, Zammit PS (2012) Satellite cells are essential for skeletal muscle regeneration: the cell on the edge returns centre stage. *Development* 139:2845-2856. <https://doi.org/10.1242/dev.069088>
- [109] Pizza FX, Buckley KH (2023) Regenerating Myofibers after an Acute Muscle Injury: What Do We Really Know about Them? *Int J Mol Sci* 24. <https://doi.org/10.3390/ijms241612545>
- [110] Folker ES, Baylies MK (2013) Nuclear positioning in muscle development and disease. *Front Physiol* 4:363. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00363>
- [111] Thomson DM (2018) The Role of AMPK in the Regulation of Skeletal Muscle Size, Hypertrophy, and Regeneration. *Int J Mol Sci* 19. <https://doi.org/10.3390/ijms19103125>
- [112] Scott W, Stevens J, Binder-Macleod SA (2001) Human skeletal muscle fiber type classifications. *Phys Ther* 81:1810-1816
- [113] Solsona R, Pavlin L, Bernardi H, Sanchez AM (2021) Molecular Regulation of Skeletal Muscle Growth and Organelle Biosynthesis: Practical Recommendations for Exercise Training. *Int J Mol Sci* 22. <https://doi.org/10.3390/ijms22052741>
- [114] Bonaldo P, Sandri M (2013) Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy. *Dis Model Mech* 6:25-39. <https://doi.org/10.1242/dmm.010389>
- [115] Loos B, du Toit A, Hofmeyr JH (2014) Defining and measuring autophagosome flux-concept and reality. *Autophagy* 10:2087-2096. <https://doi.org/10.4161/15548627.2014.973338>
- [116] Dupont-Versteegden EE (2005) Apoptosis in muscle atrophy: relevance to sarcopenia. *Exp Gerontol* 40:473-481. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2005.04.003>
- [117] Doucet M, Russell AP, Leger B, Debigare R, Joannis DR, Caron MA, et al. (2007) Muscle atrophy and hypertrophy signaling in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 176:261-269. <https://doi.org/10.1164/rccm.200605-704OC>
- [118] Spaulding HR, Yan Z (2022) AMPK and the Adaptation to Exercise. *Annu Rev Physiol* 84:209-227. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-060721-095517>
- [119] (2009) Progression Models in Resistance Training for Healthy Adults. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 41:687-708. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181915670>
- [120] Folland JP, Williams AG (2007) The adaptations to strength training : morphological and neurological contributions to increased strength. *Sports Med* 37:145-168. <https://doi.org/10.2165/00007256-200737020-00004>
- [121] Counts BR, Buckner SL, Mouser JG, Dankel SJ, Jessee MB, Mattocks KT, et al. (2017) Muscle growth: To infinity and beyond? *Muscle Nerve* 56:1022-1030. <https://doi.org/10.1002/mus.25696>
- [122] Narici MV, Hoppeler H, Kayser B, Landoni L, Claassen H, Gavardi C, et al. (1996) Human quadriceps cross-sectional area, torque and neural activation during 6 months strength training. *Acta Physiol Scand* 157:175-186. <https://doi.org/10.1046/j.1365-201X.1996.483230000.x>

- [123] Pearcey GEP, Alizedah S, Power KE, Button DC (2021) Chronic resistance training: is it time to rethink the time course of neural contributions to strength gain? *Eur J Appl Physiol* 121:2413-2422. <https://doi.org/10.1007/s00421-021-04730-4>
- [124] Sale DG (1988) Neural adaptation to resistance training. *Med Sci Sports Exerc* 20:S135-145. <https://doi.org/10.1249/00005768-198810001-00009>
- [125] Jones K, Wei C, Iakova P, Bugiardini E, Schneider-Gold C, Meola G, et al. (2012) GSK3beta mediates muscle pathology in myotonic dystrophy. *J Clin Invest* 122:4461-4472. <https://doi.org/10.1172/JCI64081>
- [126] Wei C, Jones K, Timchenko NA, Timchenko L (2013) GSK3beta is a new therapeutic target for myotonic dystrophy type 1. *Rare Dis* 1:e26555. <https://doi.org/10.4161/rdis.26555>
- [127] Wang M, Weng WC, Stock L, Lindquist D, Martinez A, Gourdon G, et al. (2019) Correction of Glycogen Synthase Kinase 3beta in Myotonic Dystrophy 1 Reduces the Mutant RNA and Improves Postnatal Survival of DMSXL Mice. *Mol Cell Biol* 39. <https://doi.org/10.1128/MCB.00155-19>
- [128] Dial AG, Ng SY, Manta A, Ljubicic V (2018) The Role of AMPK in Neuromuscular Biology and Disease. *Trends Endocrinol Metab* 29:300-312. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.02.010>
- [129] Ravel-Chapuis A, Duchesne E, Jasmin BJ (2022) Pharmacological and exercise-induced activation of AMPK as emerging therapies for myotonic dystrophy type 1 patients. *J Physiol* 600:3249-3264. <https://doi.org/10.1113/JP282725>
- [130] Brockhoff M, Rion N, Chojnowska K, Wiktorowicz T, Eickhorst C, Erne B, et al. (2017) Targeting deregulated AMPK/mTORC1 pathways improves muscle function in myotonic dystrophy type I. *J Clin Invest* 127:549-563. <https://doi.org/10.1172/JCI89616>
- [131] Leduc-Gaudet JP, Franco-Romero A, Cefis M, Moamer A, Broering FE, Milan G, et al. (2023) MYTHO is a novel regulator of skeletal muscle autophagy and integrity. *Nat Commun* 14:1199. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36817-1>
- [132] Conte TC, Duran-Bishop G, Orfi Z, Mokhtari I, Deprez A, Cote I, et al. (2023) Clearance of defective muscle stem cells by senolytics restores myogenesis in myotonic dystrophy type 1. *Nat Commun* 14:4033. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39663-3>
- [133] Di Leo V, Lawless C, Roussel MP, Gomes TB, Gorman GS, Russell OM, et al. (2023) Resistance Exercise Training Rescues Mitochondrial Dysfunction in Skeletal Muscle of Patients with Myotonic Dystrophy Type 1. *J Neuromuscul Dis* 10:1111-1126. <https://doi.org/10.3233/JND-230099>
- [134] Mikhail AI, Nagy PL, Manta K, Rouse N, Manta A, Ng SY, et al. (2022) Aerobic exercise elicits clinical adaptations in myotonic dystrophy type 1 patients independently of pathophysiological changes. *J Clin Invest* 132. <https://doi.org/10.1172/JCI156125>
- [135] Mikhail AI, Manta A, Ng SY, Osborne AK, Mattina SR, Mackie MR, et al. (2023) A single dose of exercise stimulates skeletal muscle mitochondrial plasticity in myotonic dystrophy type 1. *Acta Physiol (Oxf)* 237:e13943. <https://doi.org/10.1111/apha.13943>
- [136] Dubowitz V, Sewry CA, Lane RJM. (2007) *Muscle biopsy : a practical approach*. 3rd ed ed. Saunders Elsevier, Philadelphia

- [137] Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, Alonso J, Stratford PW, Knol DL, et al. (2010) The COSMIN study reached international consensus on taxonomy, terminology, and definitions of measurement properties for health-related patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol* 63:737-745.<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.02.006>
- [138] Gagnon C, Meola G, Hebert LJ, Laberge L, Leone M, Heatwole C (2015) Report of the second Outcome Measures in Myotonic Dystrophy type 1 (OMMYD-2) international workshop San Sebastian, Spain, October 16, 2013. *Neuromuscul Disord* 25:603-616.<https://doi.org/10.1016/j.nmd.2015.01.008>
- [139] Gagnon C, Heatwole C, Hebert LJ, Hogrel JY, Laberge L, Leone M, et al. (2018) Report of the third outcome measures in myotonic dystrophy type 1 (OMMYD-3) international workshop Paris, France, June 8, 2015. *J Neuromuscul Dis* 5:523-537.<https://doi.org/10.3233/JND-180329>
- [140] Gagnon C, Meola G, Hebert LJ, Puymirat J, Laberge L, Leone M (2013) Report of the first Outcome Measures in Myotonic Dystrophy type 1 (OMMYD-1) international workshop: Clearwater, Florida, November 30, 2011. *Neuromuscul Disord* 23:1056-1068.<https://doi.org/10.1016/j.nmd.2013.07.004>
- [141] Duchesne E, Hebert LJ, Mathieu J, Cote I, Roussel MP, Gagnon C (2020) Validity of the Mini-BESTest in adults with myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve* 62:95-102.<https://doi.org/10.1002/mus.26893>
- [142] Jimenez-Moreno AC, Nikolenko N, Kierkegaard M, Blain AP, Newman J, Massey C, et al. (2019) Analysis of the functional capacity outcome measures for myotonic dystrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 6:1487-1497.<https://doi.org/10.1002/acn3.50845>
- [143] Symonds T, Campbell P, Randall JA (2017) A review of muscle- and performance-based assessment instruments in DM1. *Muscle Nerve* 56:78-85.<https://doi.org/10.1002/mus.25468>
- [144] Kierkegaard M, Petitclerc E, Hebert LJ, Gagnon C (2017) Is one trial enough for repeated testing? Same-day assessments of walking, mobility and fine hand use in people with myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord* 27:153-158.<https://doi.org/10.1016/j.nmd.2016.11.018>
- [145] Petitclerc E, Hebert LJ, Desrosiers J, Gagnon C (2015) Lower limb muscle impairment in myotonic dystrophy type 1: the need for better guidelines. *Muscle Nerve* 51:473-478.<https://doi.org/10.1002/mus.24521>
- [146] Petitclerc E, Hebert LJ, Mathieu J, Desrosiers J, Gagnon C (2017) Lower limb muscle strength impairment in late-onset and adult myotonic dystrophy type 1 phenotypes. *Muscle Nerve* 56:57-63.<https://doi.org/10.1002/mus.25451>
- [147] Hebert LJ, Remec JF, Saulnier J, Vial C, Puymirat J (2010) The use of muscle strength assessed with handheld dynamometers as a non-invasive biological marker in myotonic dystrophy type 1 patients: a multicenter study. *BMC Musculoskelet Disord* 11:72.<https://doi.org/10.1186/1471-2474-11-72>
- [148] Whittaker RG, Ferenczi E, Hilton-Jones D (2006) Myotonic dystrophy: practical issues relating to assessment of strength. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:1282-1283.<https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.099051>

- [149] Hebert LJ, Vial C, Hogrel JY, Puymirat J (2018) Ankle Strength Impairments in Myotonic Dystrophy Type 1: A Five-Year Follow-up. *J Neuromuscul Dis* 5:321-330. <https://doi.org/10.3233/JND-180311>
- [150] Morin M, Hebert LJ, Perron M, Petitclerc E, Lake SR, Duchesne E (2023) Psychometric properties of a standardized protocol of muscle strength assessment by hand-held dynamometry in healthy adults: a reliability study. *BMC Musculoskelet Disord* 24:294. <https://doi.org/10.1186/s12891-023-06400-2>
- [151] Cote C, Hiba B, Hebert LJ, Vial C, Remec JF, Janier M, et al. (2011) MRI of tibialis anterior skeletal muscle in myotonic dystrophy type 1. *Can J Neurol Sci* 38:112-118. <https://doi.org/10.1017/s0317167100011148>
- [152] Hiba B, Richard N, Hebert LJ, Cote C, Nejari M, Vial C, et al. (2012) Quantitative assessment of skeletal muscle degeneration in patients with myotonic dystrophy type 1 using MRI. *J Magn Reson Imaging* 35:678-685. <https://doi.org/10.1002/jmri.22849>
- [153] Heskamp L, van Nimwegen M, Ploegmakers MJ, Bassez G, Deux JF, Cumming SA, et al. (2019) Lower extremity muscle pathology in myotonic dystrophy type 1 assessed by quantitative MRI. *Neurology* 92:e2803-e2814. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007648>
- [154] Kornblum C, Lutterbey G, Bogdanow M, Kesper K, Schild H, Schroder R, et al. (2006) Distinct neuromuscular phenotypes in myotonic dystrophy types 1 and 2 : a whole body highfield MRI study. *J Neurol* 253:753-761. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0111-5>
- [155] Stramare R, Beltrame V, Dal Borgo R, Gallimberti L, Frigo AC, Pegoraro E, et al. (2010) MRI in the assessment of muscular pathology: a comparison between limb-girdle muscular dystrophies, hyaline body myopathies and myotonic dystrophies. *Radiol Med* 115:585-599. <https://doi.org/10.1007/s11547-010-0531-2>
- [156] Hogrel JY, Payan CA, Ollivier G, Tanant V, Attarian S, Couillandre A, et al. (2007) Development of a French isometric strength normative database for adults using quantitative muscle testing. *Arch Phys Med Rehabil* 88:1289-1297. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2007.07.011>
- [157] Raymond K, Auger LP, Cormier MF, Vachon C, St-Onge S, Mathieu J, et al. (2015) Assessing upper extremity capacity as a potential indicator of needs related to household activities for rehabilitation services in people with myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord* 25:522-529. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2015.03.015>
- [158] Lindeman E, Leffers P, Reulen J, Spaans F, Drukker J (1998) Quadriceps strength and timed motor performances in myotonic dystrophy, Charcot-Marie-Tooth disease, and healthy subjects. *Clin Rehabil* 12:127-135. <https://doi.org/10.1191/026921598667776775>
- [159] Petitclerc E, Hebert LJ, Mathieu J, Desrosiers J, Gagnon C (2018) Relationships between Lower Limb Muscle Strength Impairments and Physical Limitations in DM1. *J Neuromuscul Dis* 5:215-224. <https://doi.org/10.3233/JND-170291>
- [160] Belair N, Cote I, Gagnon C, Mathieu J, Duchesne E (2022) Explanatory factors of dynamic balance impairment in myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve* 65:683-687. <https://doi.org/10.1002/mus.27527>

- [161] Gagnon C, Mathieu J, Jean S, Laberge L, Perron M, Veillette S, et al. (2008) Predictors of disrupted social participation in myotonic dystrophy type 1. *Arch Phys Med Rehabil* 89:1246-1255. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2007.10.049>
- [162] Raymond K, Levasseur M, Gallais B, Richer L, Laberge L, Petitclerc E, et al. (2022) Predictors of participation restriction over a 9-year period in adults with myotonic dystrophy type 1. *Disabil Rehabil* 44:2615-2631. <https://doi.org/10.1080/09638288.2020.1837264>
- [163] Peric S, Stojanovic VR, Basta I, Peric M, Milicev M, Pavlovic S, et al. (2013) Influence of multisystemic affection on health-related quality of life in patients with myotonic dystrophy type 1. *Clin Neurol Neurosurg* 115:270-275. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.05.015>
- [164] Hammaren E, Kjellby-Wendt G, Kowalski J, Lindberg C (2014) 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* 24:207-215. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2013.12.003>
- [165] Landfeldt E, Nikolenko N, Jimenez-Moreno C, Cumming S, Monckton DG, Faber CG, et al. (2020) Change over time in ability to perform activities of daily living in myotonic dystrophy type 1. *J Neurol* 267:3235-3242. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09970-6>
- [166] Hammaren E, Kjellby-Wendt G, Lindberg C (2015) Muscle force, balance and falls in muscular impaired individuals with myotonic dystrophy type 1: a five-year prospective cohort study. *Neuromuscul Disord* 25:141-148. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2014.11.004>
- [167] Hammaren E, Kollen L (2021) What Happened with Muscle Force, Dynamic Stability And Falls? A 10-Year Longitudinal Follow-Up in Adults with Myotonic Dystrophy Type 1. *J Neuromuscul Dis* 8:1007-1016. <https://doi.org/10.3233/JND-200521>
- [168] Kierkegaard M, Petitclerc E, Hebert LJ, Mathieu J, Gagnon C (2018) Responsiveness of performance-based outcome measures for mobility, balance, muscle strength and manual dexterity in adults with myotonic dystrophy type 1. *J Rehabil Med* 50:269-277. <https://doi.org/10.2340/16501977-2304>
- [169] Peric S, Heatwole C, Durovic E, Kacar A, Nikolic A, Basta I, et al. (2017) Prospective measurement of quality of life in myotonic dystrophy type 1. *Acta Neurol Scand* 136:694-697. <https://doi.org/10.1111/ane.12788>
- [170] Raymond K, Levasseur M, Mathieu J, Desrosiers J, Gagnon C (2017) A 9-year follow-up study of the natural progression of upper limb performance in myotonic dystrophy type 1: A similar decline for phenotypes but not for gender. *Neuromuscul Disord* 27:673-682. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.04.007>
- [171] Raymond K, Levasseur M, Mathieu J, Gagnon C (2019) Progressive Decline in Daily and Social Activities: A 9-year Longitudinal Study of Participation in Myotonic Dystrophy Type 1. *Arch Phys Med Rehabil* 100:1629-1639. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2019.01.022>
- [172] Raymond K, Gagnon C, Levasseur M (2022) Multiple Case Study of Changes in Participation of Adults with Myotonic Dystrophy Type 1: Importance of Redesigning Accomplishment and Resilience. *J Neuromuscul Dis* 9:731-755. <https://doi.org/10.3233/JND-210780>

- [173] Voet NB, van der Kooi EL, Riphagen, II, Lindeman E, van Engelen BG, Geurts AC (2013) Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. *Cochrane Database Syst Rev*:CD003907.<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003907.pub4>
- [174] Voet NB, van der Kooi EL, van Engelen BG, Geurts AC (2019) Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD003907.<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003907.pub5>
- [175] Roussel MP, Morin M, Gagnon C, Duchesne E (2019) What is known about the effects of exercise or training to reduce skeletal muscle impairments of patients with myotonic dystrophy type 1? A scoping review. *BMC Musculoskelet Disord* 20:101.<https://doi.org/10.1186/s12891-019-2458-7>
- [176] Shetty S, Luo Y, Thomas A, Guha S, Lott D (2024) Effect of exercise training on clinical and physiological variables in adults with myotonic dystrophy type 1: A systematic review protocol. *MethodsX* 13:102957.<https://doi.org/10.1016/j.mex.2024.102957>
- [177] Hu N, Kim E, Antoury L, Li J, Gonzalez-Perez P, Rutkove SB, et al. (2021) Antisense oligonucleotide and adjuvant exercise therapy reverse fatigue in old mice with myotonic dystrophy. *Mol Ther Nucleic Acids* 23:393-405.<https://doi.org/10.1016/j.omtn.2020.11.014>
- [178] Manta A, Stouth DW, Xhuti D, Chi L, Rebalka IA, Kalmar JM, et al. (2019) Chronic exercise mitigates disease mechanisms and improves muscle function in myotonic dystrophy type 1 mice. *J Physiol* 597:1361-1381.<https://doi.org/10.1113/JP277123>
- [179] Misquitta NS, Ravel-Chapuis A, Jasmin BJ (2023) Combinatorial treatment with exercise and AICAR potentiates the rescue of myotonic dystrophy type 1 mouse muscles in a sex-specific manner. *Hum Mol Genet* 32:551-566.<https://doi.org/10.1093/hmg/ddac222>
- [180] Ravel-Chapuis A, Al-Rewashdy A, Belanger G, Jasmin BJ (2018) Pharmacological and physiological activation of AMPK improves the spliceopathy in DM1 mouse muscles. *Hum Mol Genet* 27:3361-3376.<https://doi.org/10.1093/hmg/ddy245>
- [181] Sharp L, Cox DC, Cooper TA (2019) Endurance exercise leads to beneficial molecular and physiological effects in a mouse model of myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve* 60:779-789.<https://doi.org/10.1002/mus.26709>
- [182] Orngreen MC, Olsen DB, Vissing J (2005) Aerobic training in patients with myotonic dystrophy type 1. *Ann Neurol* 57:754-757.<https://doi.org/10.1002/ana.20460>
- [183] Davey EE, Legare C, Planco L, Shaughnessy S, Lennon CD, Roussel MP, et al. (2023) Individual transcriptomic response to strength training for patients with myotonic dystrophy type 1. *JCI Insight* 8.<https://doi.org/10.1172/jci.insight.163856>
- [184] Aldehag AS, Jonsson H, Ansved T (2005) Effects of a hand training programme in five patients with myotonic dystrophy type 1. *Occup Ther Int* 12:14-27.<https://doi.org/10.1002/oti.12>
- [185] Aldehag A, Jonsson H, Lindblad J, Kottorp A, Ansved T, Kierkegaard M (2013) Effects of hand-training in persons with myotonic dystrophy type 1--a randomised controlled cross-over pilot study. *Disabil Rehabil* 35:1798-1807.<https://doi.org/10.3109/09638288.2012.754952>

- [186] Lindeman E, Leffers P, Spaans F, Drukker J, Reulen J, Kerckhoffs M, et al. (1995) Strength training in patients with myotonic dystrophy and hereditary motor and sensory neuropathy: a randomized clinical trial. *Arch Phys Med Rehabil* 76:612-620. [https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(95\)80629-6](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(95)80629-6)
- [187] Sjogreen L, Tulinius M, Kiliaridis S, Lohmander A (2010) The effect of lip strengthening exercises in children and adolescents with myotonic dystrophy type 1. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 74:1126-1134. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2010.06.013>
- [188] Tollback A, Eriksson S, Wredenberg A, Jenner G, Vargas R, Borg K, et al. (1999) Effects of high resistance training in patients with myotonic dystrophy. *Scand J Rehabil Med* 31:9-16
- [189] Roussel MP, Hebert LJ, Duchesne E (2020) Strength-training effectively alleviates skeletal muscle impairments in myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord* 30:283-293. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2020.02.015>
- [190] Roussel MP, Morin M, Girardin M, Fortin AM, Leone M, Mathieu J, et al. (2019) Training program-induced skeletal muscle adaptations in two men with myotonic dystrophy type 1. *BMC Res Notes* 12:526. <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4554-z>
- [191] Lessard I, Gaboury S, Gagnon C, Bouchard K, Chapron K, Lavoie M, et al. (2021) Effects and Acceptability of an Individualized Home-Based 10-Week Training Program in Adults with Myotonic Dystrophy Type 1. *J Neuromuscul Dis* 8:137-149. <https://doi.org/10.3233/JND-200570>
- [192] Girard-Cote L, Gallais B, Gagnon C, Roussel MP, Morin M, Hebert LJ, et al. (2024) Resistance training in women with myotonic dystrophy type 1: a multisystemic therapeutic avenue. *Neuromuscul Disord* 40:38-51. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2024.05.009>
- [193] Correa-De-Araujo R (2006) Serious gaps: how the lack of sex/gender-based research impairs health. *J Womens Health (Larchmt)* 15:1116-1122. <https://doi.org/10.1089/jwh.2006.15.1116>
- [194] Gallais B, Gagnon C, Mathieu J, Richer L (2017) Cognitive decline over time in adults with myotonic dystrophy type 1: A 9-year longitudinal study. *Neuromuscul Disord* 27:61-72. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2016.10.003>
- [195] Gagnon C, Mathieu J, Noreau L (2007) Life habits in myotonic dystrophy type 1. *J Rehabil Med* 39:560-566. <https://doi.org/10.2340/16501977-0091>
- [196] Noreau L, Vachon J (1998) Comparison of three methods to assess muscular strength in individuals with spinal cord injury. *Spinal Cord* 36:716-723. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3100646>
- [197] Petitclerc E, Hebert LJ, Desrosiers J, Mathieu J, C G, editors. Relationship between lower limb muscle strength impairments and physical function in adult and late onset DM1 phenotypes. 10th International Myotonic Dystrophy Consortium Meeting; 2015 June 10 2015; Paris.
- [198] Aufsesser P, Horvat M, Croce R (1996) A Critical Examination of Selected Hand-Held Dynamometers to Assess Isometric Muscle Strength. *Adapted Physical Activity Quarterly* 13:153-165. <https://doi.org/10.1123/apaq.13.2.153>
- [199] Bohannon RW (1999) Intertester reliability of hand-held dynamometry: a concise summary of published research. *Percept Mot Skills* 88:899-902. <https://doi.org/10.2466/pms.1999.88.3.899>

- [200] Seagraves FE, Horvat M (1995) Comparison of Isometric Test Procedures to Assess Muscular Strength in Elementary School Girls. *Pediatric Exercise Science* 7:61-68. <https://doi.org/10.1123/pes.7.1.61>
- [201] Hebert LJ, Maltais DB, Lepage C, Saulnier J, Crete M, Perron M (2011) Isometric muscle strength in youth assessed by hand-held dynamometry: a feasibility, reliability, and validity study. *Pediatr Phys Ther* 23:289-299. <https://doi.org/10.1097/PEP.0b013e318227ccff>
- [202] Brown L.(2000) *Isokinetics in Human Performance*
- [203] Koo TK, Li MY (2016) A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med* 15:155-163. <https://doi.org/10.1016/j.jcm.2016.02.012>
- [204] Radovanovic S, Peric S, Savic-Pavicevic D, Dobricic V, Pesovic J, Kostic V, et al. (2016) Comparison of temporal and stride characteristics in myotonic dystrophies type 1 and 2 during dual-task walking. *Gait Posture* 44:194-199. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2015.12.020>
- [205] Turner C, Hilton-Jones D (2010) The myotonic dystrophies: diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81:358-367. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.158261>
- [206] Gagnon C, Chouinard MC, Laberge L, Brisson D, Gaudet D, Lavoie M, et al. (2013) Prevalence of lifestyle risk factors in myotonic dystrophy type 1. *Can J Neurol Sci* 40:42-47
- [207] Brady LI, MacNeil LG, Tarnopolsky MA (2014) Impact of habitual exercise on the strength of individuals with myotonic dystrophy type 1. *Am J Phys Med Rehabil* 93:739-746; quiz 747-738. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000088>
- [208] Franchignoni F, Horak F, Godi M, Nardone A, Giordano A (2010) Using psychometric techniques to improve the Balance Evaluation Systems Test: the mini-BESTest. *J Rehabil Med* 42:323-331. <https://doi.org/10.2340/16501977-0537>
- [209] Podsiadlo D, Richardson S (1991) The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 39:142-148. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x>
- [210] Hermans MC, Faber CG, De Baets MH, de Die-Smulders CE, Merkies IS (2010) Rasch-built myotonic dystrophy type 1 activity and participation scale (DM1-Activ). *Neuromuscul Disord* 20:310-318. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2010.03.010>
- [211] Godi M, Franchignoni F, Caligari M, Giordano A, Turcato AM, Nardone A (2013) Comparison of reliability, validity, and responsiveness of the mini-BESTest and Berg Balance Scale in patients with balance disorders. *Phys Ther* 93:158-167. <https://doi.org/10.2522/ptj.20120171>
- [212] Wiles CM, Busse ME, Sampson CM, Rogers MT, Fenton-May J, van Deursen R (2006) Falls and stumbles in myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:393-396. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.066258>
- [213] Berends J, Tieleman AA, Horlings CGC, Smulders FHP, Voermans NC, van Engelen BGM, et al. (2019) High incidence of falls in patients with myotonic dystrophy type 1 and 2: A prospective study. *Neuromuscul Disord* 29:758-765. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.08.012>

- [214] Hammaren E, Ohlsson JA, Lindberg C, Kjellby-Wendt G (2012) Reliability of static and dynamic balance tests in subjects with myotonic dystrophy type 1. *Advances in Physiotherapy* 14:48-54
- [215] Perera S, Mody SH, Woodman RC, Studenski SA (2006) Meaningful change and responsiveness in common physical performance measures in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 54:743-749
- [216] Baldanzi S, Ricci G, Bottari M, Chico L, Simoncini C, Siciliano G (2017) The proposal of a clinical protocol to assess central and peripheral fatigue in myotonic dystrophy type 1. *Arch Ital Biol* 155:43-53. <https://doi.org/10.12871/000398292017125>
- [217] Roussel MP, Fiset MM, Gauthier L, Lavoie C, McNicoll E, Pouliot L, et al. (2021) Assessment of muscular strength and functional capacity in the juvenile and adult myotonic dystrophy type 1 population: a 3-year follow-up study. *J Neurol* 268:4221-4237. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10533-6>
- [218] Michalowski S, Miller JW, Urbinati CR, Paliouras M, Swanson MS, Griffith J (1999) Visualization of double-stranded RNAs from the myotonic dystrophy protein kinase gene and interactions with CUG-binding protein. *Nucleic Acids Res* 27:3534-3542. <https://doi.org/10.1093/nar/27.17.3534>
- [219] Meola G (2013) Clinical aspects, molecular pathomechanisms and management of myotonic dystrophies. *Acta Myol* 32:154-165
- [220] Sellier C, Cerro-Herreros E, Blatter M, Freyermuth F, Gaucherot A, Ruffenach F, et al. (2018) rbFOX1/MBNL1 competition for CCUG RNA repeats binding contributes to myotonic dystrophy type 1/type 2 differences. *Nat Commun* 9:2009. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04370-x>
- [221] Roussel MP, Hebert LJ, Duchesne E (2019) Intra-Rater Reliability and Concurrent Validity of Quantified Muscle Testing for Maximal Knee Extensors Strength in Men with Myotonic Dystrophy Type 1. *J Neuromuscul Dis* 6:233-240. <https://doi.org/10.3233/JND-190388>
- [222] Bergström J (1962) Muscle electrolytes in man: determination by neutron activation analysis on needle biopsy specimens: a study on normal subjects, kidney patients and patients with chronic diarrhoea. *Scand J Clin Lab Invest* 14:1-110
- [223] Portney LG WM.(2000) Foundations of clinical research : Applications to practice. . 2nd ed New Jersey
- [224] Bjorkoy G, Lamark T, Pankiv S, Overvatn A, Brech A, Johansen T (2009) Monitoring autophagic degradation of p62/SQSTM1. *Methods Enzymol* 452:181-197. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(08\)03612-4](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(08)03612-4)
- [225] Magana JJ, Cisneros B (2011) Perspectives on gene therapy in myotonic dystrophy type 1. *J Neurosci Res* 89:275-285. <https://doi.org/10.1002/jnr.22551>
- [226] Castets P, Frank S, Sinnreich M, Ruegg MA (2016) "Get the Balance Right": Pathological Significance of Autophagy Perturbation in Neuromuscular Disorders. *J Neuromuscul Dis* 3:127-155. <https://doi.org/10.3233/JND-160153>

- [227] Lee JE, Cooper TA (2009) Pathogenic mechanisms of myotonic dystrophy. *Biochem Soc Trans* 37:1281-1286. <https://doi.org/10.1042/BST0371281>
- [228] Moritani T, deVries HA (1979) Neural factors versus hypertrophy in the time course of muscle strength gain. *Am J Phys Med* 58:115-130
- [229] Balshaw TG, Massey GJ, Maden-Wilkinson TM, Morales-Artacho AJ, McKeown A, Appleby CL, et al. (2017) Changes in agonist neural drive, hypertrophy and pre-training strength all contribute to the individual strength gains after resistance training. *Eur J Appl Physiol* 117:631-640. <https://doi.org/10.1007/s00421-017-3560-x>
- [230] Schoenfeld BJ, Grgic J, Ogborn D, Krieger JW (2017) Strength and Hypertrophy Adaptations Between Low- vs. High-Load Resistance Training: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Strength Cond Res* 31:3508-3523. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000002200>
- [231] Geremia JM, Baroni BM, Lanferdini FJ, Bini RR, Sonda FC, Vaz MA (2018) Time course of neuromechanical and morphological adaptations to triceps surae isokinetic eccentric training. *Phys Ther Sport* 34:84-91. <https://doi.org/10.1016/j.pts.2018.09.003>
- [232] Walker S. (2019) Neural Adaptations to Strength Training. In: Schumann M, Rønnestad BR (ed). *Concurrent Aerobic and Strength Training: Scientific Basics and Practical Applications*. Springer International Publishing, Cham. 75-86.
- [233] DeFreitas JM, Beck TW, Stock MS, Dillon MA, Kasishke PR, 2nd (2011) An examination of the time course of training-induced skeletal muscle hypertrophy. *Eur J Appl Physiol* 111:2785-2790. <https://doi.org/10.1007/s00421-011-1905-4>
- [234] Lindeman E, Spaans F, Reulen J, Leffers P, Drukker J (1999) Progressive resistance training in neuromuscular patients. Effects on force and surface EMG. *J Electromyogr Kinesiol* 9:379-384. [https://doi.org/10.1016/s1050-6411\(99\)00003-6](https://doi.org/10.1016/s1050-6411(99)00003-6)
- [235] Vihola A, Bassez G, Meola G, Zhang S, Haapasalo H, Paetau A, et al. (2003) Histopathological differences of myotonic dystrophy type 1 (DM1) and PROMM/DM2. *Neurology* 60:1854-1857. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000065898.61358.09>
- [236] Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, Ross R (2000) Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J Appl Physiol* (1985) 89:81-88. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.89.1.81>
- [237] Mehta SP, Fulton A, Quach C, Thistle M, Toledo C, Evans NA (2016) Measurement Properties of the Lower Extremity Functional Scale: A Systematic Review. *J Orthop Sports Phys Ther* 46:200-216. <https://doi.org/10.2519/jospt.2016.6165>
- [238] Hansen H, Beyer N, Frolich A, Godtfredsen N, Bieler T (2018) Intra- and inter-rater reproducibility of the 6-minute walk test and the 30-second sit-to-stand test in patients with severe and very severe COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 13:3447-3457. <https://doi.org/10.2147/COPD.S174248>
- [239] Seo DI, Kim E, Fahs CA, Rossow L, Young K, Ferguson SL, et al. (2012) Reliability of the one-repetition maximum test based on muscle group and gender. *J Sports Sci Med* 11:221-225

- [240] Wood TM, Maddalozzo GF, Harter RA (2002) Accuracy of Seven Equations for Predicting 1-RM Performance of Apparently Healthy, Sedentary Older Adults. *Meas Phys Educ Exerc Sci* 6:67-94. https://doi.org/10.1207/S15327841MPEE0602_1
- [241] Noguchi N, GYR, Brunner E., Konietzschke F. (2012) nparLD: An R software package for the nonparametric analysis of longitudinal data in factorial experiments. *J Stat Softw* 50:1-23
- [242] Henriksen M, Rosager S, Aaboe J, Graven-Nielsen T, Bliddal H (2011) Experimental knee pain reduces muscle strength. *J Pain* 12:460-467. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.10.004>
- [243] Chandler TJ, Brown LE.(2013) Conditioning for strength and human performance. 2nd ed ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health, Philadelphia
- [244] Maeo S, Shan X, Otsuka S, Kanehisa H, Kawakami Y (2018) Neuromuscular Adaptations to Work-matched Maximal Eccentric versus Concentric Training. *Med Sci Sports Exerc* 50:1629-1640. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001611>
- [245] Kierkegaard M, Harms-Ringdahl K, Edström L, Widén Holmqvist L, Tollbäck A (2011) Feasibility and effects of a physical exercise programme in adults with myotonic dystrophy type 1: a randomized controlled pilot study. *J Rehabil Med* 43:695-702. <https://doi.org/10.2340/16501977-0833>
- [246] Identifiant NCT06300307, Study of ATX-01 in Participants with DM1 (Arthemir) [Internet]. ClinicalTrials.gov [Internet], National Library of Medicine (USA). 2024 [cited 2024/10/15]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06300307?term=ATX-01&rank=1>.
- [247] Identifiant NCT06411288, Global Study of Del-desiran for the Treatment of DM1 (HARBOR) [Internet]. ClinicalTrials.gov [Internet], National Library of Medicine (USA). 2024 [cited 2024/10/15]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06411288?term=%20AOC%201001&rank=3>.
- [248] Shirley Ryan Ability lab. Statistical Terms & Use 2024 [10/10/2024]. Available from: <https://www.sralab.org/statistical-terms-use>.
- [249] Identifiant NCT03981575, Establishing Biomarkers and Clinical Endpoints in Myotonic Dystrophy Type 1 (END-DM1) [Internet]. ClinicalTrials.gov [Internet], National Library of Medicine (USA). 2019 [cited 2024/10/10]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03981575>.
- [250] Roussel MP, Ravel-Chapuis A, Gobin J, Jasmin BJ, Leduc-Gaudet JP, Gagnon C, et al. (2024) Changes in Physiopathological Markers in Myotonic Dystrophy Type 1 Skeletal Muscle: A 3-Year Follow-up Study. *J Neuromuscul Dis* 11:981-995. <https://doi.org/10.3233/JND-230139>
- [251] Gallais B, Roussel MP, Laberge L, Hebert LJ, Duchesne E (2022) Impact of a 12-week Strength Training Program on Fatigue, Daytime Sleepiness, and Apathy in Men with Myotonic Dystrophy Type 1. *J Neuromuscul Dis* 9:629-639. <https://doi.org/10.3233/JND-221503>
- [252] Aoussim A, Legare C, Roussel MP, Madore AM, Morissette MC, Laprise C, et al. (2023) Towards the Identification of Biomarkers for Muscle Function Improvement in Myotonic Dystrophy Type 1. *J Neuromuscul Dis* 10:1041-1053. <https://doi.org/10.3233/JND-221645>
- [253] Wade DT, Wood VA, Heller A, Maggs J, Langton Hower R (1987) Walking after stroke. Measurement and recovery over the first 3 months. *Scand J Rehabil Med* 19:25-30

- [254] Jones CJ, Rikli RE, Beam WC (1999) A 30-s chair-stand test as a measure of lower body strength in community-residing older adults. *Res Q Exerc Sport* 70:113-119. <https://doi.org/10.1080/02701367.1999.10608028>
- [255] McCarthy EK, Horvat MA, Holtsberg PA, Wisenbaker JM (2004) Repeated chair stands as a measure of lower limb strength in sexagenarian women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 59:1207-1212. <https://doi.org/10.1093/gerona/59.11.1207>
- [256] Ware JE J, Kosinski M, Turner-Bowker DM, Gandek B (2002) How to Score Version 2 of the SF-12v2® Health Survey (With a Supplement Documenting SF-12® Health Survey). Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated; :29-38
- [257] Ware JE, Jr., Sherbourne CD (1992) The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 30:473-483
- [258] Balke B (1963) A Simple Field Test for the Assessment of Physical Fitness. Rep 63-6. Rep Civ Aeromed Res Inst US:1-8
- [259] Laboratories ATSCoPSfCPF (2002) ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 166:111-117. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>
- [260] Daniels L. WC.(1986) Muscle testing: technique of manual examination. W.B. Saunders, Philadelphia
- [261] Mendell JR. FJ (1990) Manual muscle testing. *Muscle Nerve* 13 (suppl):S16-20
- [262] Berg KO, Wood-Dauphinee SL, Williams JI, Maki B (1992) Measuring balance in the elderly: validation of an instrument. *Can J Public Health* 83 Suppl 2:S7-11
- [263] Gagnon C, Mathieu J, Noreau L (2006) Measurement of participation in myotonic dystrophy: reliability of the LIFE-H. *Neuromuscul Disord* 16:262-268. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2006.01.012>
- [264] Noreau L, Desrosiers J, Robichaud L, Fougereyrollas P, Rochette A, Viscoglioni C (2004) Measuring social participation: reliability of the LIFE-H in older adults with disabilities. *Disabil Rehabil* 26:346-352. <https://doi.org/10.1080/09638280410001658649>
- [265] Kellor M, Frost J, Silberberg N, Iversen I, Cummings R (1971) Hand strength and dexterity. *Am J Occup Ther* 25:77-83
- [266] Hill KD, Bernhardt J, McGann AM, Maltese D, Berkovits D (1996) A New Test of Dynamic Standing Balance for Stroke Patients: Reliability, Validity and Comparison with Healthy Elderly. *Physiotherapy Canada* 48:257-262. <https://doi.org/10.3138/ptc.48.4.257>
- [267] Csuka M, McCarty DJ (1985) Simple method for measurement of lower extremity muscle strength. *Am J Med* 78:77-81. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(85\)90465-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(85)90465-6)