



Effets multisystémiques de l'entraînement en force chez les femmes atteintes de la dystrophie myotonique de type 1

Par Laura Girard-Côté

Mémoire présenté à l'Université du Québec à Chicoutimi
En vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M. Sc.) en sciences cliniques et biomédicales

Québec, Canada

© Laura Girard-Côté, 2024

RÉSUMÉ

La dystrophie myotonique de type 1 (DM1) est une maladie héréditaire dominante progressive qui est la forme de dystrophie musculaire la plus fréquente chez l'adulte. La région du Saguenay–Lac-St-Jean (SLSJ) présente la prévalence la plus élevée au monde (Mathieu et al., 1990). Cette maladie est multisystémique et les principales manifestations cliniques sont l'atrophie et la faiblesse musculaire, l'apathie, la fatigue et la somnolence diurne excessive. Des différences existent entre les sexes dans la présentation clinique. La faiblesse musculaire des membres inférieurs entraîne des limitations physiques et restreint la participation sociale. Des effets positifs fondamentaux et cliniques de l'entraînement en force ont été mesurés chez les hommes atteints de DM1 (Davey et al., 2023; Di Leo et al., 2023; Gallais et al., 2022; Roussel et al., 2020), mais son impact chez les femmes demeure inconnu.

Le principal objectif de ce mémoire était d'évaluer les effets d'un programme d'entraînement en force supervisé chez les femmes atteintes de DM1 sur le plan physique, neuropsychologique et physiologique, à court et moyen terme.

Pour réaliser cet objectif, les effets d'un programme supervisé d'entraînement en force de 12 semaines ont été évalués. Les femmes atteintes de DM1 ont suivi ce programme d'entraînement à raison de deux fois par semaine. Trois séries de six à huit répétitions des exercices suivants étaient effectuées sur machine: squats, *leg press*, flexion plantaire, extension du genou et abduction de la hanche. La force musculaire des membres inférieurs, la fonction physique, l'apathie, l'anxiété, la dépression, la fatigue et la somnolence excessive, la douleur, ainsi que certains résultats rapportés par les patients ont été évalués avant et après l'intervention, ainsi qu'à trois et six mois après la fin du programme d'entraînement. Des biopsies musculaires du vaste latéral ont également été prélevées avant et après le programme d'entraînement pour évaluer la croissance des fibres musculaires.

Les résultats de cette étude ont mis en lumière les effets à court et moyen terme du programme d'entraînement en force. Au total, onze participantes ont réalisé le programme (taux d'assiduité : 98,5 %). Une amélioration significative de la force maximale des muscles extenseurs de la hanche et du genou ($p < 0,006$), de la force pour chacun des exercices calculés par la technique d'une répétition maximale ($p < 0,001$), de l'apathie ($p = 0,0005$), de la dépression ($p = 0,02$), de l'interférence de la douleur ($p = 0,01$) et de la perception de la fonction des membres inférieurs ($p = 0,003$) a été mesurée. De plus, la force maximale des muscles extenseurs de la hanche, la force mesurée par la technique d'une répétition maximale au squat, l'apathie, la dépression, l'interférence de la douleur et les perceptions de la fonction des membres inférieurs ont été maintenues jusqu'à six mois après la fin du programme d'entraînement.

Premièrement, les résultats obtenus ont permis de confirmer que les performances physiques de cette cohorte de femmes se situaient sous les valeurs normatives pour la majorité des variables cliniques évaluées. Ensuite, ces résultats ont permis de comparer les gains cliniques obtenus avec la cohorte masculine étudiée précédemment. En somme, l'entraînement en force s'avère une stratégie thérapeutique efficace pour les femmes atteintes de DM1 qui comporte des perspectives prometteuses.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	II
TABLE DES MATIÈRES	III
LISTE DES TABLEAUX	V
LISTE DES FIGURES	V
LISTE DES ABRÉVIATIONS	VI
REMERCIEMENTS	VII
AVANT-PROPOS	VIII
INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 :	3
LA DYSTROPHIE MYOTONIQUE DE TYPE 1 ET LA RÉADAPATATION	3
1.1 DESCRIPTION DE LA DYSTROPHIE MYOTONIQUE DE TYPE 1.....	3
1.1.1 Épidémiologie et effet fondateur.....	3
1.1.2 Cause génétique.....	4
1.1.3 Mécanismes physiopathologiques.....	5
1.1.4 Manifestations cliniques	6
1.1.4.1 Brève description de la présentation clinique	6
1.1.4.2 Phénotypes cliniques.....	8
1.1.4.3 Principales déficiences, limitations d'activités et restrictions de participation sociale.....	10
1.1.4.4 Variabilité clinique entre les sexes	15
1.2 MUSCLE SQUELETTIQUE	16
1.2.1 Muscle squelettique sain	16
1.2.1.1 Structure	16
1.2.1.2 Adaptations musculaires	18
1.2.2 Muscle squelettique en DM1	20
1.3 AVENUES THÉRAPEUTIQUES EN DYSTROPHIE MYOTONIQUE DE TYPE 1.....	21
1.3.1 Approches pharmacologiques	21
1.3.2 Approches non-pharmacologiques	22
1.3.2.1 Entraînement en aérobic.....	23
1.3.2.2 Réadaptation physique et programmes d'activité physique mixtes	24
1.3.2.3 Thérapie cognitivo-comportemental	26
1.3.2.4 Entraînement en résistance.....	26
CHAPITRE 2 : PROBLÉMATIQUE, OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES.....	29
2.1 PROBLÉMATIQUE	29
2.2 OBJECTIFS DE RECHERCHE.....	29
2.3 HYPOTHÈSES DE RECHERCHE.....	30
CHAPITRE 3:.....	31

ENTRAÎNEMENT EN FORCE SUPERVISÉ CHEZ LES FEMMES ATTEINTES DE LA DYSTROPHIE MYOTONIQUE DE TYPE 1	31
PRÉSENTATION DE L'ARTICLE SCIENTIFIQUE	31
Statut	31
Description de l'apport scientifique de l'article	31
Résumé en français (Traduction libre du résumé soumis)	31
Rôle des co-auteurs	32
DISCUSSION	77
CONCLUSION	87
BIBLIOGRAPHIE	88
ANNEXE 1	103
CERTIFICATION ÉTHIQUE	103
ANNEXE 2	104
DROIT D'UTILISATION D'IMAGE: FIGURE 1	104
ANNEXE 3	105
DROIT D'UTILISATION D'IMAGE: FIGURE 2	105

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Principales caractéristiques selon le phénotype en DM1	8
Tableau 2: Comparaison des gains induit par le programme d'entraînement entre les hommes et les femmes.....	84

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Anatomie du muscle squelettique.....	17
Figure 2: Avancements thérapeutiques en dystrophie myotonique de type 1	22

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Abréviation	Définition
DM1	Dystrophie myotonique de type 1
SLSJ	Saguenay-Lac-Saint-Jean
CMNM	Clinique des maladies neuromusculaires
CIUSSS SLSJ	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du SLSJ
UQAC	Université du Québec à Chicoutimi
CTG	Cytosine Thymine Guanine
<i>DMPK</i>	Dystrophia myotonica proteine kinase
ARNm	ARN messenger
CUG	Cytosine ubiquitine guanine
MBNL1	Protéine <i>muscle-blind-like</i> 1
CUBP1 ou CELF1	Protéine de liaison 1 à l'ARN du triplet CUG
MHC	Myosin Heavy Chain
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
QI	Quotient intellectuel
ATP	Adénosine triphosphate
TUG	<i>Timed up-and-go</i>
1-RM	1-Répétition Maximale
AVD	Activités de la vie domestique
AVQ	Activités de la vie quotidienne

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers les participantes qui ont activement contribué à ce projet de recherche. Leur engagement remarquable et leur dépassement de soi tout au long du programme d'entraînement, ainsi que leur dévouement lors des entraînements et en ayant consenti à la prise de biopsies musculaires au nom de la science, sont infiniment appréciés. Merci sincèrement pour votre engagement exceptionnel.

Ensuite, je souhaite remercier ma directrice de maîtrise, Pre Elise Duchesne. Son précieux support, tout au long de ce parcours, m'a aidée à grandir et à développer mes compétences, tant sur le plan professionnel que personnel, ce qui m'a poussée à me surpasser et à viser l'excellence. Pre Elise Duchesne est une figure unique dans mon parcours académique, et je lui suis extrêmement reconnaissante pour son dévouement, son soutien et sa confiance.

Un grand merci à l'UQAC et au personnel du pavillon sportif pour leur accueil et leur coopération, qui ont permis la réalisation de l'intervention au sein de leurs installations. Je souhaite également exprimer ma reconnaissance à Hélène Simard pour son soutien dans le processus de recrutement du projet actuel. Je suis également reconnaissante envers Marie-Pier Roussel et Jean-Philippe Leduc-Gaudet qui ont pris le temps de m'initier en laboratoire, merci pour votre patience. Un grand merci à Jean Leblond pour son aide dans les analyses statistiques et ses explications remarquables. À mes collègues et amis du GRIMN, je suis profondément reconnaissante pour leur soutien constant depuis mon premier jour dans le monde de la recherche.

Finalement, je tiens également à remercier du fond du cœur mes amis, ma famille et plus particulièrement mon conjoint Florian, pour leur soutien constant tout au long de ce parcours. Leur présence, leur encouragement et leur compréhension ont été inestimables tout au long de ce parcours. Leur soutien infini a été un pilier durant les moments difficiles et une source partagée de joie durant les moments de succès. Je leur suis profondément reconnaissante pour leur présence à mes côtés.

AVANT-PROPOS

Ce projet de maîtrise représente une initiative pertinente visant à aider la communauté affectée par la Dystrophie Myotonique de type 1 (DM1). Cette étude est un prolongement d'un projet antérieur mené auprès d'une cohorte masculine atteinte de la DM1. Sous la direction de Pre Duchesne et son équipe, le programme d'entraînement de résistance musculaire supervisé sur 12 semaines a démontré divers effets bénéfiques sur le plan clinique et fondamental chez les hommes (Aoussim et al., 2023; Di Leo et al., 2023; Gallais et al., 2022; Roussel et al., 2020). Afin d'étendre cette intervention à l'ensemble de la population atteinte de la DM1, il était donc naturel d'amorcer ce projet auprès d'une cohorte féminine.

Pre Duchesne, physiothérapeute de formation et experte en physiologie musculaire, se distingue par ses travaux en recherche translationnelle menés auprès de personnes atteintes de maladies neuromusculaires (MNM). Ses travaux se concentrent sur la caractérisation des déficiences liées aux MNM en étudiant l'histoire naturelle de ces maladies pour identifier des cibles thérapeutiques. De plus, elle contribue au développement d'approches fondées sur des données probantes grâce à des études interventionnelles en réadaptation. Ces activités s'intègrent aux travaux du Groupe de recherche interdisciplinaire sur les maladies neuromusculaires (GRIMN), où Pre Duchesne est une leader reconnue dans l'étude de l'histoire naturelle et le développement d'outils de mesure pour les personnes atteintes de MNM.

Dans le cadre du projet actuel, j'ai joué un rôle essentiel en supervisant et coordonnant l'ensemble de l'étude, y compris la gestion des intervenants, des participants, des médecins effectuant les biopsies musculaires et des plateaux techniques. De plus, j'ai pris en charge la supervision de la plupart des séances d'entraînement en salle, avec l'assistance de cinq étudiants en physiothérapie qui ont aussi co-supervisé les séances. Plusieurs collaborations ont été issues de ce projet, soit avec l'équipe du Pr Rubens Da Silva de l'Université du Québec à Chicoutimi et avec l'équipe de Pr Gilles Gouspillou de l'Université du Québec à Montréal.

En ce qui concerne l'analyse des résultats, j'ai contribué à certaines analyses en collaboration avec l'expert en biostatistique Dr. Jean Leblond. Subséquemment, j'ai assumé la responsabilité de l'interprétation des résultats et de la rédaction de l'article scientifique, avec la collaboration de Dr. Benjamin Gallais, neuropsychologue, qui a apporté son expertise dans le volet neuropsychiatrique de l'étude.

En résumé, cette étude est d'une importance scientifique considérable, et ses retombées bénéficieront certainement à la communauté scientifique ainsi qu'aux personnes atteintes de la maladie, en contribuant à améliorer leur qualité de vie par le biais d'interventions liées à l'activité physique.

INTRODUCTION

La dystrophie myotonique de type 1 (DM1) est une maladie génétique dominante progressive, qui représente la dystrophie musculaire la plus répandue chez l'adulte. Elle est principalement caractérisée par de l'atrophie musculaire et de la faiblesse musculaire. La faiblesse des membres inférieurs engendre des limitations importantes d'activités et restreint la participation sociale. Jusqu'à présent, aucun traitement n'existe pour traiter la DM1. Ainsi, le renforcement musculaire est une avenue thérapeutique prometteuse pour atténuer les déficiences musculaires et les limitations d'activités. Une initiative menée par notre groupe de recherche, chez une cohorte de 11 hommes atteints de DM1, ayant suivi un programme d'entraînement en force des membres inférieurs pendant 12 semaines a démontré des effets cliniques et moléculaires positifs (Aoussim et al., 2023; Davey et al., 2023; Di Leo et al., 2023; Gallais et al., 2022; Roussel et al., 2020). Cependant, il existe des différences dans la présentation clinique entre les hommes et les femmes atteints de DM1 et aucune étude s'intéressant au renforcement musculaire n'a encore été menée spécifiquement chez les femmes (Dogan et al., 2016).

Dans le cadre de mon projet de maîtrise, nous souhaitons évaluer, selon un devis quasi-expérimental avant-après sans groupe témoin, les effets d'un programme de renforcement des membres inférieurs supervisé sur la force musculaire maximale, les limitations physiques, la fonction, l'équilibre, les chutes, l'apathie, la fatigue/somnolence, la douleur ainsi que sur la taille des fibres musculaires et la respiration mitochondriale, chez une cohorte de femmes atteintes de DM1. Onze femmes atteintes de DM1 ont été recrutées à la Clinique des maladies neuromusculaires (CMNM) du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Saguenay–Lac-Saint-Jean (CIUSSS SLSJ) et ont suivi le

programme d'entraînement à l'été 2022. Ce programme s'est tenu sur 12 semaines à raison de deux séances d'entraînement supervisées par semaine au Centre Sportif de l'Université du Québec à Chicoutimi (UQAC). Les muscles des membres inférieurs ont été renforcés à l'aide d'une combinaison d'exercices tels que l'extension des genoux, le *leg press*, l'abduction des hanches, le *squat* avec barre guidée et la flexion plantaire avec barre guidée. Les paramètres d'entraînement étaient établis à 3 séries de 6 à 8 répétitions maximales pour chacun des exercices. Les évaluations ont été effectuées au début, au milieu et immédiatement après le programme, ainsi qu'à 3 mois et 6 mois après sa fin. De plus, des biopsies musculaires de Bergström ont été prélevées dans le vaste latéral du quadriceps avant et après le programme.

Ce mémoire débutera par une introduction divisée en trois sujets principaux. Le premier étant la description de la DM1. Le second étant la description du muscle squelettique des sujets sains et atteints de DM1 ainsi que la présentation des effets généraux de l'entraînement. Le dernier étant la description des avenues thérapeutiques en DM1 connues à ce jour. Par la suite, un article scientifique constituera le corps du mémoire. Finalement, une discussion générale sera présentée, laquelle sera suivie d'une conclusion et de la présentation des perspectives de ce projet.

CHAPITRE 1 : LA DYSTROPHIE MYOTONIQUE DE TYPE 1 ET LA RÉADAPATATION

1.1 DESCRIPTION DE LA DYSTROPHIE MYOTONIQUE DE TYPE 1

1.1.1 Épidémiologie et effet fondateur

La dystrophie myotonique de type 1 (DM1), aussi appelée maladie de Steinert, est une maladie autosomique dominante qui représente la forme de dystrophie musculaire la plus fréquente chez l'adulte (Theadom et al., 2014). La prévalence mondiale de la DM1 varie entre 1 personne atteinte sur 10 800 (Liao et al., 2022) et 1 personne atteinte sur 2 100 (Johnson et al., 2021) en fonction des régions. C'est au Saguenay–Lac-Saint-Jean, Québec, Canada, que la prévalence de la DM1 est la plus élevée au monde avec 1 personne atteinte sur 633 (Mathieu & Prevost, 2012). Cette prévalence élevée est due à l'effet fondateur, lequel se produit lorsqu'une nouvelle population est créée par un petit nombre d'immigrants provenant d'une population mère. (Mathieu et al., 1990). Ceci entraîne un changement du profil des fréquences alléliques du groupe migrant par rapport à sa population d'origine (Moreau et al., 2007). Le courant migratoire du Québec a débuté par l'établissement d'un petit nombre de personnes (moins de 10 000 habitants) venues de la France au 17^e siècle, qui ont pris place dans la Vallée du Saint-Laurent pour profiter de la richesse du sol (Charbonneau et al., 2000). C'est à la suite de la Conquête anglaise de 1759-1760, que le clergé a encouragé le développement de grandes familles afin d'éviter l'assimilation des Canadiens français par les Canadiens anglais (Laberge et al., 2005). Ainsi, l'augmentation radicale du taux de natalité a mené à l'expansion de la colonie Canadienne française sur le territoire du Québec vers les régions rurales. Notamment, il y a eu peuplement de la région de Charlevoix. C'est seulement à partir du 19^e siècle que les régions centrales du Québec se sont retrouvées surpeuplées, ce qui a créé une migration des habitants aux États-Unis et dans les régions plus éloignées du Québec. C'est particulièrement à partir de 1830 que la région du Saguenay a été

ouverte pour la colonisation (Laberge et al., 2005; Pouyez et al., 1983). Ce sont plutôt les gens provenant de la région de Charlevoix qui sont allés peupler la région du Saguenay. En effet, avant 1870, 80% de la population du Saguenay–Lac-Saint-Jean provenait de la région de Charlevoix (De Braekeleer, 1995). Ajouté à ce phénomène migratoire, il a été rapporté que la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean avait un taux de natalité plus élevé que les autres régions du Québec entre 1852 et 1971, ce qui a créé un accroissement rapide de la population (Pouyez et al., 1983). Entre 1861 et 1961, le taux d'accroissement populationnel dans l'ensemble du Canada était multiplié par six, tandis qu'au Saguenay le taux d'accroissement était multiplié par 25 (Pouyez et al., 1983). Ainsi, le changement du profil des fréquences alléliques de la population migrante venue de France, combinée à un accroissement rapide de cette population a contribué au phénomène d'effet fondateur présent dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean.

1.1.2 Cause génétique

La DM1 est causée par une répétition anormale du triplet de nucléotides cytosine-thymine-guanine (CTG) sur la région 3' non-codante du gène *dystrophia myotonica proteïne kinase* (*DMPK*) dans le chromosome 19 (Fu et al., 1992). Les individus non atteints présentent entre 5 et 37 répétitions CTG, alors que les individus atteints présentent au moins 50 répétitions CTG et ce nombre peut atteindre jusqu'à 3000 répétitions (Brook et al., 1992). Le nombre de répétitions est modérément corrélé au phénotype clinique (Yum et al., 2017) et il peut augmenter significativement lors de la transmission familiale, selon un phénomène nommé anticipation génétique (Harper, 2009). De manière générale, le phénomène d'anticipation est plus important lors de la transmission maternelle que paternelle (Redman

et al., 1993). Ainsi, la moyenne de transmission maternelle est de + 314 répétitions CTG, tandis que la transmission moyenne paternelle est de + 68 (De Temmerman et al., 2004).

1.1.3 Mécanismes physiopathologiques

Le mécanisme physiopathologique le plus reconnu par la communauté scientifique pour expliquer la DM1 repose sur la séquence répétée de CTG dans l'ADN menant à une expansion cytosine-uracile-guanine (CUG) lors de sa traduction en ARN messager (ARNm), laquelle est considérée comme étant toxique (Davis et al., 1997). En effet, cette longue répétition CUG d'ARNm adopte une conformation en épingle à cheveux (Michalowski et al., 1999), qui s'accumule dans le noyau et qui entraîne une dérégulation du transcriptome tel que des défauts d'épissage (Davis et al., 1997). Ces défauts peuvent être attribués à la séquestration de la protéine Muscleblind Like Splicing Regulator 1 (MBNL1) dans le noyau (Miller et al., 2000). Le rôle de cette protéine est la transcription et la maturation de l'ARN pré-messager, et sa diminution dans le cytoplasme cause donc des défauts d'épissage (Mankodi et al., 2001). L'ARNm conformé en épingle augmente également l'activation de la protéine 1 de liaison au triplet CUG (CUGBP1 ou plus couramment nommée CELF1), une protéine de liaison à l'ARN aussi impliquée dans l'épissage (Tian et al., 2000). Ces défauts conduisent à diverses affections multisystémiques (Lee & Cooper, 2009). Deux autres mécanismes pathophysiologiques ont été avancés pour expliquer la maladie soient; la diminution de la synthèse de la protéine *DMPK* causée par l'haploinsuffisance du gène *DMPK* et la réduction de la synthèse des protéines avoisinantes au gène *DMPK* (Mateos-Aierdi et al., 2015). L'haploinsuffisance signifie qu'une seule copie du gène est traduite, ce qui entraîne une diminution de l'expression de la protéine codée (Mateos-Aierdi et al., 2015). Ce dysfonctionnement créerait une instabilité au niveau de l'enveloppe nucléaire ainsi

qu'une diminution de la différenciation des myoblastes (Harmon et al., 2008; Harmon et al., 2011). D'une autre part, l'expression des gènes avoisinant *DMPK* (soit *DMWD* et *SIX5*) serait réduite en amont et en aval en raison des répétitions CTG qui induisent un changement de la structure de la chromatine (Mateos-Aierdi et al., 2015). Les mécanismes présentés n'expliquent qu'une partie des atteintes observées en DM1, ce qui porte à croire qu'une combinaison de plusieurs mécanismes physiopathologiques est possible et/ou que d'autres mécanismes restent à découvrir (Mateos-Aierdi et al., 2015).

1.1.4 Manifestations cliniques

1.1.4.1 Brève description de la présentation clinique

La DM1 est une maladie progressive et multisystémique. Les systèmes musculaire, cardiaque, respiratoire, oculaire, gastro-intestinal, reproductif et nerveux sont atteints, pour ne nommer que ceux-ci (Harper, 2001). Parmi les principaux symptômes causés par la maladie se retrouvent une faiblesse et une atrophie musculaire généralisées, lesquelles suivent un patron de progression allant de distal à proximal (Bird, 1993). La myotonie au niveau des mains et des doigts est une autre des atteintes principales, avec environ 90% des personnes la présentant (Heatwole et al., 2012). Cette myotonie se définit par un retard de relâchement musculaire qui peut être observé lors d'une poignée de main ou lorsqu'une personne tourne une poignée de porte, pour ne nommer que ces exemples (Hamel, 2022). Certaines évidences suggèrent qu'elle est aggravée par la basse température et qu'elle s'améliore lors de l'échauffement musculaire (Hamel, 2022; Trip et al., 2007). Parmi les symptômes non-musculaires, les individus atteints de DM1 présentent des signes et symptômes liés à des atteintes du système nerveux central. L'apathie ainsi que la fatigue excessive font partie des symptômes rapportés comme étant les plus incommodants avec la faiblesse musculaire (Heatwole et al., 2012). De plus, les atteintes cardiaques et respiratoires

sont aussi importantes puisqu'elles représentent les principales causes de mortalité en DM1 (De Die-Smulders et al., 1998). La principale atteinte du système cardiaque est un défaut de conduction, pouvant mener à de la bradycardie ou à un blocage du nœud atrio-ventriculaire (Thornton, 2014), ce qui démontre l'importance de la prescription d'examen réguliers par ECG pour les personnes atteintes (Hamel, 2022). Les atteintes du système respiratoire sont causées par les faiblesses des muscles respiratoires qui provoquent ainsi une insuffisance respiratoire. Cette insuffisance est caractérisée par une faiblesse de la toux et une diminution de la capacité vitale, ce qui peut mener à des pneumonies d'aspiration (Bogaard et al., 1992). De plus, les individus atteints de DM1 présentent des symptômes gastro-intestinaux, notamment de l'incontinence fécale et urinaire, de la constipation ainsi que des douleurs abdominales (Fisette-Paulhus et al., 2022). Cela a aussi un impact sur leur qualité de vie et leur participation sociale, causé par des changements dans leur mode de vie ou activités secondairement à la présence de ces symptômes (Heatwole et al., 2012; Petty et al., 2019). Parallèlement, la présence de douleur serait rapportée chez plus de 80% des individus atteints de DM1 (Liguori et al., 2023; Solbakken et al., 2021). Elle serait entre autre expliquée par la présence d'un tissu musculaire de mauvaise qualité, caractérisé par une infiltration de graisse, qui contribuerait au dysfonctionnement musculaire et à la perte de force et par conséquent entraînerait des douleurs chroniques (Solbakken et al., 2021). Cette douleur pourrait également provenir de facteurs neuropathiques (Solbakken et al., 2021).

En somme, cette brève présentation vise à résumer sommairement les principales atteintes causées par la DM1. Les altérations spécifiques des systèmes musculosquelettique et nerveux central seront approfondies dans les sections à venir.

1.1.4.2 Phénotypes cliniques

La DM1 présente une hétérogénéité considérable au niveau de la présence et de la sévérité de diverses manifestations cliniques. Ces différents profils sont catégorisés en cinq phénotypes : congénital, infantile, juvénile, adulte et tardif (De Antonio et al., 2016). Le phénotype est principalement déterminé par l'âge d'apparition des premiers symptômes de la maladie ainsi que le nombre de répétitions CTG (De Antonio et al., 2016). Les principales caractéristiques (symptômes, nombre de répétitions CTG, âge au début des symptômes et espérance de vie) retrouvées dans chacun des phénotypes sont données au Tableau 1. Les symptômes rapportés peuvent se recouper entre différents phénotypes, mais leur sévérité et leur fréquence ont tendance à augmenter avec la sévérité du phénotype (De Antonio et al., 2016). Bien que des déficiences physiques soient présentes chez l'ensemble des phénotypes, celles documentées chez les phénotypes adulte et tardif sont moins sévères que celles rapportées chez les phénotypes juvénile, infantile et congénital (De Antonio et al., 2016).

Tableau 1 : Principales caractéristiques selon le phénotype en DM1

Phénotype	Symptômes cliniques les plus importants	Nombre de répétitions CTG	Âge au début des symptômes	Espérance de vie
Tardif	Cataractes, hypersomnie, myotonie	100-600	> 40 ans	Normale
Adulte	Myotonie, arythmie cardiaque, hypersomnie, symptômes gastro-intestinaux, faiblesse et atrophie musculaire, cataracte, hypogonadisme (homme), résistance à l'insuline, déficits cognitifs	250-750	20 ans – 40 ans	Réduite
Juvénile	Dysmorphisme facial, défaut de conduction cardiaque, cataracte, dysphagie, symptômes gastro-	400-800	10 ans – 20 ans	Réduite

	intestinaux, myotonie, troubles endocriniens			
Infantile	Dysmorphisme facial, insuffisance respiratoire, défaut de conduction cardiaque, dysphagie, symptômes gastro-intestinaux, incontinence, faible niveau quotient intellectuel (QI), retard de développement	500-1100	1 mois – 10 ans	Réduite
Congénital	Anomalies du développement, hypotonie, insuffisance respiratoire, anomalies cardiaques, déficits cognitifs sévères, dimorphisme facial, dysphagie	750-1400	Naissance	Risque de mortalité infantile ou réduite

En revanche, même les personnes atteintes du phénotype tardif présentent des atteintes motrices importantes à prendre à considération dans leur suivi clinique (Petitclerc et al., 2017). Des différences significatives de mobilité fonctionnelle existent également entre les phénotypes. En effet, 21,9% à 47,5% des personnes avec un phénotype tardif présentent des scores sous les valeurs normales, tandis que 58,5% à 84,7% des personnes avec un phénotype adulte présentent des scores sous les valeurs normales pour les tests du *Timed-Up and Go* (TUG), du 10 mètres de marches et de l'équilibre mesurée par l'échelle de Berg (Petitclerc et al., 2018). En ce qui a trait à la force des muscles de la hanche, extenseurs du genou et fléchisseurs dorsaux de la cheville, les personnes avec un phénotype tardif présentent un pourcentage de force prédit, variant entre 79,6% et 88,3%, lequel est significativement différent du pourcentage de force prédite présenté par les personnes avec le phénotype adulte, variant entre 54,2% et 65,6% (Petitclerc et al., 2017). Le même constat a été observé pour la force de préhension et la force des pinces où les personnes ayant le phénotype adulte présentaient des forces significativement plus faibles que celles avec phénotype tardif (Raymond et al., 2017). Ces brefs exemples illustrent que le portrait clinique

inter-phénotypes est très variable et démontrent l'importance d'accorder des soins spécifiques aux déficiences mesurées chez chaque individu (De Antonio et al., 2016).

1.1.4.3 Principales déficiences, limitations d'activités et restrictions de participation sociale

1.1.4.3.1 Atteintes du système musculosquelettique

Il a été mentionné précédemment que l'atrophie et la faiblesse musculaires sont des symptômes cardinaux en DM1 (Bird, 1993). Cette perte de force musculaire se présente selon un patron de progression allant de distal à proximal, où les pertes de force les plus importantes ont été mesurées aux muscles extenseurs du poignet et aux fléchisseurs dorsaux de la cheville (Gagnon et al., 2018). Sur une période de 9 ans, il a été mesuré que la perte de force musculaire maximale varie de 24,5% à 52,8% selon le groupe musculaire, à l'exception des muscles fléchisseurs de la hanche qui demeuraient stables (Gagnon et al., 2018). Sur une période de 3 ans, il a été évalué que les participants perdaient 5,6 à 30,6% de leur force musculaire pour la force de préhension, la force des pinces ainsi que la force des muscles fléchisseurs de l'épaule et du coude, des abducteurs de la hanche, des extenseurs du genou et des fléchisseurs dorsaux de la cheville (Roussel et al., 2021). Pour les membres supérieurs, une étude sur 9 ans a mesuré un déclin de 0,06kg/ an chez les femmes et 0,41kg/ an chez les hommes pour la force de préhension (Raymond et al., 2017). Conséquemment, la faiblesse des muscles des mains entraîne une dextérité fine amoindrie et provoque des limitations dans certaines activités de la vie quotidienne, comme une difficulté à l'habillage (Hamel, 2022). Parallèlement, la faiblesse des muscles fléchisseurs dorsaux de la cheville a été corrélée à une diminution de la capacité à la marche (Bachasson et al., 2016). De plus, la force des fléchisseurs dorsaux ainsi que la vitesse de marche pourraient prédire la fréquence des chutes chez cette population. Ceci peut s'expliquer par la faiblesse des fléchisseurs dorsaux qui

provoque une difficulté au soulèvement des orteils à la marche (Hammaren et al., 2014). Par rapport aux chutes, il a été rapporté que 30% des patients atteints de DM1 chutaient et qu'une partie de ces chutes menaient à des fractures (Jimenez-Moreno et al., 2018). Ces événements entraîneraient également la peur de chuter et limiteraient les patients dans leurs déplacements (Jimenez-Moreno et al., 2018). Malgré le patron de progression de distal à proximal, des pertes de force musculaires ont également été rapportées dans les muscles proximaux (Gagnon et al., 2018; Roussel et al., 2021), tels que les fléchisseurs (30,3% de perte sur une période de 9 ans) et les extenseurs des genoux (33,8% de perte sur une période de 9 ans) (Gagnon et al., 2018). De plus, selon un devis transversal, une étude a rapporté que les personnes avec des phénotypes adultes et tardifs de DM1 présentaient des pourcentages de la force prédite diminués. Le pourcentage de force prédite est mesuré à partir de l'équation d'Hogrel prenant en compte la force maximale isométrique, l'âge, le sexe et le poids (Hogrel et al., 2007). Alors, ces individus atteignaient seulement 61% pour les muscles fléchisseurs dorsaux de la cheville, 67% pour les extenseurs du genou, 70% pour les fléchisseurs de la hanche et 86% pour les fléchisseurs du genou de leur force prédite (Petitclerc et al., 2017). Ces faiblesses musculaires limitent les activités des personnes atteintes ainsi que leur participation sociale. Notamment, selon une étude observationnelle, la force musculaire des extenseurs du genou et des fléchisseurs dorsaux de la cheville étaient les deux groupes musculaires qui démontraient la plus grande corrélation avec les scores aux tests de mobilité du *Timed-Up and Go* (TUG) et du 10 mètres de marche (Petitclerc et al., 2018). En ce qui concerne la participation sociale, il a été démontré que la faiblesse musculaire des membres inférieurs est l'un des facteurs explicatifs de sa diminution en DM1 (Gagnon et al., 2008; Raymond et al., 2019). En effet, les personnes atteintes de DM1 présentaient un haut taux de perturbation sociale (>45%), et ce dans toutes les sphères de la participation sociale, soit les

domaines de la mobilité, les loisirs, le domicile et l'emploi (Gagnon et al., 2008). De plus, la diminution de performance dans les tests de mobilité, tels que la vitesse du TUG et la distance de marche, étaient des facteurs prédictifs reliés à une restriction dans les activités de la vie quotidienne dans les domaines des soins personnels, des soins de santé, de l'habitation et de la nutrition (Raymond et al., 2022). De plus, ils étaient aussi des facteurs prédictifs à la participation dans les activités sociales, plus précisément dans le domaine des loisirs (Raymond et al., 2022).

En résumé, cette population présente une faiblesse musculaire importante, laquelle a des répercussions significatives sur la vie quotidienne des individus atteints de la DM1.

1.1.4.3.2 Atteintes du système nerveux

Les personnes atteintes de DM1 présentent des atteintes neuropsychiatriques qui sont causées par des anomalies du système nerveux central au niveau de la substance blanche et grise. Les manifestations des atteintes du système nerveux central impactent significativement la vie quotidienne des personnes atteintes de la maladie, ainsi que celle de leurs proches.

La fatigue est le signe non musculaire le plus rapporté chez les patients atteints de la DM1 avec une prévalence de 88% à 91% (Heatwole et al., 2012). Ce symptôme est rapporté comme étant celui ayant le plus d'impact négatif sur la vie des patients, notamment en raison des limitations à la mobilité qu'il entraîne (Heatwole et al., 2012). De plus, c'est un facteur prédictif à la restriction de participation aux activités de la vie quotidienne dans les domaines de l'habitation ainsi que dans la condition physique et le bien-être psychologique (Raymond

et al., 2022). Les personnes atteintes présentent également de la somnolence diurne excessive, qui est rapportée chez près d'un tiers des personnes atteintes de la maladie (Meola & Sansone, 2007; Van Heugten et al., 2018). Cette fatigue et somnolence diurne progressent avec la maladie, tel que documenté dans une étude observationnelle sur 9 ans (Laberge et al., 2020).

Ensuite, l'apathie, qui est décrite comme un manque de motivation et une neutralité émotionnelle, touche près de 40% des personnes atteintes. Cette apathie affecte les domaines de la curiosité intellectuelle, les émotions, l'initiation d'action et la conscience de soi (Gallais et al., 2015). De plus, ce signe tend à progresser avec la maladie, ce qui a été mesuré sur une période de 9 ans (Raymond et al., 2022). L'apathie peut être parfois confondue avec des symptômes dépressifs, mais il a été rapporté que seulement 18% des patients présentent réellement ces symptômes (van der Velden et al., 2019; Van Heugten et al., 2018). L'apathie est associée à un dysfonctionnement dans les activités de la vie quotidienne (AVQ), une diminution de la qualité de vie, une augmentation de la charge des soignants et une non-adhérence aux traitements (Chase, 2011). De plus, elle est l'une des principales variables reliées à la restriction de la participation sociale (Van Heugten et al., 2018). Les symptômes dépressifs pourraient être en partie expliqués par la perte progressive de la fonction et de la participation (van der Velden et al., 2019). L'anxiété est quant à elle rapportée chez 15% à 30% de la population atteinte de DM1 (van der Velden et al., 2019; Van Heugten et al., 2018), et elle ne serait pas corrélée aux symptômes dépressifs. Les symptômes d'anxiété seraient plutôt reliés à l'écart entre les attentes envers la vie et la réalité, l'incohérence entre les capacités des personnes atteintes et les attentes de leur environnement social, ainsi que l'imprévisibilité de la maladie (Geirdal et al., 2015). Dans une étude ayant exploré le rôle de

la fonction neuropsychologique et la participation sociale en DM1 (Van Heugten et al., 2018), les niveaux de fatigue, l'apathie ainsi que l'anxiété et la dépression ont été rapportés comme influençant négativement la participation sociale (Van Heugten et al., 2018). Plus spécifiquement, les auteurs ont rapporté que 23,8% de la variance de la satisfaction de la participation sociale était expliqué par le score d'anxiété et de dépression à l'échelle d'anxiété et dépression (*Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS)) (Van Heugten et al., 2018). Aussi, le niveau d'anxiété et dépression était corrélé positivement avec la surcharge des soignants/proche aidants (Van Heugten et al., 2018).

Dans le contexte de la capacité neuropsychologique, un déclin sur 9 ans de la mémoire verbale, l'attention visuelle, la vitesse de traitement de l'information est documentée, alors qu'il y a amélioration de fluidité verbale et de l'intelligence globale (Gallais, Gagnon, Mathieu, et al., 2017).

Par rapport aux différents phénotypes, il est reconnu que le phénotype infantile et juvénile se caractérisent notamment par des déficiences intellectuelles, des troubles d'apprentissage et des difficultés relationnelles (Meola & Sansone, 2007). Cependant, dans le phénotype adulte, le score de quotient intellectuel (QI) est rapporté comme étant à l'intérieur des valeurs normales (Meola & Sansone, 2007). Néanmoins, les scores de QI et au questionnaire *Mini-Mental State Examination* (MMSE) d'individus présentant le phénotype adulte, seraient tout de même plus bas en comparaison à des individus témoins du même âge et du même niveau d'éducation (Meola & Sansone, 2007). Dans une étude observationnelle sur une période de 9 ans, il a été observé que les individus atteints du phénotype tardif avaient présenté un déclin plus important que le phénotype adulte au niveau de la fonction exécutive, du langage et de la mémoire visuelle (Gallais, Gagnon, Mathieu, et

al., 2017; Raymond et al., 2022). Finalement, la mémoire serait un facteur prédictif de la restriction des loisirs (Raymond et al., 2022).

1.1.4.4 Variabilité clinique entre les sexes

En plus de la grande variabilité clinique documentée entre les différents phénotypes en DM1, des différences significatives sont également observées selon le sexe. En effet, selon les données de *Dogan et al.* 2016, la prévalence des différentes manifestations de la maladie varie en fonction du sexe. Ainsi, les hommes présentent plus fréquemment une myotonie sévère, des atteintes cardiaques, des troubles respiratoires sévères et une faiblesse musculaire, tandis que les femmes ont une prévalence plus élevée de cataractes, de dysphagie, d'incontinence, de troubles thyroïdiens, de somnolence et d'obésité. Cependant, malgré ces disparités, il est important de noter que 40 % des femmes présentent une faiblesse musculaire, contre 45,4 % chez les hommes, selon les mêmes auteurs (Dogan et al., 2016). Il reste qu'il est rapporté que les hommes sont plus forts que les femmes pour les muscles des membres inférieurs, excepté pour les muscles fléchisseurs dorsaux de la cheville (Petitclerc et al., 2018). De ce fait, ils présentent une plus grande faiblesse musculaire des muscles fléchisseurs dorsaux de la cheville que les femmes (Petitclerc et al., 2017). En ce qui concerne la progression de la faiblesse musculaire, il a été rapporté que, sur 9 ans, les hommes perdaient plus de force que les femmes (Gagnon et al., 2018; Raymond et al., 2017). De plus, dans une étude observationnelle sur 3 ans, les hommes ont présenté une perte significative de force chez sept des 10 groupes musculaires, tandis que les femmes ont présenté une perte significative de force chez seulement deux de ces groupes (Roussel et al., 2021). Dans un autre ordre d'idées, une étude récente a rapporté que les femmes atteintes de DM1 présente une prévalence de la douleur plus élevée que les hommes (Solbakken et al., 2021).

1.2 MUSCLE SQUELETTIQUE

On retrouve plusieurs types de muscles dans le corps humain, soient les muscles cardiaque, lisse et squelettique (McArdle et al., 2015). Les muscles squelettiques représentent 40% du poids total (McArdle et al., 2015). Le muscle squelettique permet de produire le mouvement en plus de jouer un rôle dans la thermogenèse, la posture et la respiration. Le muscle squelettique est caractérisé par son excitabilité, son élasticité, sa contractilité, son extensibilité et sa plasticité. C'est sur cette dernière caractéristique, laquelle se définit comme la capacité du muscle à s'adapter au travail qu'il doit effectuer, que sont fondés les principes de renforcement musculaires souvent utilisés en réadaptation (McArdle et al., 2015).

1.2.1 Muscle squelettique sain

1.2.1.1 Structure

Le muscle squelettique est un tissu hautement organisé. Il est composé de fibres musculaires, lesquelles contiennent entre autres plusieurs noyaux périphériques, des mitochondries, un réticulum sarcoplasmique et des cellules satellites permettant l'homéostasie, la croissance et la réparation musculaire (Figure 1). Chaque fibre musculaire est composée de myofibrilles, qui elles contiennent des unités contractiles nommées sarcomères composées de filaments d'actine et de myosine (Figure 1).

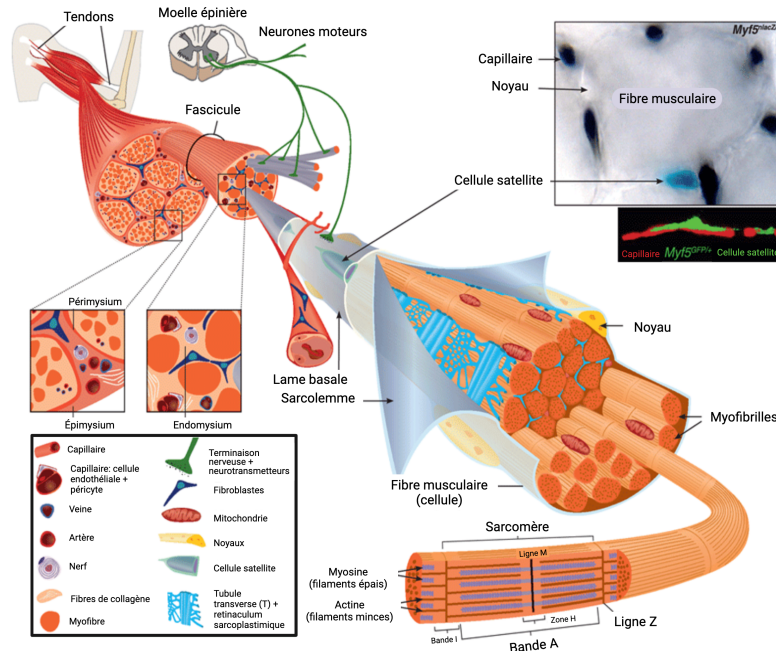


Figure 1: Anatomie du muscle squelettique
Source : Traduction libre tirée de (Tajbakhsh, 2009)

Les fibres musculaires sont classées en différents types selon leur vitesse de contraction, leur métabolisme de l'adénosine triphosphate (ATP) et leur isoforme de la chaîne lourde de myosine (*Myosin Heavy Chain* : MHC) (Scott et al., 2001). Les principaux types chez l'humain sont les fibres de type I, IIa et IIx qui expriment chacune un isoforme différent de MHC (Tableau 1). Il est à noter que cette description des grandes familles des types de fibres musculaires est très sommaire. De nouvelles techniques d'identification ont permis de différencier sur un plus grand continuum les différents types de fibres musculaires humaines, mais cette présentation dépasse les objectifs du présent mémoire. Les fibres de type I sont des fibres à contraction lente, capables de soutenir une contraction pendant une longue période. Ce type de fibre est sollicité par exemple lors d'efforts soutenus tels le maintien de la posture ou la pratique de vélo sur route. Ce sont des fibres dites oxydatives, puisqu'elles produisent de l'ATP via le système aérobie et génèrent peu de force. Les fibres de type IIa et IIx sont quant à elle des fibres à contraction rapide et plus puissantes, mais la contraction

produite est moins soutenue dans le temps. Ce type de fibre est sollicité par exemple lors d'efforts courts et intenses tels un saut ou une course sur 100 mètres. La force de contraction des fibres de type IIa et IIx est plus élevée que les fibres de type I (McArdle et al., 2015). Il existe aussi des fibres hybrides (I/IIa et IIax) qui présentent des caractéristiques d'au moins deux classes énumérées précédemment et qui expriment deux types d'isoformes de MHC (Staron, 1997). Les fibres de type I/IIa présentent des caractéristiques entre les fibres de type I et IIa, dont la vitesse de contraction tend à augmenter entre ces différents types de fibres (Tableau 1) (Medler, 2019). Tandis que les fibres de type IIa/IIx présentent des caractéristiques entre les fibres de type IIa et IIx (Scott et al., 2001).

Tableau 1 : Classification des types de fibres musculaires chez l'humain (McArdle et al., 2015; Medler, 2019; Scott et al., 2001)

Type de fibre	Expression de l'isoforme de la chaîne lourde de myosine	Métabolisme de l'ATP	Vitesse de contraction
I	MHC I	Oxydatif	Lente
I/IIa	MHC I and MHC IIa	Oxydatif	Hybride lente-rapide
IIa	MHC IIa	Oxydatif	Rapide
IIa/IIx	MHC IIa and MHC IIx	Hybride oxydatif-glycolyse	Rapide
IIx	MHC IIx	Glycolyse	Rapide

1.2.1.2 Adaptations musculaires

Tel que mentionné précédemment, le tissu musculaire est un tissu hautement plastique (Egan & Sharples, 2023) qui est en constante homéostasie entre la synthèse et la dégradation musculaire. Le maintien de cette homéostasie est important pour conserver la masse musculaire corporelle. La perte de masse musculaire peut entraîner des diminutions de la fonction physique et ainsi engendrer des limitations d'activités et des restrictions à la participation sociale. Plusieurs facteurs peuvent influencer la masse musculaire, notamment

la génétique, l'activation du système nerveux, les facteurs environnementaux, l'influence des facteurs endocriniens, la nutrition et l'activité physique (McArdle et al., 2015). Le stress subit est un autre élément expliquant l'adaptation du muscle squelettique. En effet, en situation de surcharge répétée et/ou soutenue, une hypertrophie musculaire est observée, laquelle est caractérisée par le niveau de synthèse musculaire qui surpasse le niveau de dégradation. Un élargissement des fibres musculaires est ainsi observé, sans changement du nombre de fibres musculaires (Kitajima et al., 2020). Cette croissance musculaire entraîne des gains de force. En situation d'entraînement, ce sont toutefois les adaptations neurales qui expliquent les gains de force initiaux. En effet, suite aux deux premières semaines d'un entraînement en résistance, le gain de force est expliqué par les améliorations de l'efficacité du recrutement neural, de l'excitabilité des motoneurones, de l'activation du système nerveux central et de la synchronisation des unités motrices, par l'augmentation du taux de décharge, par la diminution du réflexe inhibiteur neural et par l'inhibition des organes tendineux de Golgi (McArdle et al., 2015). C'est après au moins trois semaines d'entraînement en résistance que l'hypertrophie musculaire peut être visible (Seynnes et al., 2007). Au fil des semaines, la contribution de l'adaptation neurale diminue significativement, jusqu'à ne presque plus contribuer au gain de force. Dès la 8^e semaine, le gain de force musculaire est principalement dû à l'hypertrophie musculaire, plus particulièrement par l'augmentation de la taille des fibres musculaires (McArdle et al., 2015; Solsona et al., 2021).

L'hypertrophie musculaire est majoritairement causée par l'augmentation de la synthèse protéique. En effet, les stimuli externes déclenchent l'activation de certaines cascades de signalisation qui conduisent à l'augmentation de la synthèse protéique (Egan & Sharples, 2023), notamment la voie Akt-mTORC1 (Solsona et al., 2021). Cette voie peut être

activée par diverses protéines, hormones et facteurs de croissance intra- et extracellulaires (Schiaffino et al., 2021). Son activation régule à la fois la traduction et la transcription cellulaire, favorisant ainsi la synthèse protéique (Schiaffino et al., 2021). Dans la plupart des situations d'hypertrophie, les cellules satellites, qui sont généralement quiescentes en l'absence de stimulus, peuvent également contribuer à la croissance des fibres musculaires (Solsona et al., 2021). Brièvement, suite à leur activation en myoblastes, les cellules satellites prolifèrent, pour ensuite soit retourner à un état quiescent pour rebâtir le pool de cellules satellites, soit pour entrer dans le processus myogénique en se différenciant en myotubes puis fusionner pour augmenter la taille des fibres musculaires (voir Figure 1) (Solsona et al., 2021). Toutefois, l'utilisation de nouveaux modèles transgéniques ont permis de démontrer que l'hypertrophie musculaire peut se produire sans la contribution des cellules satellites (Blaauw & Reggiani, 2014).

1.2.2 Muscle squelettique en DM1

L'analyse histomorphologique des muscles provenant d'individus atteints de DM1 a permis d'identifier des caractéristiques spécifiques à la maladie. D'abord, une atrophie spécifique aux fibres de type I a été rapportée (Dubowitz et al., 2013b). Concernant les fibres de type II, une légère atrophie a été documentée dans les cas où la maladie est moins sévère, tandis que dans les cas les plus sévères, une hypertrophie a été rapportée (Dubowitz et al., 2013b; Vihola et al., 2003). Par la suite, la présence de noyaux centraux dans les fibres musculaires a été rapportée ainsi qu'une agglomération de ceux-ci dans les stades plus avancés de la maladie (Dubowitz et al., 2013b; Vihola et al., 2003). De plus, la présence plus élevée de fibres hybrides a été rapportée, faisant en sorte que la classification des fibres peut s'avérer complexe chez cette population (Dubowitz et al., 2013b). Ensuite, la présence de fibres angulaires, qui est un signe de dénervation, a aussi été observée (Dubowitz et al.,

2013b). La taille des fibres est aussi très variable; des fibres $< 10\ \mu\text{m}$ ou $> 100\mu\text{m}$ sont fréquemment retrouvées (Meola, 2013). Finalement, des fibres en régénérescence basophiles, des « *splitting fibers* », ainsi que des dépôts fibreux et adipeux ont été documentés chez cette population (Vihola et al., 2003).

1.3 AVENUES THÉRAPEUTIQUES EN DYSTROPHIE MYOTONIQUE DE TYPE 1

1.3.1 Approches pharmacologiques

Comme mentionné précédemment, il n'existe actuellement aucune thérapie pour contrer la progression de la maladie en dystrophie myotonique de type 1. Cependant, plusieurs thérapies pharmacologiques ayant pour objectif de réduire les déficiences causées par la maladie, notamment les déficiences musculaires, sont actuellement en phases précliniques et cliniques. Une des limites de ces thérapies est qu'elles ne ciblent pas l'ensemble des systèmes atteints par la maladie (Pascual-Gilabert et al., 2023). En date de janvier 2024, la plupart des thérapies étaient au stade préclinique (Foundation, 2024). La plupart des thérapies étant actuellement utilisées en phase clinique sont des médicaments disponibles sur le marché pour d'autres indications cliniques (Figure 2). Leurs effets chez les personnes atteintes de la DM1 restent méconnus puisque les phases cliniques 2 et 3 ont à peine débutées. Les médicaments présentant les plus grandes avancées sont le tideglusib, la metformine, le pitolisant, l'érythromycine, la mexiletine, ainsi que deux thérapies par oligonucléotides antisens (AOC 1001 et DYN-101) (Figure 2). Les thérapies par oligonucléotides antisens consistent à des fragments d'ARN qui ciblent l'ARNm de *DMPK* dans le but de diminuer l'anomalie génétique. Ce type de thérapie constitue actuellement l'avenue pharmacologique la plus intéressante en DM1. Des résultats prometteurs ont d'ailleurs été obtenus chez le rongeur en ajoutant l'activité physique comme adjuvant à la thérapie ASO (Hu et al., 2021). Les autres médicaments énumérés sont, quant à eux, déjà

utilisés dans d'autres maladies et ciblent plutôt les symptômes de la maladie. Une étude rétrospective a ainsi démontré que l'utilisation à long terme de la mexiletine est sécuritaire et aide à réduire la myotonie (Mousele et al., 2021). Plusieurs thérapies par acides nucléiques ou celles ciblant le génome ou le transcriptome sont actuellement en phases préclinique ou clinique de phase I (Pascual-Gilabert et al., 2023). Ces thérapies ont le potentiel d'agir directement sur le mécanisme physiopathologique, contrairement aux autres types de thérapies qui agissent sur les symptômes (Pascual-Gilabert et al., 2023).

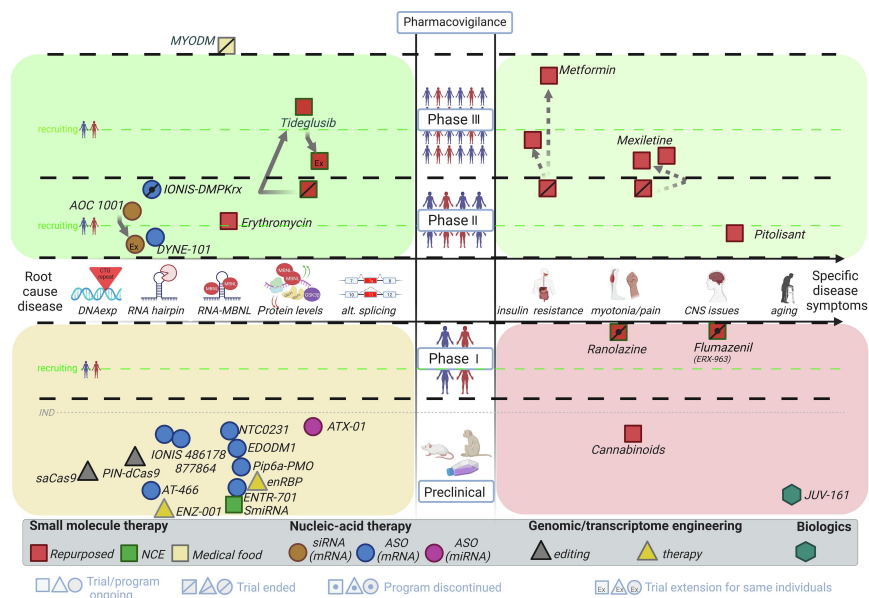


Figure 2: Avancements thérapeutiques en dystrophie myotonique de type 1
Source : (Pascual-Gilabert et al., 2023)

1.3.2 Approches non-pharmacologiques

Chez les personnes en bonne santé, l'entraînement physique est la meilleure intervention pour améliorer la fonction musculaire. L'entraînement en résistance est également reconnu pour ses multiples bienfaits fonctionnels chez plusieurs autres populations dont une similaire à la DM1, soit la population gériatrique (Fragala et al., 2019). En effet, ce type d'entraînement contribue à préserver la qualité de vie, rétablir l'indépendance fonctionnelle ainsi que réduire les incapacités fonctionnelles (Bray et al.,

2016) des personnes âgées. De plus, il a été démontré qu'il apporte des bénéfices significatifs au niveau de la mobilité fonctionnelle, de la vitesse de marche, de l'équilibre statique et dynamique et du risque de chute (Papa et al., 2017). Également, l'entraînement en résistance améliore la santé cardiovasculaire chez la population âgée (Featherstone et al., 1993; Fragala et al., 2019). Sur le plan psychosocial, l'entraînement en résistance a montré des effets antidépresseurs comparables aux traitements pharmacologiques chez les personnes âgées souffrantes de dépression (Singh et al., 2005). De plus, il a contribué à la réduction de l'anxiété ainsi qu'à l'amélioration de l'humeur, de la qualité du sommeil, du niveau d'énergie et du sentiment d'auto-efficacité (Singh et al., 2005; Tsutsumi et al., 1997; Zanuso et al., 2012). L'approche par l'exercice est donc une avenue intéressante pour diminuer les signes et symptômes en DM1. De façon importante, l'entraînement a été démontré comme étant sécuritaire pour les personnes atteintes de la DM1 (Voet et al., 2019). Par ailleurs, une revue de la portée a cartographié et synthétisé les connaissances portant sur les divers types d'entraînements ayant pour but de réduire les déficiences musculaires chez les individus atteints de DM1 (Roussel, Morin, et al., 2019). Les principales conclusions de cet article mettent en évidence le déficit de protocoles d'entraînement visant à réduire la progression des déficiences musculaire en DM1 ainsi que le manque d'études visant à comprendre les mécanismes sous-jacents aux améliorations cliniques mesurées (Roussel, Morin, et al., 2019). Les prochaines sections décriront la littérature actuelle en DM1 portant sur différentes avenues thérapeutiques non pharmacologiques dont l'entraînement en aérobic, la réadaptation, la thérapie cognitivo-comportementale et l'entraînement en résistance.

1.3.2.1 Entraînement en aérobic

L'entraînement en aérobic chez la population atteinte de la DM1 a été démontré comme étant efficace et sécuritaire (Orngreen et al., 2005). De plus, ce type d'entraînement

induit des adaptations positives au niveaux clinique et fondamental. En effet, il a mené à une **amélioration de la consommation maximale d'oxygène et de la charge de travail maximale** (Mikhail et al., 2022; Orngreen et al., 2005), en plus de démontrer une amélioration des capacités fonctionnelles mesurées par les **tests de cinq répétitions assis-debout, de 6 minutes de marche et du TUG** (Mikhail et al., 2022). Au niveau des adaptations des fibres musculaires, l'entraînement en aérobie a provoqué une augmentation de **20 à 30% de l'aire de section des fibres musculaires, sans toutefois améliorer la force musculaire** (Mikhail et al., 2022; Orngreen et al., 2005). Des études réalisées chez des souris transgéniques présentant une surexpression du trinucléotide CUG ont démontré que l'entraînement en aérobie sur tapis roulant est sécuritaire et mène à une diminution de l'ARN toxique ainsi qu'à une amélioration de la libération de la protéine MBNL1 et du défaut d'épissage alternatif (Manta et al., 2019; Sharp et al., 2019). Une étude récente dans laquelle des rongeurs ont effectué une séance unique d'entraînement en aérobie sur tapis roulant a démontré une activation des mécanismes impliqués dans la dynamique et le renouvellement mitochondrial musculaire (Mikhail et al., 2023). Une autre étude a comparé les effets de l'entraînement sur tapis roulant chez des rongeurs combinés ou non à une thérapie par oligonucléotides antisens ciblant la fatigue (Hu et al., 2021). Le seul groupe chez lequel une amélioration significative au niveau moléculaire et phénotypique a été mesurée est celui combinant la thérapie génique et l'entraînement (Hu et al., 2021).

1.3.2.2 Réadaptation physique et programmes d'activité physique mixtes

Les interventions en réadaptations comprennent couramment une combinaison de plusieurs types d'exercices, dont des exercices d'étirement, d'équilibre, de renforcement, ainsi que des mouvements fonctionnels pour ne nommer que ceux-ci. Plusieurs études ont

utilisé de telles interventions de type mixte et ont mesuré leur efficacité et leur pertinence chez des personnes atteintes de DM1.

Pour ce qui en est de l'entraînement de l'équilibre, une seule étude a élaboré un programme de 10 semaines à raison de trois fois par semaine, contenant uniquement des exercices d'équilibre (Hammarén et al., 2015). Les participants ayant suivi ce programme ont présenté une amélioration significative au *step test*, une diminution de la fréquence des chutes et une amélioration dans le niveau de confiance en leur équilibre (Hammarén et al., 2015). Des études comprenant des programmes d'entraînement mixte variés, incluant des exercices d'équilibres dynamiques et statiques, des étirements, du renforcement musculaire des membres inférieurs et de l'entraînement endurance, ont également été menées en DM1 (Kierkegaard et al., 2011; Missaoui et al., 2010). Une de ces études a démontré des effets bénéfiques au niveau des capacités fonctionnelles, de la force des membres inférieurs et de l'équilibre des participants (Missaoui et al., 2010). Une autre étude, a rapporté des changements significatifs positifs seulement au niveau de la perception de l'état de santé (Kierkegaard et al., 2011). Plus récemment, un programme d'entraînement à domicile a été élaboré par notre groupe de recherche afin de réduire les barrières liées aux difficultés de déplacements connues chez la population DM1 (Lessard et al., 2021). Celui-ci a démontré des améliorations cliniques au-dessus de l'erreur standard de mesure pour plusieurs outils de mesure. De plus, il a démontré une excellente acceptabilité auprès des personnes atteintes de DM1 ainsi que plusieurs changements positifs perçus par ceux-ci (Lessard et al., 2021). Dans un autre ordre d'idées, une étude de cas s'est intéressée à une nouvelle technologie en réadaptation, soit l'utilisation d'un exosquelette actif pour membres inférieurs (Portaro et al., 2019). Quelques aspects intéressants sont ressortis de cette étude, dont des améliorations des

capacités fonctionnelles, de l'équilibre, de la qualité du patron de marche (mesurée avec le *Gait Quality index*), de l'activation des muscles dans le patron de marche et de la connectivité fonctionnelle des lobes préfrontal, sensori-moteur et centro-pariétal (Portaro et al., 2019). En somme, plusieurs interventions en réadaptation physique ont démontré des effets positifs sur la capacité fonctionnelle des personnes atteintes de la DM1.

1.3.2.3 Thérapie cognitivo-comportementale

Une étude a examiné les changements de comportement résultant de la combinaison de la thérapie cognitivo-comportementale et de l'exercice physique graduel (marche, jogging, vélo ou danse) par rapport aux soins usuels en physiothérapie (variant entre 1 fois par an à 2 fois par semaine, selon le site). Les interventions en thérapie cognitivo-comportementale comportaient: 1) la compensation pour l'initiative réduite des patients; 2) l'optimisation des interactions sociales avec les soignants ; 3) la régulation du schéma veille-sommeil ; 4) la reformulation des croyances dysfonctionnelles liées à la fatigue ou à la DM1 ; 5) la régulation de l'activité et l'activité graduelle et; 6) la gestion de la douleur. Cette approche a démontré des effets bénéfiques sur la distance parcourue au test de marche de 6 minutes, le niveau d'activité physique, le niveau de fatigue, ainsi que sur les résultats obtenus au questionnaire DM1-activ, un questionnaire spécifique en DM1 pour mesurer la capacité dans les activités et la participation sociale (Okkersen et al., 2018).

1.3.2.4 Entraînement en résistance

Tel que rapporté dans l'étude de portée de Roussel, et al., 2019, peu d'études ont évalué l'effet du renforcement musculaire en DM1, dans l'objectif de contrer la faiblesse et l'atrophie musculaire (Roussel, Morin, et al., 2019). Ces mêmes auteurs, ont mené un projet portant sur les effets de l'entraînement en force supervisé chez les hommes atteints de DM1

(Roussel et al., 2020). L'intervention consistait à effectuer des exercices de renforcement aux membres inférieurs (*squat*, *leg press*, *leg extension*, flexion plantaire et abduction des hanches). Le prélèvement de biopsies musculaires avant et après l'entraînement a permis de réaliser plusieurs autres études visant l'approfondissement des mécanismes d'adaptation musculaire induits par l'entraînement en force chez cette population (Aoussim et al., 2023; Davey et al., 2023; Di Leo et al., 2023). Les bénéfices cliniques mesurés ont été : une amélioration de la force maximale des extenseurs du genou, une amélioration des capacités fonctionnelles au test de 30 secondes assis-debout et de la vitesse de marche (confortable et maximale) au test de 10 mètres de marche et une amélioration de l'autoperception de la fonction des membres inférieurs. Certains de ces gains ont même été maintenus jusqu'à 6 mois après la fin de l'intervention (Roussel et al., 2020). Du côté neuropsychiatrique, l'intervention a diminué le niveau de fatigue et de somnolence, ainsi que le niveau d'apathie, ces derniers gains cliniques ayant été maintenus jusqu'à six mois après la fin de l'intervention (Gallais et al., 2022). Les analyses des biopsies musculaires prélevées dans le vaste latéral, ont démontré une augmentation de la taille des fibres chez un sous ensemble de participants (Roussel et al., 2020). Ensuite, une analyse protéomique a permis de rapporter une modulation par l'entraînement de l'expression de 44 protéines sur les 572 (7,7%) identifiées dans l'extrait musculaire. De ces protéines, douze sont impliquées dans le métabolisme énergétique, huit dans la myogenèse, sept dans l'immunité, trois dans la contraction musculaire, trois dans l'apoptose, trois dans la signalisation de l'insuline et huit dans d'autres mécanismes (Aoussim et al., 2023). Des analyses transcriptomiques ont quant à elles révélé une amélioration de l'épissage alternatif et des défauts d'expression génique après le programme d'entraînement en force (Davey et al., 2023). De plus, l'amélioration d'expression génique était corrélée au pourcentage d'amélioration de la force mesurée par la

technique du 1-Répétition Maximale (1-RM). Dans ces deux types d'analyses -omiques, une grande variabilité inter-individus dans la réponse à l'entraînement a été observée, ce qui consolide l'idée de l'hétérogénéité entre les individus atteints de DM1 (Davey et al., 2023). Finalement, l'étude du contenu mitochondrial a révélé que le programme d'entraînement a permis d'améliorer celui-ci par l'entraînement en force, cependant une réponse hétérogène a encore une fois été observée entre les individus (Di Leo et al., 2023).

CHAPITRE 2 : PROBLÉMATIQUE, OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES

2.1 PROBLÉMATIQUE

Une problématique émerge de l'absence de traitement disponible pour contrer les diverses atteintes causées par la DM1, notamment celles liées au système musculaire. En conséquence, les personnes atteintes de cette maladie se retrouvent dépourvues de solutions pour atténuer les déficiences qu'elles présentent. Ces déficiences entraînent de multiples limitations dans les activités quotidiennes, restreignent la participation sociale et peuvent compromettre l'autonomie au domicile des personnes atteintes. Pour pallier les déficits musculaires, l'entraînement en force apparaît comme une voie prometteuse et accessible, s'avérant être une intervention sécuritaire pour cette population. Des études antérieures ont d'ailleurs examiné cette approche chez une cohorte d'hommes atteints de DM1, démontrant des gains cliniques et fonctionnels significatifs (Davey et al., 2023; Di Leo et al., 2023; Gallais et al., 2022; Roussel et al., 2020). Cependant, puisque le profil clinique diffère entre les hommes et les femmes atteints de DM1 (Dogan et al., 2016). Il est donc impératif d'étudier les effets du renforcement chez une cohorte féminine, dans le but d'améliorer la pratique clinique en réadaptation en contexte de maladie rare et ainsi améliorer la qualité de vie des individus atteints de la DM1.

2.2 OBJECTIFS DE RECHERCHE

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer les effets à court terme d'un programme d'entraînement en force supervisé de 12 semaines visant le renforcement des membres inférieurs des femmes atteintes de la DM1 sur la force des membre inférieurs, la fonction physique, la santé neuropsychiatrique et la grosseur des fibres musculaires. L'objectif secondaire est d'évaluer les effets à moyen terme, soit de savoir s'il y a eu un maintien des

gains après la fin du programme d'entraînement sur la force des membres inférieurs, la fonction physique et la santé neuropsychiatrique.

2.3 HYPOTHÈSES DE RECHERCHE

La première hypothèse est que le programme d'entraînement améliorera la force des membres inférieurs. Ensuite, des effets multisystémiques de l'entraînement sont anticipés, similaires à ceux observés dans la cohorte d'hommes précédemment étudiée. Une amélioration des capacités fonctionnelles, ainsi qu'une amélioration de la fonction neuropsychiatrique sont prévues. De plus, une hypertrophie musculaire se traduisant par une augmentation de la taille des fibres musculaires est anticipée. Finalement, il est attendu que les gains obtenus grâce au programme d'entraînement seront maintenus après sa fin, assurant ainsi une persistance des résultats obtenus.

CHAPITRE 3: ENTRAÎNEMENT EN FORCE SUPERVISÉ CHEZ LES FEMMES ATTEINTES DE LA DYSTROPHIE MYOTONIQUE DE TYPE 1

PRÉSENTATION DE L'ARTICLE SCIENTIFIQUE

Statut

Article soumis : Neuromuscular Disorders le 5 octobre 2023.

État de l'article au dépôt initial du mémoire: Réponse aux réviseurs demandée pour le 29 mars 2024.

État de l'article au dépôt final : En révisions finales par l'éditeur 13 mai 2024.

Description de l'apport scientifique de l'article

Cet article apportera une contribution significative en comblant les lacunes dans connaissances relatives aux effets de l'entraînement en force chez les femmes atteintes de dystrophie myotonique de type 1. De plus, ces nouvelles connaissances permettront d'améliorer les interventions en réadaptation dédiées à cette population. En outre, il constitue le corps de mon mémoire actuel.

Résumé en français (Traduction libre du résumé soumis)

La dystrophie myotonique de type 1 (DM1) est une maladie héréditaire caractérisée par des déficiences musculaires. Les effets positifs fondamentaux et cliniques de l'entraînement musculaire ont été rapportés chez les hommes atteints de DM1, mais son impact sur les femmes reste inconnu. Nous avons évalué les effets d'un entraînement de force supervisé de 12 semaines sur la santé physique et neuropsychiatrique. Des femmes atteintes de DM1 ont suivi, à raison de deux fois par semaine, un programme d'entraînement en résistance supervisé (3 séries de 6 à 8 répétitions de squats, *leg press*, flexion plantaire, extension des genoux et abduction des hanches). La force musculaire des membres inférieurs, la fonction physique, l'apathie, l'anxiété et la dépression, la fatigue et la somnolence

excessive, la douleur et des questionnaires autorapportés ont été évalués avant et après l'intervention, ainsi qu'à trois et six mois après la fin du programme d'entraînement. Des biopsies musculaires du vaste latéral ont également été réalisées avant et après le programme d'entraînement afin d'évaluer la croissance des fibres musculaires. Onze participantes ont complété le programme (taux de participation : 98,5 %). La force maximale isométrique des extenseurs de la hanche et du genou ($p < 0,006$), toutes les mesures de force évaluée par la technique d'une répétition maximale ($p < 0,001$), l'apathie ($p = 0,0005$), la dépression ($p = 0,02$), l'interférence de la douleur ($p = 0,01$) et la perception de la fonction des membres inférieurs ($p = 0,003$) ont été améliorées de manière significative par l'entraînement. Certains de ces gains ont été maintenus jusqu'à six mois après le programme d'entraînement. L'entraînement musculaire est une bonne stratégie thérapeutique pour les femmes atteintes de DM1.

Rôle des co-auteurs

L. Girard-Côté [1], B. Gallais [4], C. Gagnon [5], MP. Roussel [5], M. Morin [5], L.J. Hébert [5], D. Monckton [5], J P.Leduc-Gaudet [5], G. Gouspillou [5], V. Macangelli [5], E. Duchesne [2].

[1] > 50% : participation à toutes les étapes du projet de recherche et rédaction de l'article; [2] 30-50% : participation à la conception de l'étude, à l'analyse des données et à la rédaction de l'article; [3] 20-30% : participation à la conception de l'étude et à la rédaction de l'article; [4] 10-20% : participation à la conception de l'étude, supervision et révision de l'article; [5] < 10% : participation à certaines étapes de la complétion de l'étude.

Title: Resistance training in women with DM1: a multisystemic therapeutic avenue

Authors:

- Laura Girard-Côté^{1,2}
- Benjamin Gallais^{2,3}
- Cynthia Gagnon^{2,5}
- Marie-Pier Roussel^{1,2}
- Marika Morin²
- Luc J. Hébert^{5,6,7}
- Darren Monckton⁸
- Jean-Philippe Leduc-Gaudet^{9,10}
- Gilles Gouspillou¹⁰
- Vincent Macangelli¹⁰
- Elise Duchesne^{1,2}

Corresponding author : Elise Duchesne

University of Quebec at Chicoutimi

555, boul. de l'Université

Chicoutimi (Québec) G7H 2B1

418 545-5011, poste 6148

elise1_duchesne@uqac.ca

1. Université du Québec à Chicoutimi, Chicoutimi, Qc, Canada.

2. Neuromuscular Diseases Interdisciplinary Research Group (GRIMN), Saguenay-Lac-St-Jean Integrated University Health and Social Services Center, Saguenay, QC, Canada.

3. ÉCOBES - Research and Transfer, Cégep de Jonquière, Jonquière, QC, Canada.

4. Faculty of Medicine and Health Sciences, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada.
5. Centre Interdisciplinaire de Recherche en Réadaptation et Intégration Sociale, Centre Intégré Universitaire de Santé et de Services Sociaux de la Capitale-Nationale, Quebec, Quebec, Canada.
6. School of School of Rehabilitation, Faculty of Medicine, Université Laval, Quebec, Quebec, Canada.
7. Department of Radiology and Nuclear Medicine, Faculty of Medicine, Université Laval, Quebec, Quebec, Canada.
8. Institute of Molecular, Cell and Systems Biology, University of Glasgow, Glasgow, UK.
9. Research Group in Cellular Signaling, Department of Medical Biology, Université du Québec À Trois-Rivières, Trois-Rivières, QC G9A 5H7, Canada.
10. Département des sciences de l'activité physique, Faculté des sciences, Université du Québec à Montréal (UQAM), Montréal, QC H2X 1Y4, Canada.

Keywords

- Myotonic dystrophy
- Resistance training
- Muscle fiber size
- Muscle strength
- Apathy

Abstract

Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is a hereditary disease characterized by muscular impairments. Fundamental and clinical positive effects of strength training have been reported in men with DM1, but its impact on women remains unknown. We evaluated the effects of a 12-week supervised strength training on physical and neuropsychiatric health. Women with DM1 performed a twice-weekly supervised resistance training program (3 series of 6-8 repetitions of squats, leg press, plantar flexion, knee extension, and hip abduction). Lower limb muscle strength, physical function, apathy, anxiety and depression, fatigue and excessive somnolence, pain, and patient-reported outcomes were assessed before and after the intervention, as well as three and six months after completion of the training program. Muscle biopsies of the *vastus lateralis* were also taken before and after the training program to assess muscle fiber growth. Eleven participants completed the program (attendance: 98.5%). Maximal hip and knee extension strength ($p<0.006$), all One-Repetition Maximum strength measures ($p<0.001$), apathy ($p=0.0005$), depression ($p=0.02$), pain interference ($p=0.01$) and perception of the lower limb function ($p=0.003$) were significantly improved by training. Some of these gains were maintained up to six months after the training program. Strength training is a good therapeutic strategy for women with DM1.

1. Introduction

Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is an autosomal dominant disorder and the most common form of muscular dystrophy in adults (Theadom et al., 2014). This disease is more prevalent in the Saguenay–Lac-Saint-Jean region, Quebec, Canada, where one affected individual per 633 people is found, compared approximatively to one per 5500 elsewhere (Mathieu & Prevost, 2012; Theadom et al., 2014). DM1 is caused by an abnormal repetition of CTG nucleotide triplet in the *dystrophia myotonica protein kinase (DMPK)* gene (Bird, 1993). This repetitive sequence results in the accumulation of toxic mRNA in the nucleus, inducing transcriptomic dysregulation such as splicing defects. It has been established that the downregulation of muscle-blind-like protein 1 (MBNL1) and the upregulation of CUG-binding protein 1 (CUGBP1), two RNA-binding proteins, lead to various multisystemic impairments (Lee & Cooper, 2009). Clinical manifestations include several signs and symptoms, such as myotonia, muscle weakness, muscle wasting, excessive fatigue, somnolence, and apathy (Bird, 1993). The severity of the disease differs according to the phenotype (congenital, infantile, juvenile, adult, and late-onset), which is determined by the number of CTG repeats and the age at symptom onset (Lee & Cooper, 2009). Clinical manifestations also vary between sexes. For example, women tend to present more somnolence and pain than men (Dogan et al., 2016; Solbakken et al., 2021). In addition, quantitative measurement of strength over 9 years revealed that men showed a significantly greater rate of decline in muscle strength than women (Gagnon et al., 2018).

Muscle weakness and muscle atrophy, particularly the atrophy of type I myofibers, are cardinal symptoms of this disease (Bird, 1993). DM1 is clinically interpreted as a model of premature aging (Mateos-Aierdi et al., 2015). Depending on the muscle group assessed,

individuals with DM1 gradually lose 30.3% to 54.5% of their residual maximal strength over nine years, with a pattern of weakness progression from distal to proximal (Gagnon et al., 2018). Muscle weakness in the lower limbs, along with fatigue, are reported as the main explanatory factors of disrupted social participation in the domains of housing, mobility, employment, and recreation (Gagnon et al., 2008). Also, variability in the performance at the 10 Meter Walk test (10mWT), Timed Up & Go (TUG), and Berg Balance Scale (BBS) is mostly explained by muscle weakness of knee extensors and ankle dorsiflexors (Petitclerc et al., 2018). Among non-muscular symptoms, apathy, fatigue, and daytime sleepiness are frequently reported with prevalence rates of 40-55% (Gallais et al., 2015; van der Velden et al., 2019), 90.8% and 87.9%, respectively (Gallais et al., 2015; Heatwole et al., 2012). Fatigue and mobility limitations have been reported to significantly impact the quality of life of affected people (Heatwole et al., 2012). Chronic pain is also reported in 84% of patients with DM1, which is even more prevalent (71% of men vs. 96% of women) and severe (42% of women had severe pain vs. 20% of men) in women (Solbakken et al., 2021). One study, hypothesizes that nociceptive pain may likely be due to poor muscle tissue quality, characterized by fat infiltration in DM1 (Solbakken et al., 2021). Additionally, pain in DM1 may also stem from neuropathic factors (Solbakken et al., 2021).

There is still no cure for DM1. However, muscle strengthening holds great potential to improve this multisystemic condition. Indeed, a recent study carried out on a cohort of 11 men with DM1 who have undergone a 12-week lower limb strength training program has shown clinical and molecular positive effects (Aoussim et al., 2023; Davey et al., 2023; Di Leo et al., 2023; Gallais et al., 2022; Roussel et al., 2020). Briefly, these men increased their lower limb muscle strength and physical capacity. Also, they reduced their perception of

apathy, fatigue and daytime sleepiness. Some of those clinical gains were even maintained up to 6 months after the end of the training program. Additionally, this training program increased the size of type I and type II muscle fibers in a sub-group of participants (Roussel et al., 2020). Furthermore, gene expression and splicing defects were rescued after the training program (Davey et al., 2023) along with mitochondrial content (Di Leo et al., 2023). Similarly, it has been recently shown that aerobic training rescued mitochondrial dysfunction in individuals (men and women) with DM1 (Mikhail et al., 2022). One could speculate that the strength training program carried out in the men DM1 cohort would lead to comparable results in women with DM1. However, in a similar population of elderly, men showed a greater increase in knee extensor maximal torque and muscle quality than women following a resistance training program (Da Boit et al., 2016). Moreover, the differences in clinical manifestations severity and progression across sexes in DM1 (Dogan et al., 2016; Gagnon et al., 2018) reinforce the need to address this unanswered question. Thus, this study aimed to assess the impact of a 12-week lower-limb supervised resistance training program on lower-limb muscle strength, physical function, neuropsychiatric manifestations and myofiber size in women with DM1.

2. Materials and methods

2.1 Recruitment

Participants were DM1 patients followed at the neuromuscular clinic of the *Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux* (CIUSSS) du Saguenay–Lac-Saint-Jean, Québec, Canada. The clinical team obtained their permission to be contacted by the research team before their enrollment. The inclusion criteria were to: 1- have a genetically confirmed diagnosis of DM1 (juvenile, adult, or late onset), 2- be a woman between 20 to 60 years old,

3- have the consent of their neurologist who carefully reviewed the list of health conditions leading to exercise restriction (Appendix 1), and 4- be able to provide informed consent. The study was approved by the *Ethics Review Board* of the CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean (Québec, Canada) and each participant provided written consent.

2.2 Procedure

Assessments were performed at five time points as illustrated in Figure 1. T0, T1 and T2 assessments were respectively before, mid and after the training program. Whereas T3 and T4 were assessed three and six months after the end of the training program. Muscle biopsies were collected in each participant before (T0) and after the end of the training program (T2).

2.3 Resistance training program

The 12-week training program was previously followed by a cohort of 11 men with DM1 (Roussel et al., 2020). It involved twice-weekly supervised training sessions at the gym of the University of Quebec at Chicoutimi, including five lower limb exercises (leg extension, leg press, hip abduction, squat, and plantar flexion). The plantar flexion exercise was adapted to the participant's ability, either unipodal or bipodal with a Smith machine's guided bar, or seated with free weights. The squat exercise was executed with a Smith machine's guided bar, and an adapted exercise of squat or sit-to-stand was given to participants who could not squat safely. Leg extension, leg press, and hip abduction were done with exercise gym machines. Each training session started with a 5-minute warm-up on a bike at low to moderate intensity, followed by three sets of 6 to 8 repetitions of each lower limb exercise with a 2-minute rest between sets. The appropriate weights were determined during the first

session with Epley's formula: *One – Repetition maximum* ($1RM$) = $W (1 + \frac{R}{30})$, where W = lifted weight and R = Number of repetitions (Wood et al., 2002). Then, 6RM and 8RM were calculated to estimate the appropriate weight needed to ensure that participants execute 6 to 8 repetitions. During subsequent sessions, if the participant could complete more than 8 repetitions, weight was increased by 10% till the participant did not exceed 8 repetitions. On the contrary, the weight was decreased following the same procedure. Also, 1RM was assessed after 6 and 12 weeks of training as a measure of progression (Figure 1). The 1RM of the plantar flexion exercise was not included in the analyses due to the large variations in exercise execution (unipodal vs. bipodal) among participants. All training sessions were supervised by either trained physiotherapy students (RB, M-ELL, DT, MR) with a kinesiologist (SEB) or a physical therapist (LGC). To ensure adherence to the training program, participants were paired and contacted each Sunday to confirm their availability for the upcoming week. If necessary, an alternate appointment was scheduled for the same week at their convenience while having at least one day of rest between training sessions.

2.4 Clinical measurements

All outcome measures were assessed using standardized operating procedures to ensure consistency. Most of the clinical measurements are highly reliable and were conducted as previously published (Gallais et al., 2018; Knak et al., 2020; Roussel, Hebert, et al., 2019; Roussel et al., 2020). Clinical and anthropometric measurements were performed by trained physical therapists (MM or LGC). The number of CTG repeats and phenotypes were extracted from medical files.

2.4.1 Muscle strength

The maximal isometric muscle strength (MIMS) of lower limbs was assessed using quantified muscle testing with a standardized protocol using a push-pull MEDuptm handheld dynamometer (Atlas Medic, Québec, Canada) (Hébert, 2019; Morin et al., 2023). Two trials for each left and right leg were executed for the following muscle groups: hip abductors, hip extensors, hip flexors, knee extensors, knee flexors and ankle dorsiflexors. If the difference between the two trials was greater than 10%, a third trial was done and the mean of the two closest measurements was used for analysis. Afterward, the strength of each muscle group was calculated as the mean of the right and left sides. The assessment schedule was as follows: T0 and T2: all muscle groups; T1: knee extensors only; T3 and T4: knee and hip extensors only. MIMS has shown excellent inter- and intra-rater reliability ($ICC = 0.95$) in a healthy population (Morin et al., 2023). Also, it has shown good validity and inter-rater reliability ($ICC = 0.98$) for knee extensors in men with DM1 (Roussel, Hébert, et al., 2019). As previously mentioned, 1RM of each exercise was assessed and calculated using Epley's formula (Wood et al., 2002) at each time point. Modified exercises, such as plantar flexion seated and modified squat were not kept for further analysis due to too high variability in the execution form.

2.4.2 Functional tests

Walking speed at both comfortable and maximal paces was assessed using the 10 Meter Walk Test (10mWT). Participants were asked to walk at their comfortable and maximum pace along a 14-meter hallway, which included a 2-meter distance acceleration and deceleration zones before and after. The time taken to walk the 10-meter distance was recorded. The 10mWT has demonstrated good reliability ($ICC = 0.99$) (Jimenez-Moreno et al., 2019) and

construct validity in DM1, with a minimal clinically important difference (MCID) of 13% (Knak et al., 2020).

The 30-second sit-to-stand (30 sSTS) test was used to measure the lower limb functional strength. Participants were asked to rise from a standard armless chair to a full standing position (hips and knees extended) as many times as possible in 30 seconds without using their arms for support. Two or three trial repetitions were allowed to ensure proper comprehension of the test and the correct execution of the repetitions. If the 30-second mark was reached before one full repetition was completed, it was counted only if more than half of it was completed. The mean of two trials was calculated for analysis. This test showed good reliability in the DM1 population ($ICC = 0.96$) (Jimenez-Moreno et al., 2019).

The 10-step timed stair test (10TST) was conducted to measure the time taken to climb ten standard stairs at both comfortable and maximal paces. The time taken to ascend and then descend the stairs was recorded. Additionally, the method of climbing the stairs (alternating or not) and the use of handrails (0, 1, or 2) were noted (Nightingale et al., 2014).

The Timed Up & Go (TUG) was used to assess functional mobility (Podsiadlo & Richardson, 1991). Participants were asked to stand up from a chair, walk 3 meters at a comfortable pace, turn around, walk back to the chair, and sit down. The mean time of three trials was recorded for analysis. This test has been shown to have good intra-rater reliability ($ICC = 0.83$) (Hammarén et al., 2012) and validity in the DM1 population (Knak et al., 2020).

2.4.3 Neuropsychiatric assessment

The level of apathy was assessed using the clinician's French version of the Apathy Evaluation Scale (AES-C), which contains subscales for behavior, cognition and emotion dimensions (Marin et al., 1991). The maximum score is 72, where a higher score represents

more severe apathy. The AES-C has demonstrated excellent internal consistency in individuals with DM1 (Cronbach's Alpha = 0.87) (Minier et al., 2018).

Anxiety and depression were assessed using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Zigmond & Snaith, 1983). This self-administered scale consists of 14 items with two subscales, one for each anxiety and depression domain. Each domain is reported on a total of 21 and a higher score represents a higher level of psychological distress.

Fatigue and daytime sleepiness were assessed by the Fatigue and Daytime Sleepiness Scale (FDSS). The total score is reported on 24 and a higher score represents a higher severity of fatigue and daytime sleepiness. This 12-item questionnaire was specifically developed for the DM1 population and showed good psychometric properties (Gallais, Gagnon, Forgues, et al., 2017; Hermans et al., 2013).

2.4.4 Patient-reported outcomes

All questionnaires were completed with the help of a physical therapist (LGC or MM) by reading the questions to the participant and providing clarifications when needed.

The DM1-activ questionnaire was used to assess the impact of the disease on social participation, and it was designed explicitly for the DM1 population (Hermans et al., 2010). The total score ranges from 0 to 40, with higher scores indicating a greater impact of the disease on the participant's participation in daily and social activities.

2.4.4.1 Lower Extremity Functional Scale (LEFS)

The LEFS (de Luca & Olefsky) questionnaire was used to assess lower limb functions in performing daily activities (de Luca & Olefsky). This 20-items scale has a maximum score of 80 points, with lower scores indicating higher lower limb impairments (Binkley et al., 1999).

2.4.4.2 Brief Pain Inventory (BPI)

The BPI was used to assess the severity of pain and its interference with general activities, mood, walking, work, relationships, sleep, and enjoyment of life. Each item is rated on a 0 to 10 Likert scale, where a higher score indicates more intense pain and more significant interference (Tan et al., 2004).

2.4.4.3 Falls

Participants were asked about how many times they fell in the last week and month.

2.4.4.4 Self-reported changes and perceptions

During the training program, any changes reported by the participants were recorded in a training program log. After the training program, participants were asked to report the most significant changes perceived in their daily lives induced by the training program.

2.4.4.5 Acceptability

A discussion group was conducted at the end of the training program to gather participant's feedback on the intervention, including facilitators and barriers to adherence to the training program. The discussion group was led by a physical therapist (LGC) using an interview guide developed according to the framework developed by Sekhon et al. (Sekhon et al., 2017) and adapted to the current intervention.

2.4.4.6 Life habits changes

At the follow-up visits, participants were asked if they practiced physical activity in the last month. If yes, the type and frequency were noted.

2.5 Muscle biopsy procedure

Muscle biopsies were performed according to previously described procedures (Roussel et al., 2020). Briefly, muscle biopsies were obtained from the *vastus lateralis* muscle (from an

incision at 15 centimeters above the patella) within one week before and after the 12-week training program (Figure 1). Biopsies were obtained using a Bergström muscle needle under local anesthesia with 2% xylocaine. After extraction, the incision was closed with a 4.0 silk suture, and participants were instructed about proper post-biopsy care. A piece of each fresh muscle tissue was mounted in tragacanth and other pieces of muscle tissue were flash-frozen in liquid nitrogen; both were stored at -80°C until further use.

2.5.1 Triple myosin heavy chains immunostaining (3MHC)

Muscle tissues were cut into cross-sections of 10µm, and slides were stored at -80° until immunostaining. To assess muscle fiber type and size, cross-sections were immunolabeled for myosin heavy chains (MHC) type I (slow-twitch) and II (fast-twitch). First, the slides were thawed at room temperature. Then, cross-sections were washed thrice with PBS and blocked for 30 minutes with goat serum (10%) and PBS. Next, they were incubated at room temperature for 1 hour with primary antibodies: mouse IgG2b anti-MHC type I (BA-F8, 1:25), mouse IgG1 monoclonal anti-MHC type IIa (SC-71, 1:200), mouse anti-MHC type IIx (6H1, 1:25) and rabbit IgG polyclonal anti-laminin (Sigma L9393, 1:750). After this step, the cross-sections were washed three times with PBS and incubated for 1 hour at room temperature with the secondary antibodies: Alexa Fluor 350 IgG2b (y2b) goat anti-mouse (Invitrogen, A-21140, 1:500), Alexa Fluor 594 IgG1 (y1) Goat anti-mouse (Invitrogen, A-21125, 1:100), Alexa Fluor 488 IgM goat anti-mouse (Invitrogen, A-21042, 1:500) and Alexa Fluor 488 IgG goat anti-rabbit (A-11008, 1:500). Finally, the slides were washed three times with PBS and mounted with a coverslip and Prolong Gold (Invitrogen, P36930) mounting medium (St-Jean-Pelletier et al., 2017). All the slides were imaged using a Zeiss fluorescence microscope (Zeiss Axio Imager 2).

Section pictures were analyzed using ImageJ2 software (version 2.9). Each intact muscle fiber contour was drawn using laminin markings to calculate muscle fiber size. The reliable minimal Feret's diameter (MFD) indicator of muscle fiber size was used. With this indicator, the smallest diameter of the muscle fiber is minimally influenced by oblique sectioning of the muscle and therefore less prone to measurement errors than the cross-sectional area(2013a). 3MHC staining was used to calculate the proportion of each myofiber type and classify MDF data into myofiber types. Each muscle section contained a minimum of one hundred muscle fibers and only the participants for which histomorphological data were available for the two-time points were included in the analysis.

2.6 Data analysis

Descriptive statistics for age, CTGn repeats, training attendance, and percentage of predicted strength of the four lower limb muscle groups were performed to provide an overview of the cohort. The percentage of predicted strength of each muscle group was calculated using the regression equations developed by Hogrel et al. (Hogrel et al., 2007). All data were analyzed with bootstrap (n=1000) nparLD nonparametric repeated ANOVA and posthoc nparLD subset tests limited to two measurement time points (R version 4.2.2 nparLD version 2.2). The comparisons of the five measurement time points were T0 vs. T1 (short-term effect of the training program), T0 vs. T2 (total effect of the training program), T1 vs. T2 (mid-term effect of the training program), T2 vs. T3 (short-term maintenance of the training program) and T2 vs. T4 (mid-term maintenance of the training program). Statistical significance was set at $p < 0.05$. For clinical measurements, individual difference between T2 and T0 performance was calculated for each outcome measure and analyzed using the standard error of measurement (SEM). When ICC was available for the DM1 population, the SEM was

calculated using the standard deviation (SD) of our cohort at T0 as follows: $SDT0 * \sqrt{(1 - ICC)}$. The following SEM values were used for the analysis: TUG (0.9) (Hammarén et al., 2012), 30s STS (0.6) (Jimenez-Moreno et al., 2019) and 10mWT (0.03 for comfortable speed and 0.04 for maximal speed) (Jimenez-Moreno et al., 2019). For muscle biopsy analyses, descriptive statistics were done and inferential statistics using Wilcoxon tests. According to other exploratory studies, statistical significance was set at a p-value <0.01 for this specific set of analyses, considering the low number of available samples (Bae et al., 2020; Buschert et al., 2011; Hides et al., 2017). Data were analyzed using IBM SPSS Statistics for Mac version 28.0 (Armonk, NY: IBM Corp) and R version 4.2.2. For the qualitative analysis, the physical therapist (LGC) listened to the recording (Halcomb & Davidson, 2006) and did a content analysis following the acceptability framework (Sekhon et al., 2017).

3. Results

3.1 Participants

Twelve women with DM1 were recruited. Eleven women completed the training program, with an average training attendance rate of 98.5%. One participant had to be excluded due to medical reasons, despite completing six weeks of the training program including evaluations at T0 and T1. Muscle biopsy was not collected post-training for this participant. In addition, post-training muscle biopsies were not obtained from two other participants (one refused and only fat was collected for another one). Participant characteristics can be found in Table 1, including the mean and standard deviation of the cohort for each characteristic. The cohort had a mean age of 37.3 ± 10.5 years and an average of 490 ± 272 CTGn repeats. The cohort exhibited different phenotypes as shown in Table 1. For the follow-up evaluations, 10

participants attended the three-month follow-up, and 8 participated in the six-month follow-up. All participants had a low percentage (65.58%) of predicted strength for the knee extensors muscle group, except one participant. The percentage of predicted strength of knee flexors, hip extensors, and hip flexors varied between 88-99%.

3.2 Clinical assessment

3.2.1 Muscle strength

There were significant training program-induced increases in the 1RM measurement for all exercises, see Figure 2 (T0 vs. T2: $p < 0.001$). Interestingly, significant increases were reported in the two halves of the training program for all exercises (T0 vs. T1: $p < 0.001$ and T1 vs. T2: $p < 0.048$). At 3 months follow-up, 1RM squat strength significantly decreased (T2 vs T3: $p = 0.010$), but no change was measured at 6 months follow (180 ± 109 lbs at T2 vs. 185 ± 63 lbs T4: $p = 0.664$), see Figure 2a. The mean 1RM values for hip abduction, leg press, and leg extension at T3 and T4 were significantly lower compared to those measured at 12 weeks (Figure 2).

The training also induced a significant increase in MIMS of the knee extensors (71 ± 31 Nm at T0 vs. 80 ± 34 Nm T2: $p = 0.006$) with a significant gain in the first half of the training program (71 ± 31 Nm at T0 vs. 80 ± 31 Nm at T1: $p = 0.013$), see Figure 3a. Increased MIMS did not show a lasting effect, as strength decreased until reaching baseline values, at T3 and T4. MIMS of hip extensors also demonstrated a significant improvement induced by the training program (123 ± 52 Nm at T0 vs. 149 ± 56 Nm at T2: $p < 0.001$), followed by a significant decrease at T3 (101 ± 52 Nm) compared to the post-training value (149 ± 56 Nm; T2 vs. T3: $p < 0.001$), see Figure 3c. Nevertheless, by the 9-month time-point (146 ± 59 Nm at T4), the mean strength had returned to a similar post-training value (T2 vs. T4; $p = 0.636$).

3.2.2 Functional tests

Participants did not demonstrate significant improvements in their functional mobility (as assessed by the TUG) and comfortable walking speed (as assessed by the 10mWT) following the completion of the training program but showed a tendency of improvement for the 30s STS (12.86 ± 2.93 repetitions at T0 vs. 13.91 ± 1.92 repetitions at T2; $p=0.058$), Figure 4. In addition, the change between T0 and T2 performance was beyond the SEM for the 30s STS (see Table 2 for the difference in performance between T2 and T0 and Supplemental material 1 for raw data). In addition, there was a significant improvement in walking speed at the maximal pace between the baseline and 6-week assessments (1.58 ± 0.42 m/s at T0 vs. 1.68 ± 0.45 T1; $p<0.010$), but no significant effect was measured at the end of the training program (T0 vs. T2). A tendency of improvement was observed for the ascent 10TST at a comfortable pace (6.28 ± 2.61 s at T0 vs. 6.19 ± 1.37 s at T2; $p=0.059$). However, there was a significant reduction in comfortable ($p=0.03$) and maximal ($p=0.003$) speeds during stair descent assessed with the 10TST between the initial assessment (comfortable pace: 5.26 ± 2.25 s, maximal pace: 3.42 ± 1.06 s) and T2 (comfortable pace: 5.51 ± 1.72 s, maximal pace 4.37 ± 1.69 s).

3.2.3 Neuropsychiatric manifestation assessment

No significant changes were observed over time in the level of fatigue and somnolence as measured by the FDSS (Figure 5a). According to apathy, the mean score of the AES-C was significantly decreased at 12 weeks in comparison to baseline (34.58 ± 8.34 at T0 vs. 31.18 ± 7.65 at T2; $p<0.001$) and tends to keep decreasing up to month 6 (T2 vs. 8.70 ± 4.79 at T3; $p=0.094$); interestingly, there is no significant increase in apathy scores in the late stage of

the study ($T2$ vs 3.13 ± 3.58 at $T4$; $p = 0.414$), see Figure 5b. Additionally, there was an improvement in the anxiety and depression symptomatology, expressed by a significant decrease in the HADS total score between baseline and week 12 (3.75 ± 2.70 at $T0$ vs. 2.64 ± 1.36 at $T2$; $p=0.009$). More specifically, there was a significant decrease in the depression score ($p=0.021$) but no significant change was observed for the anxiety score ($p=0.081$), see Figure 5c and 5d.

3.2.4 Patient-reported outcomes and self-reported changes and perception

The LEFS score significantly improved between baseline and 12 weeks (64.58 ± 14.84 at $T0$ vs. 70.91 ± 11.26 at $T2$; $p=0.003$) and demonstrated a lasting effect up to $T4$ (Figure 6a). No significant changes were measured over time with the DM1-activ. At baseline, up to 83% of the cohort experienced pain. Thus, pain score interference significantly improved after the training program, meaning that participants still had pain, but the pain interfered to a lesser extent in their daily activities ($p=0.015$). This significant improvement was maintained up to 6 months after the end of the training program.

At baseline, only four participants reported falls and among them, only one had frequent falls occurring weekly (i.e. 30 falls in the last month and six falls in the last week). By the end of the training program, the number of falls for this participant decreased to two in the last month (Figure 7) and none in the last week. However, at $T3$ and $T4$, the number of falls for this woman increased, with 10 falls in the last month and 3 to 4 falls in the last week.

Additionally, the level of physical activity was monitored at follow-up. Two participants out of ten were still doing personal strength training at $T3$ while this number reached three out of eight at $T4$ (Table 3).

Following the training program, participants reported numerous physical and psychiatric benefits in their daily living, such as increased energy level ($n=4$), better mood ($n=3$),

increased lower limb strength and endurance (n=8), improvement in physical capacities related to mobility (climbing stairs, walking on inclined) (n=7), improvement in balance (n=4), and greater self-esteem (n=5). In contrast, fatigue induced by the training has also been reported (n=3). Furthermore, some barriers and facilitators to adherence have been identified by participants. The main facilitators were the supervision of training sessions, flexible schedules, being paired with other persons with the same disease, and affordability. The principal barrier was to include training sessions in their daily schedule. Overall, participants would recommend the training program to other persons having DM1.

3.3 Muscle biopsy analysis

For the 3MHC muscle fiber analysis, results from only eight participants were included. As reported in Table 1, muscle biopsies were collected in nine participants pre- and post-training, but the pre-training staining of participant #1751 was not valid due to technical error and consequently, this participant was not included in the analysis.

The cohort tends to have a higher proportion of type II muscle fibers than type I at baseline but no significant changes in the proportion of muscle fibers were observed between T0 and T2 (Table 4). Also, there was a significant increase of 9% in the mean MFD of the muscle fibers overall after the training program ($p=0.017$, Figure 8). Significant increases in the mean MDF were also found after the training program for type I (Figure 8 and Table 4).

4. Discussion

This study focuses on the multisystemic impact of a 12-week lower-limb supervised resistance training program in a cohort of women with DM1. As this training program has been completed by eleven women, the results could be affected by the low number of

participants and are then exploratory by nature. We showed that resistance training had a significant positive impact on muscle strength and function, pain, as well as apathy and depression. Moreover, some of these gains were maintained up to 6 months after the end of the training program. Positive fundamental muscular adaptations to exercise were also seen following the training program. In addition, this study demonstrated that this training regimen was appreciated by our cohort of women with DM1. The persistence of many positive effects over 6 months after the end of the program suggests that, in a rehabilitation context, two blocks of 12-week therapy focusing on lower-limb muscle strengthening could limit loss of muscle strength and function. This conclusion is consistent with that obtained in men with DM1.

Considering ongoing drug developments in DM1 (Pascual-Gilabert et al., 2023), exercise could be used as adjuvant to potentiate the pharmacological effect as reported by Hu N. *et al.* 2021, in a mouse model of DM1 (Hu et al., 2021). Also, as this program was tested on both men and women and assessed with multiple clinical and fundamental outcomes, the results obtained from this study will help to fill a gap in the literature and develop clinical guidelines aiming to reduce DM1 impairments (Roussel, Morin, et al., 2019). Overall, women presented similar changes to those shown by men with DM1. Indeed, this type of training induced positive changes in both cohorts for MIMS of the knee extensors (13% for women and 20% for men), 1RM for all exercises (ranging from 25-95% for women and 27-125% for men), functional strength of lower limbs (30sSTS; 8% for women and 18% for men) (Roussel et al., 2020), perception of lower limbs function (LEFS score), and apathy (Gallais et al., 2022). However, men also had benefits on walking speed and daytime sleepiness after the training program. Interestingly, even clinical manifestations that are less frequently reported for each

sex at baseline according to Dogan et al. (2016), were improved by the training program (i.e. women increased muscle strength and men decreased somnolence).

As this program was designed to counteract lower limb muscle weakness, the assessment of muscle strength is the main outcome to consider in the interpretation of the results. The increases in MIMS of knee extensors and hip extensors were expected considering that these muscle groups were more targeted by the exercises of the program. A closer look at the results showed that the training program induced a more long-lasting effect on the MIMS of the hip extensors and the 1RM of squats, which were both maintained up to 6 months after the training. An explanation for this could be that squats were the most functional movement of the training program and the latter could have been executed more frequently in daily living once the program was over. In the same line of thought, hip extensors are a muscle group solicited in many daily tasks such as lifting weights and climbing stairs. The significant increase in the score obtained with the self-reported questionnaire used to assess the function of the lower limb (LEFS) (de Luca & Olefsky) and its maintenance until month 9 supports this hypothesis. Our results also showed that the mean 1RM strength of squat and MIMS of hip extensors dropped at T3 compared to T2 but increased again at T4. One could speculate that at T4, more participants were doing lower limb strength training, but this number is quite low to impact the mean of the whole cohort (20% at T3 vs. 37.5% at T4) and it is worth noting that such training was unsupervised and likely sub-maximal. The loss of participants at follow-up could also have affected the results. Furthermore, for the exercise of squat, as explained in the method section, not all the participants could execute the exercise, then affected the number of participants included in the analysis. As muscle weakness is the main explanatory factor of disrupted social participation, these findings still support the additional

importance of strength training interventions in DM1 (Gagnon et al., 2008). Also, the effects of resistance training in women with DM1 could be compared to strength training in non-affected older individuals. The Position Statement from the National Strength and Conditioning Association posits, for resistance training for non-affected older adults, an individualized, periodized approach with two or three training sessions per week, incorporating resistance exercises at intensities of 70% to 85% 1-RM (Fragala et al., 2019). Among the positive physiological adaptations to resistance exercise training of non-affected older adults, a 4-33% increase in cross-sectional area was reported. Many factors including sex can explain this variability, with greater myofiber hypertrophy shown in older men. Then, the significant increase of 9% in overall myofiber size seen in our cohort of women with DM1 after the training program is aligned with those conclusions. On the contrary, in the men cohort with DM1, evidence of muscle growth was only seen in a subgroup of participants showing abnormal values of hypertrophic factor at baseline (Roussel et al., 2020). Taken together our results showed that women with DM1 could potentially derive similar clinical and physiological benefits from this type of exercise regimen, helping to prevent loss of function in activities of daily living, as much as non-affected older individuals (Straight et al., 2020).

The intervention had a significant negative effect on the 10TST descending speed. Clinically speaking, the diminution of the speed at the 10TST could mean that our participants probably have a better technique for descending stairs and that it would be safer. We observed the same phenomenon in functional testing in adults with DM1, following a home-training program (Lessard et al., 2021). On the opposite, a tendency of improvement (beyond the SEM) was seen for the 30sSTS, in line with the improvement in lower limb strength previously

discussed. Then, the mean TUG value of our cohort at baseline (see Supplemental material 1 for raw data) is comparable to the normative values of healthy women in their fifties (Furlanetto et al., 2022), but it is still below the risk of fall cut-off (Shumway-Cook et al., 2000). Also, the walking speed at a comfortable pace (see Supplemental material 1 for raw data) is comparable to the normative values of healthy women in their fifties, while the maximal speed is comparable to the normative values of healthy women in their twenties (Furlanetto et al., 2022). High variability in our cohort could explain this but apathy could also be a part of the explanation. Indeed, the lack of motivation in a submaximal test could affect the performance at normal speed in DM1. Thus, the 10mWT is a test known as reliable in DM1, but in the study of Knak 2020 (Knak et al., 2020), only the maximal speed in the 10mWT was measured.

This study showed that a 12-week strength training program has the potential to significantly reduce the apathetic symptomatology in women with DM1. Moreover, this significant effect lasts until 3 months after the end of the training, which is very encouraging because it means that “booster” sessions offered post-treatment (and before 3 months) may maintain the positive effect of the training program on apathy. This is in line with findings observed in men with DM1 participating in the same training program (Gallais et al., 2022). This means that the program, directly or indirectly, permitted to enhance participants’ level of goal-directed activities, such as personal and instrumental activities of daily living (Behavior) as well as their goal-related thought content, i.e., interest, concern, or persistence (Cognition) (Marin, 1991). These results are highly encouraging and in line with results observed in other conditions, such as dementia (Kouloutbani et al., 2019; Sampaio et al., 2021), where physical activity (including resistance training in a certain extent) is capable to diminish

neuropsychiatric symptoms, including apathy among others (i.e., cognitive and mood disorders).

Contrastively to what was observed with men with DM1 (Gallais et al., 2022), there was no treatment effect of the training program on fatigue/sleepiness in women. However, in detail, we observed a tendency to decrease in the FDSS score between baseline and month 6 which may correspond to the significant decline observed in men between baseline and month 9. Anyhow, one may retain that the training program did not produce any adverse effects on experienced fatigue or daytime sleepiness, despite the great physical efforts put in by the participants.

Regarding depression and anxiety, not only the training program did not produce adverse events, but rather diminished the level of symptomatology in participants' mood, especially during the program. As stated previously (Gallais et al., 2022), this may be due to a secondary positive effect of the training program, where feeling stronger physically may reduce anxious preoccupations and depressive ruminations in participants. It is known that physical activity influences certain “biological and psychosocial processes also implicated in the pathophysiology of depression”, namely neuroplasticity, inflammation, oxidative stress, self-esteem, social support, or self-efficacy (Kandola et al. ; Knapen et al.). Similar positive effects of training (including resistance training) on anxious or depressive symptoms were observed in healthy older adults with baseline low daily activity levels (Pedersen et al., 2017), as well as in patients with cognitive impairments (Leng et al.).

If practicing physical activity may enhance mental health, it has been shown, even though scarcely, that ceasing activity may increase depressive symptoms (Morgan et al.). However, since no significant difference was observed in the present study between the end of the program and the following data points (months 6 and 9), it is highly interesting to state that ending the program did not have a significant depressive-provoking effect. Thus, while there is little evidence to guide the non-pharmacological management of apathy in any condition and even less in DM1, this 12-week lower limb supervised resistance training program represents a promising avenue to overcome lack of motivation and diminished levels of activities frequently observed in DM1.

Many self-reported outcomes assessed in this study suggest that this training program benefits participants. Firstly, the prevalence of pain reported was in concordance with a previous study in DM1 showing a frequency of pain up to 83% (Solbakken et al., 2021). However, the level of pain interference decreased significantly after the training program, meaning that the pain was less limiting the daily lives of the participants. Secondly, the acceptability of the training program by all participants certainly had a positive impact on the adherence rate, as Sekhon et al. have already shown (Sekhon et al., 2017). Lastly, participants reported many positive changes in their daily living, even though it was not reflected in the DM1-activ. The positive changes reported by the participants were both physical and neuropsychiatric. The neuropsychiatric changes could be induced by the physical activity, but also by the paired training and the supervision of the training session. As the present training program had several facilitators to ensure adherence to physical activity, it is remarkable that few participants decided to train by themselves outside the research setting after the end of the training program.

4.1 Strength and limitations

The main strengths of the study were the facilitators implemented to ensure a good attendance rate at the training sessions, such as a flexible schedule, calls and text message reminders to participants each Sunday, and paired and supervised training sessions. As these facilitators represented a good strength of the study, they also represented a limitation for replicability in the daily life of the population in DM1. Another strength is the assessment of muscle biopsy combined with strength, functional, neuropsychiatric symptoms, and self-reported outcomes, which give a complete portrait of DM1 and show the multisystemic impact of strength training in DM1. The number of participants also represents a limitation in this study along with the absence of a control group. Lastly, as participants with important health conditions leading to exercise restriction were excluded from this study, it remains unclear whether the intervention would be safe for those patients.

5. Conclusion & perspectives

This study provides additional findings to initiate the development of evidence-based guidelines for exercise prescriptions for people with DM1. In addition to gains observed in muscle function, a physical training program is a relevant therapeutic strategy to promote motivation, goal-directed activities, and mental health in this population. Also, the combination of the clinical and fundamental aspects could help to study the molecular mechanisms underlying the clinical improvements. Strength training is a beneficial therapeutic avenue for women with DM1 providing improvement to physical and neuropsychiatric impairments caused by the disease.

Acknowledgments

The authors of this research would like to express their gratitude to all the participants who generously devoted their time and showed commitment to successfully finishing the rigorous training program. We would like to thank Pr. Cynthia Gagnon and her team (*Groupe de recherche interdisciplinaire sur les maladies neuromusculaires*) for their kind support. Additionally, we wish to express our appreciation to Hélène Simard for her excellent work in recruiting all the study participants, and we are thankful to Pr. Jean Leblond for his kind contribution to the statistical analyses. We would also like to share our appreciation to Isabelle Cote for her generous help in the completion of article figures, to Dre Catherine Savard and Dre Myl  ne Perron for performing the muscle biopsies, and to the physical therapy students for their help in the supervision of the training sessions. We would like to thank the University of Quebec at Chicoutimi Sports Center for their access to the gym. Finally, we would like to acknowledge the McGill University Hospital Center and Pr. Catherine Laprise’s lab for sharing their equipment and lab spaces to perform the muscle biopsies analysis.

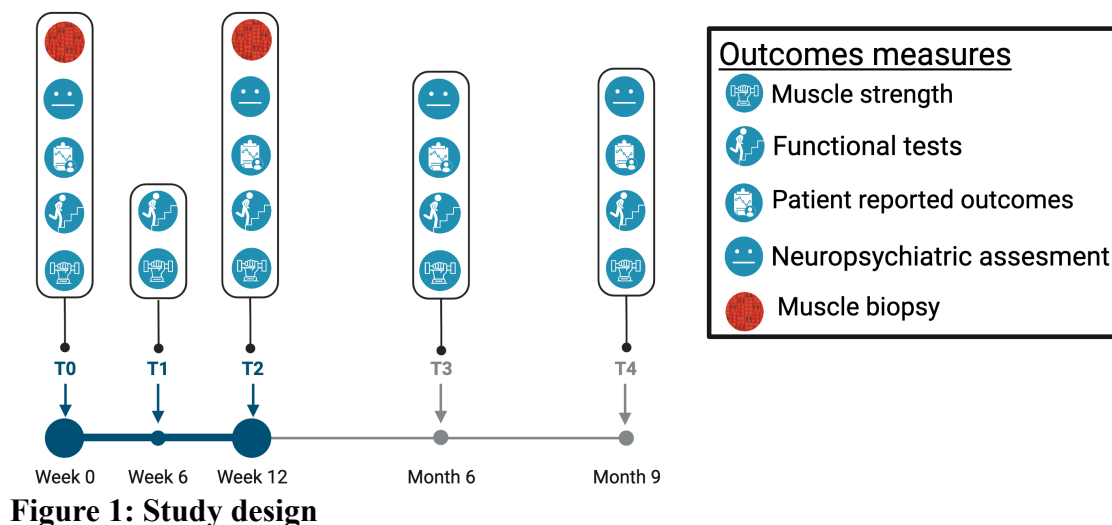
Fundings

This work was supported by the Rare Disease Foundation. Along with Master research awards from the *Fonds de Recherches du Québec* [FRQS-319008], *R  seau intersectoriel de recherche en santé de l’Université du Québec*, *CORAMH*, *R  seau provincial de recherche en adaptation-réadaptation*, Professional order of physiotherapy Quebec (OPPQ) to LGC. Also, with research award from Fonds de recherche du Québec-santé [FRQS-311186] to ED.

List of figures and tables

1. Figure 1: Study design

2. Figure 2: Violin plots showing the distribution of 1-Repetition maximum (1RM)
3. Figure 3: Violin plots of maximal isometric muscle strength (MIMS) of lower limb strength
4. Figure 4: Violin plots of functional tests
5. Figure 5: Violin plots of neuropsychiatric assessments
6. Figure 6: Violin plots of patient-reported outcomes
7. Figure 7: Violin plots of falls reported by participants in the last month
8. Figure 8: Comparison of muscle biopsy pre- and post-training
9. Table 1: Participants' characteristics
10. Table 2: Change between T2 and T0 compared to the standard error of measurement (SEM)
11. Table 3: Frequency and type of physical activity at follow-up
12. Table 4: Muscle biopsy analysis of proportion of fiber type and mean Minimal Feret's Diameter (MFD)



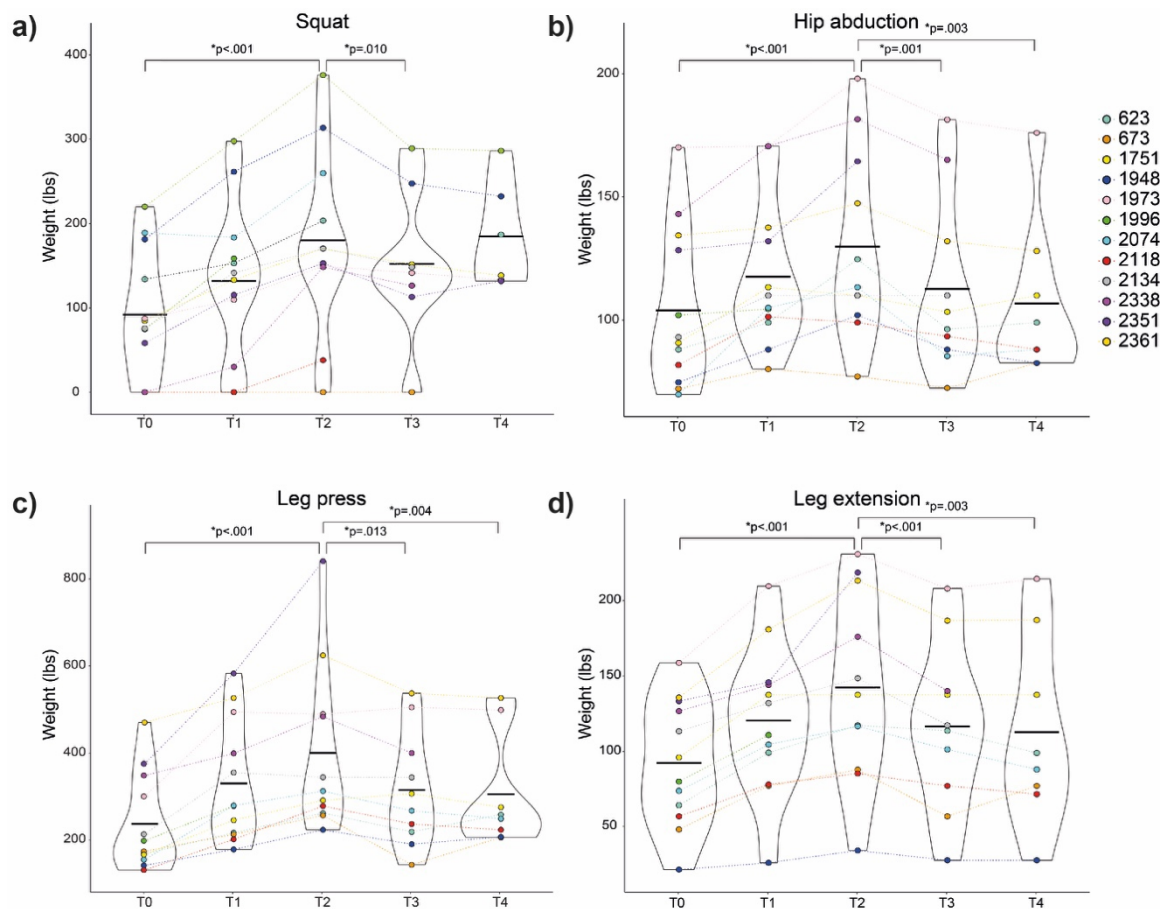


Figure 2: Violin plots showing the distribution of 1-Repetition maximum (1RM) of all exercises of the program as follows: a) squat, b) hip abduction, c) leg press, and d) leg extension. * mean statistically significant ($p < 0.05$).

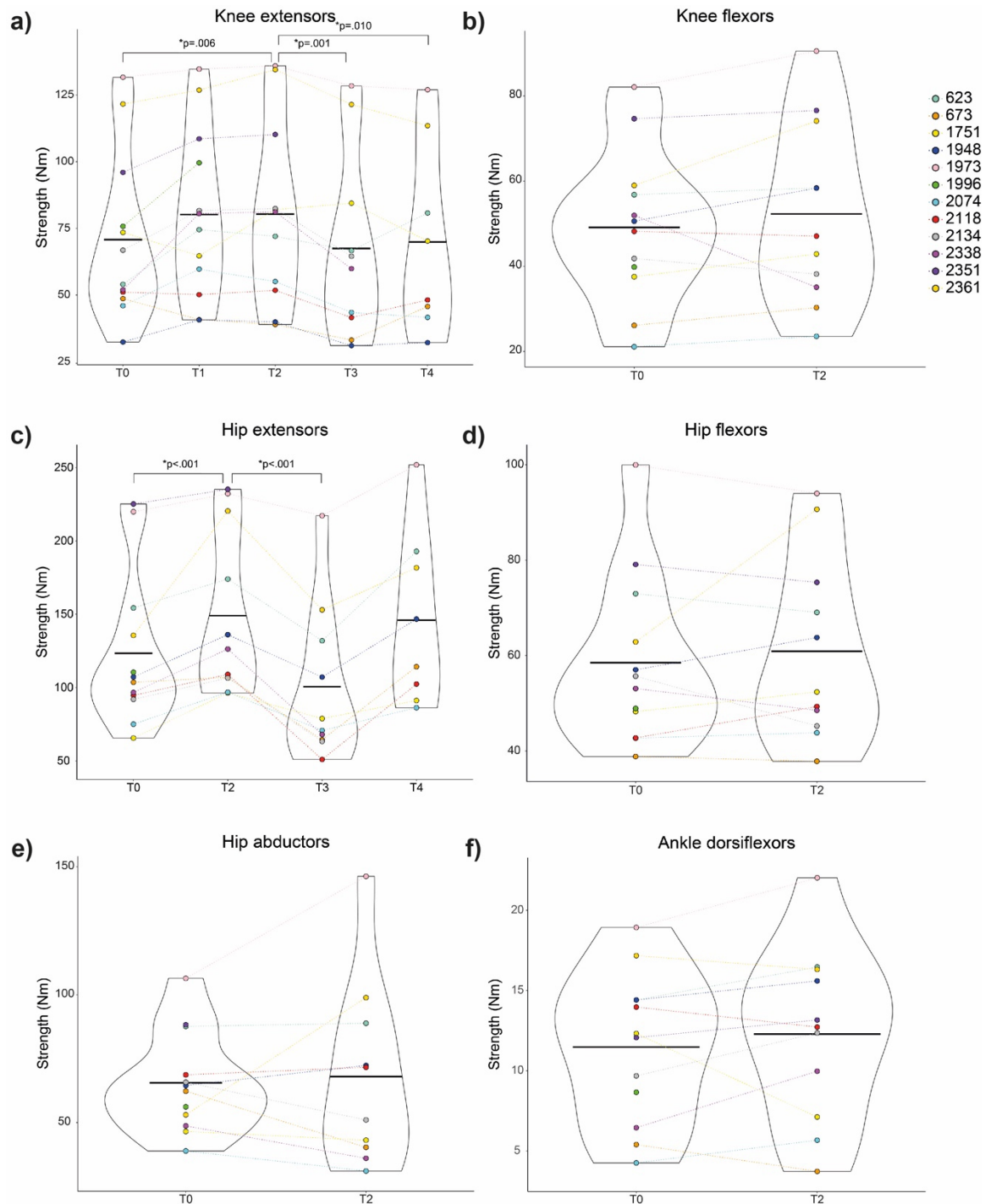


Figure 3: Violin plots of quantitative muscle testing (QMT) of lower limb strength. Violin plots showing the distribution of maximal isometric strength of lower limb muscle groups: a) hip abductors, b) hip extensors, c) hip flexors, d) knee extensors, e) knee flexors and f) ankle dorsiflexors. * mean statistically significant ($p<0.05$).

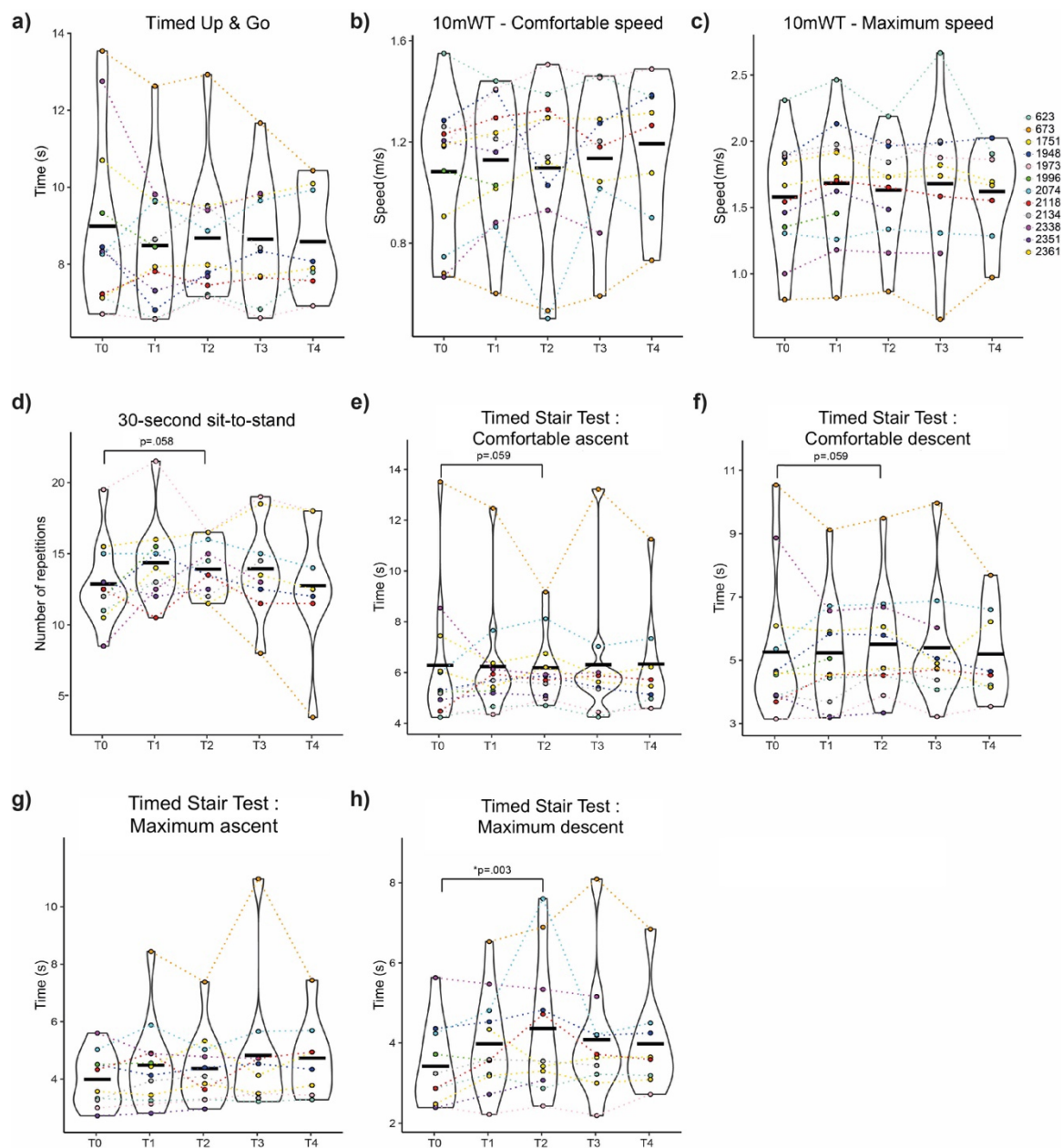


Figure 4: Violin plots of functional tests

Violin plots showing the distribution the functional tests a) Timed up and Go, b) 30-second sit-to-stand, c) 10m Walk Test at comfortable speed, d) 10m Walk Test at maximal speed, e) 10-step timed stair test – descend at comfortable speed, f) 10 timed Stair Test – descend at maximal speed, g) 10 timed Stair Test – ascent at comfortable speed, h) 10 timed Stair Test – ascent at maximal speed. * mean statistically significant ($p < 0.05$).

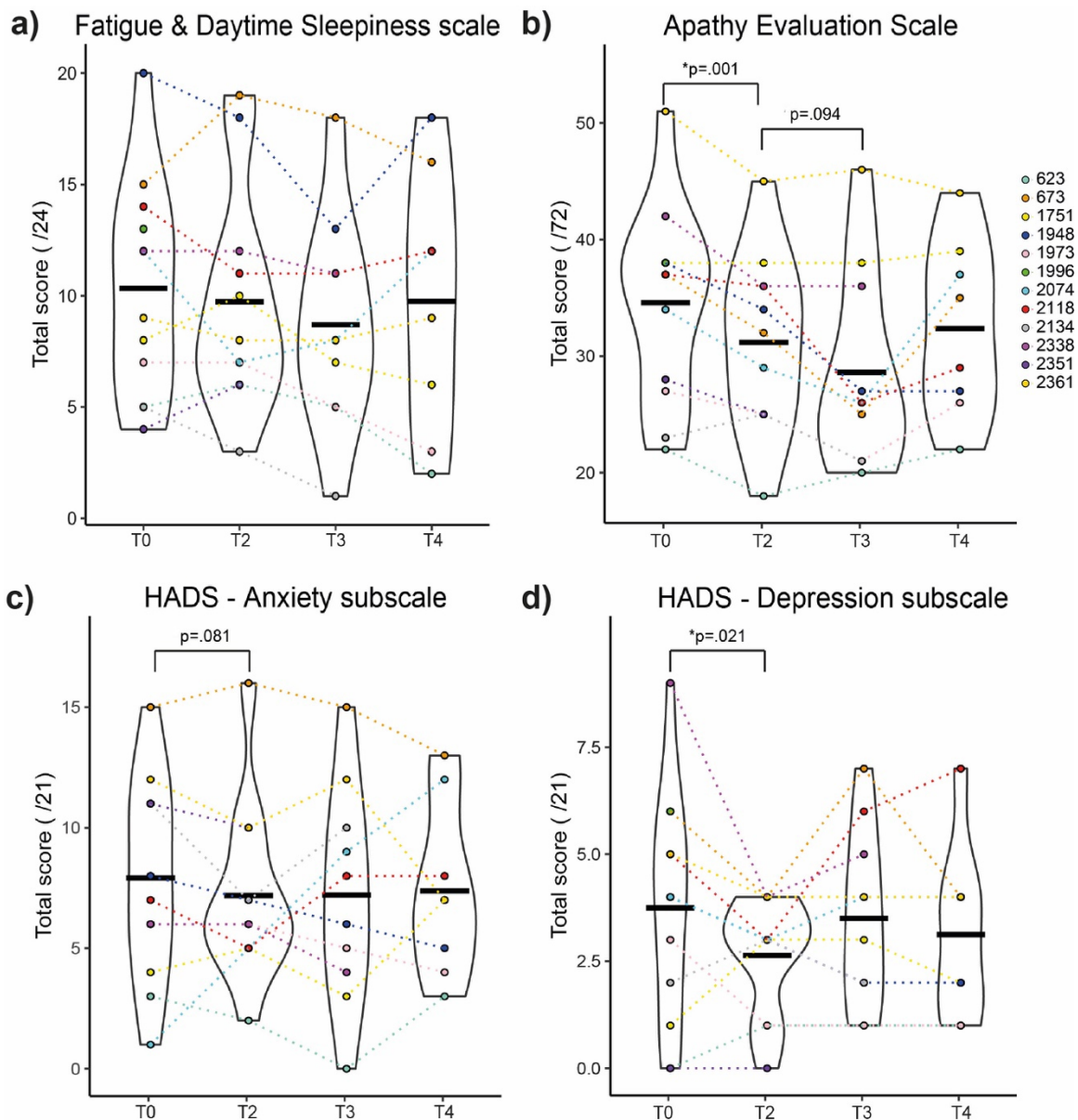


Figure 5: Violin plots of neuropsychiatric assessments

Violin plots showing the distribution of Neuropsychiatric assessments a) Fatigue and daytime sleepiness scale, b) Apathy evaluation scale, c) Hospital anxiety and depression subscale – anxiety subscale, d) hospital anxiety and depression scale – depression subscale. * mean statistically significant ($p < 0.05$).

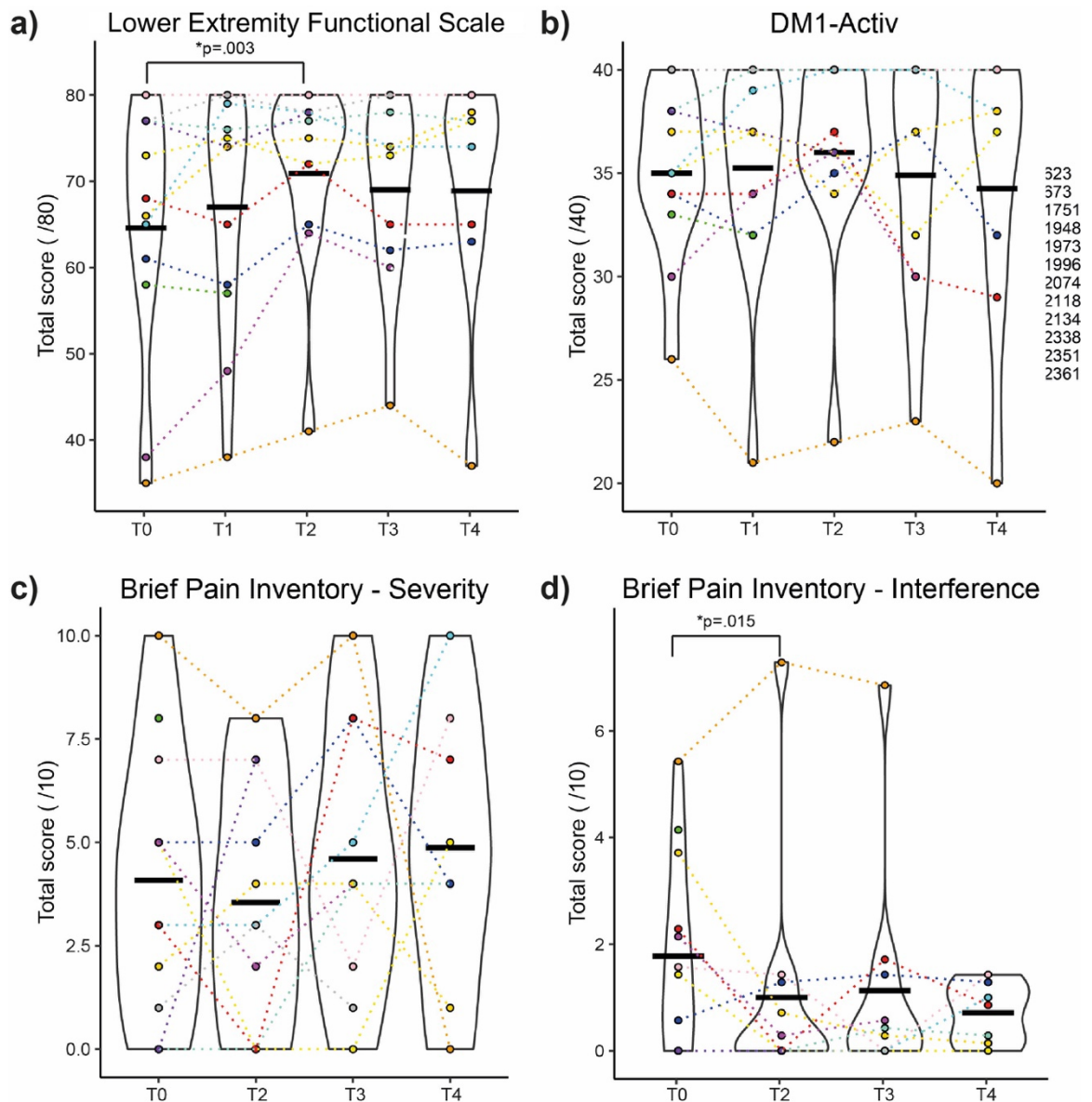


Figure 6: Violin plots of patient-reported outcomes
 Violin plots showing patient-reported outcomes a) Lower extremity functional scale, b) DM1-Activ, c) Brief pain inventory – Severity subscale, d) Brief pain inventory – Interference subscale. * mean statistically significant ($p < 0.05$).

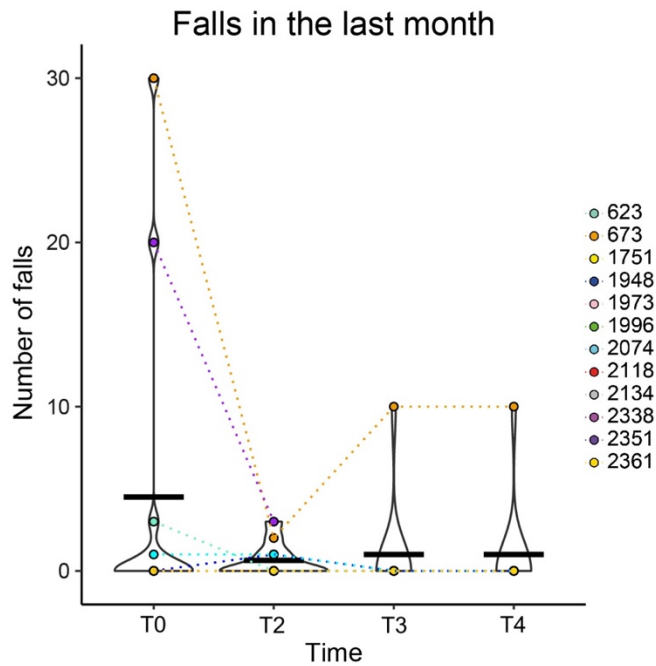


Figure 7: Violin plots of falls reported by participants in the last month

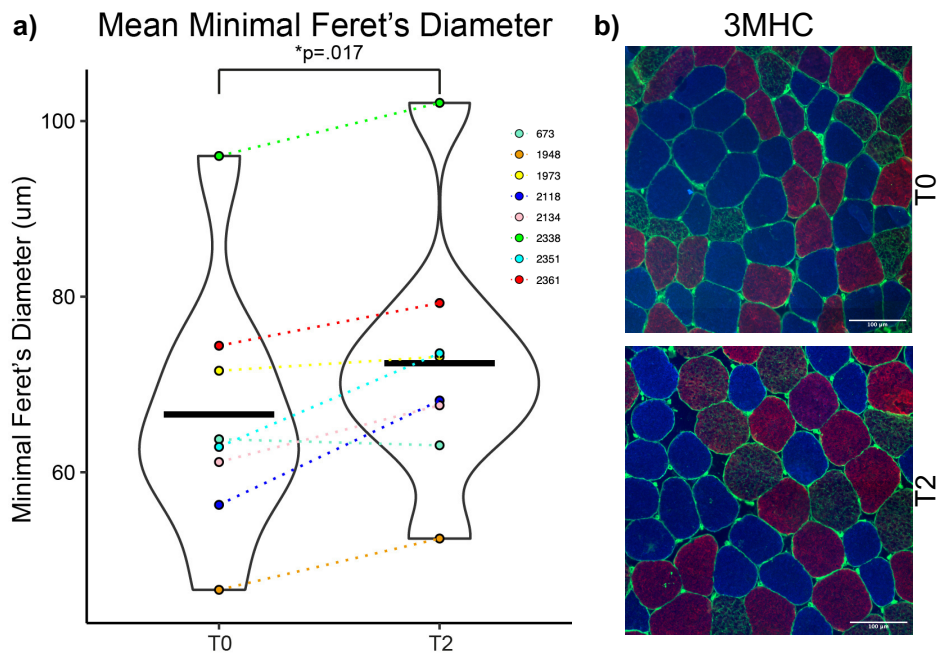


Figure 8: Comparison of muscle biopsy pre- and post-training

a) Comparison of Mean Minimal Feret's Diameter b) 3MHC staining comparison of one participant between T0 and T2.

Table 1: Participants' characteristics

ID	Age (years)	CTG n repeats	Phenotype	Training attendance rate (%)	T3 follow-up attendance	T4 follow-up attendance	Muscle biopsy done	Percentage of predicted strength at T0 (%)			
								Knee extensors	Knee flexors	Hip extensors	Hip flexors
623	55	230	Late	100.0	Yes	Yes	T0	55.48	117.92	120.01	112.78
673	52	509	Juvenile	100.0	Yes	Yes	T0, T2	55.91	60.59	95.17	66.93
1751	33	462	Juvenile	95.8	Yes	Yes	T0, T2	73.34	75.35	61.50	78.73
1948	33	832	Juvenile	95.8	Yes	Yes	T0, T2	37.84	117.35	124.99	107.22
1973	39	70	Late	95.8	Yes	Yes	T0, T2	104.60	132.29	144.22	129.39
1996	36	694	Juvenile	NA	No	No	T0	66.31	70.11	83.41	69.50
2074	30	891	Juvenile	100.0	Yes	Yes	T0	41.42	37.97	61.86	63.35
2118	52	466	Adult	95.8	Yes	Yes	T0, T2	70.04	133.96	109.37	86.20
2134	24	488	Juvenile	100.0	Yes	No	T0, T2	65.06	81.46	91.76	91.66
2338	38	432	Adult	100.0	Yes	No	T0, T2	58.54	113.65	67.54	80.10
2351	25	300	Juvenile	100.0	No	No	T0, T2	70.05	109.52	145.26	97.29
2361	30	324	Adult	100.0	Yes	Yes	T0, T2	88.38	86.53	84.13	76.34
Mean (SD)	37.3 (10.5)	490 (272)	-	98.5 (2.1)	-	-	-	65.58 (18.44)	94.73 (30.43)	99.10 (29.71)	88.29 (20.17)

SD: standard deviation. NA: not applicable.

Table 2 : Change between T2 and T0 compared to the standard error of measurement (SEM)

Δ (T2-T0)	Mean change of the cohort	SEM of the cohort
TUG (s)	-0.28	0.92
30sSTS (rep.)	3.5*	0.59
10mWT confo (m/s)	0.015	0.027
10mWT max (m/s)	0.032	0.042

*Improvement outside the SEM. Legend: Δ = Change between T2 and T0.

Table 3: Frequency and type of physical activity at follow-up

	T3			T4		
	Did physical activity in the last month	Frequency	Type of physical activity	Did physical activity in the last month	Frequency	Type of physical activity
623	Yes	Twice a week	Salsa dance	Yes	Twice a week	Lower limb strengthening*
673	Yes	Once per day	Sit to stand : 3 series of 10 repetitions) *	No	NA	NA
1751	No	NA	NA	Yes	Two of three times a week	Upper and lower limb strengthening*
1948	No	NA	NA	No	NA	NA
1973	Yes	Once to twice a week	General strengthening*	Yes	Fourth times a week	General strengthening*
2074	Yes	Twice a week	Walks (30min)	No	NA	NA
2118	No	NA	NA	No	NA	NA
2134	Yes	Twice a week	Hiking (2-3 hours)	NA	NA	NA
2338	No	NA	NA	NA	NA	NA
2361	No	NA	NA	No	NA	NA

*Included in the count. NA: not applicable.

Table 4 : Muscle biopsy analysis of proportion of fiber type and mean Minimal Feret's Diameter (MFD)

ID	Time	Proportions (%)		MFD (um)		
		Type I	Type II	Overall	Type I	Type II
673	T0	41.67	58.33	63.76	65.59	62.45
	T2	37.34	62.66	63.07	64.69	62.10
1948	T0	21.99	78.01	46.61	26.52	52.27
	T2	30.73	69.27	52.45	37.82	58.94
1973	T0	52.48	47.52	71.56	73.82	69.07
	T2	40.33	59.67	73.15	78.27	69.68

2118	T0	47.34	52.66	56.29	57.26	55.42
	T2	50.25	49.75	68.17	95.33	40.74
2134	T0	52.67	47.33	61.16	64.83	57.08
	T2	38.08	61.92	67.62	63.79	69.97
2338	T0	17.29	82.71	96.02	86.32	98.05
	T2	42.86	57.14	102.07	96.62	106.16
2351	T0	42.31	57.69	62.89	62.54	63.14
	T2	52.17	47.83	73.55	65.99	81.80
2361	T0	40.79	59.21	74.41	79.80	70.70
	T2	61.69	38.31	79.27	79.09	79.58
Mean (SD)	T0	39.57 (13.87)	60.43 (13.19)	66.59 (14.680)	64.58 (18.114)	66.02 (14.439)
	T2	44.18 (9.92)	55.82 (9.92)	72.42 (14.42)*	72.70 (19.13)*	71.12 (19.16)
p-values	-	NA	NA	p=0.017	p=0.093	p=0.208

*Statistically different from T0 ($p \leq 0.01$).

Supplemental material 1: Participants' raw clinical data

Test		Mean (SD)				
		T0 N=12	T1 N=12	T2 N=11	T3 N=10	T4 N=8
Muscle strength						
1RM (lbs)	Squat	92.19 (75.51)	132.06 (92.46)	180.30 (108.89)	152.27 (87.23)	184.92 (63.41)
	Plantar flexion	64.78 (65.02)	99.57 (80.75)	115.25 (92.50)	119.16 (76.56)	103.24 (67.01)
	Hip abduction	103.94 (32.35)	117.64 (29.40)	129.74 (37.97)	112.70 (35.82)	106.75 (32.06)
	Leg press	233.61 (109.75)	327.44 (139.05)	396.97 (191.32)	311.53 (131.64)	302.08 (130.09)
	Leg extension	92.29 (41.74)	120.43 (49.24)	142.38 (62.58)	116.57 (55.37)	112.75 (62.71)
MIMS (Nm)	Hip flexion	58.50 (17.82)	-	60.89 (19.22)	-	-
	Hip extension	123.32 (52.04)	-	149.02 (56.06)	100.52 (52.64)	145.86 (58.76)
	Hip abduction	65.57 (19.75)	-	67.95 (35.90)	-	-
	Knee flexion	49.15 (17.82)	-	52.29 (21.27)	-	-
	Knee extension	70.91 (30.71)	80.25 (31.39)	80.41 (34.01)	67.62 (34.21)	70.03 (34.63)
	Ankle dorsal flexion	11.48 (4.65)	-	12.28 (5.38)	-	-

% predict ed strengt h	Hip flexion	88.29 (20.17)	-	94.38 (18.47)	-	-
	Hip extension	99.10 (29.72)	-	121.46 (26.71)	81.06 (30.07)	117.42 (33.07)
	Knee flexion	94.73 (30.43)	-	102.89 (31.24)	-	-
	Knee extension	65.58 (18.44)	73.99 (18.61)	77.57 (19.62)	67.14 (23.89)	65.23 (22.71)
	Functional tests					
TUG (s)		8.99 (2.23)	8.49 (1.75)	8.68 (1.68)	8.65 (1.58)	8.59 (1.35)
30sSTS (Repetitions)		12.86 (2.93)	14.36 (2.89)	13.91 (1.92)	13.94 (3.40)	12.75 (4.54)
10mW T (m/s)	Comfortable speed	1.08 (0.27)	1.13 (0.26)	1.14 (0.27)	1.14 (0.27)	1.19 (0.26)
	Maximal speed	1.58 (0.42)	1.68 (0.45)	1.63 (0.39)	1.68 (0.55)	1.62 (0.35)
10tst (s)	Up - comfortable speed	6.28 (2.60)	6.24 (2.14)	6.19 (1.36)	6.31 (2.55)	6.34 (2.16)
	Down - comfortable speed	5.26 (2.25)	5.24 (1.71)	5.51 (1.72)	5.40 (1.89)	5.20 (1.45)
	Up - maximal speed	3.99 (0.95)	4.48 (1.53)	4.37 (1.26)	4.83 (2.29)	4.73 (1.37)
	Down - maximal speed	3.42 (1.06)	3.98 (1.22)	4.36 (1.69)	4.09 (1.62)	3.98 (1.30)
Neuropsychiatric assessment						
AES	Subscale behavior (/18)	1.83 (0.56)	-	1.67 (0.55)	1.32 (0.32)	1.45 (0.38)
	Subscale cognition (/18)	1.95 (0.52)	-	1.68 (0.38)	1.68 (0.52)	1.94 (0.44)
	Subscale emotion (/18)	2.04 (0.78)	-	1.91 (0.83)	1.85 (0.94)	2.06 (1.02)
	Subscale other (/18)	1.92 (0.65)	-	1.85 (0.67)	1.63 (0.55)	1.83 (0.56)
	Total (/72)	34.58 (8.34)	-	31.18 (7.65)	28.60 (8.59)	32.38 (7.52)
FDSS (/24)		10.33 (4.83)	-	9.73 (5.02)	8.70 (4.79)	9.75 (5.83)
HADS	Subscale anxiety (/21)	7.92 (4.17)	-	7.18 (3.71)	7.20 (4.49)	7.38 (3.58)
	Subscale depression (/21)	3.75 (2.70)	-	2.64 (1.36)	3.50 (2.07)	3.13 (3.58)
Self-report questionnaires						
Weekly falls (number)		1.00 (2.34)	-	0.00 (0.00)	0.40 (1.26)	0.38 (1.06)
Monthly falls (number)		4.50 (9.85)	-	0.64 (1.03)	1.00 (3.16)	1.00 (3.16)

LEFS (/80)		64.58 (14.84)	67.00 (13.86)	70.91 (11.26)	69.00 (11.35)	68.88 (14.30)
DM1-activ (/40)		35.00 (4.09)	35.25 (5.38)	36.00 (5.16)	34.90 (5.88)	34.25 (6.94)
BPI	Intensity pain (/10)	4.08 (3.18)	-	3.55 (2.95)	4.60 (3.24)	4.88 (3.40)
	Interference score (/10)	1.77 (1.84)	-	1.00 (2.15)	1.13 (2.10)	0.71 (0.57)

Appendix 1: List of health conditions leading to exercise restriction

System	Health conditions
Ophthalmic	- Recent ocular surgery - Glaucoma
Respiratory	- Chronic respiratory disease - o Severe or uncontrolled asthma - o COPD - o Pulmonary fibrosis or interstitial diseases - o Pulmonary hypertension
Cardiac	- Severe cardiac impairments - o Implanted defibrillator - o Diminished cardiac function (Ventricular ejection fraction $\leq 70\%$) - o Severe cardiac arrhythmias (PR>240 msec, QRS ≥ 120 msec, AV block of 2nd or 3rd degree, atrial fibrillation or flutter) - o 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 - o Severe walking impairments - o ADL/HLA dependence - Musculoskeletal injury - o Knee instability (Ligament or tendon rupture, history of patellar dislocation) - o Severe osteoarthritis to lower limbs - o History of recent bone fractures to the lower limbs - o Peripheral nerve/nerve root/ nerve plexus injury to the lower limbs - o Meniscus tears - o 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 with active relapse period ..) - 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.

References

- [1] Theadom A, Rodrigues M, Roxburgh R, Balalla S, Higgins C, Bhattacharjee R, et al. Prevalence of muscular dystrophies: a systematic literature review. *Neuroepidemiology* 2014;43:259-68.
- [2] Mathieu J, Prevost C. Epidemiological surveillance of myotonic dystrophy type 1: a 25-year population-based study. *Neuromuscul Disord* 2012;22:974-9.
- [3] Bird TD. Myotonic Dystrophy Type 1. In: Adam M P, et al ed. *GeneReviews*((R)). Seattle (WA), 1993.
- [4] Lee JE, Cooper TA. Pathogenic mechanisms of myotonic dystrophy. *Biochem Soc Trans* 2009;37:1281-6.
- [5] Dogan C, De Antonio M, Hamroun D, Varet H, Fabbro M, Rougier F, et al. Gender as a Modifying Factor Influencing Myotonic Dystrophy Type 1 Phenotype Severity and Mortality: A Nationwide Multiple Databases Cross-Sectional Observational Study. *PloS one* 2016;11:e0148264.
- [6] Solbakken G, Løseth S, Froholdt A, Eikeland TD, Nærland T, Frich JC, et al. Pain in adult myotonic dystrophy type 1: relation to function and gender. *BMC Neurology* 2021;21:101.
- [7] Gagnon C, Petitclerc E, Kierkegaard M, Mathieu J, Duchesne E, Hebert LJ. A 9-year follow-up study of quantitative muscle strength changes in myotonic dystrophy type 1. *J Neurol* 2018;265:1698-1705.

- [8] Mateos-Aierdi AJ, Goicoechea M, Aiastui A, Fernandez-Torron R, Garcia-Puga M, Matheu A, et al. Muscle wasting in myotonic dystrophies: a model of premature aging. *Front Aging Neurosci* 2015;7:125.
- [9] Gagnon C, Mathieu J, Jean S, Laberge L, Perron M, Veillette S, et al. Predictors of disrupted social participation in myotonic dystrophy type 1. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:1246-55.
- [10] Petitclerc E, Hébert LJ, Mathieu J, Desrosiers J, Gagnon C. Relationships between Lower Limb Muscle Strength Impairments and Physical Limitations in DM1. 2018.
- [11] Gallais B, Montreuil M, Gargiulo M, Eymard B, Gagnon C, Laberge L. Prevalence and correlates of apathy in myotonic dystrophy type 1. *BMC Neurol* 2015;15:148.
- [12] van der Velden BG, Okkersen K, Kessels RP, Groenewoud J, van Engelen B, Knoop H, et al. Affective symptoms and apathy in myotonic dystrophy type 1 a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2019;250:260-269.
- [13] Heatwole C, Bode R, Johnson N, Quinn C, Martens W, McDermott MP, et al. Patient-reported impact of symptoms in myotonic dystrophy type 1 (PRISM-1). *Neurology* 2012;79:348-57.
- [14] Roussel MP, Hebert LJ, Duchesne E. Strength-training effectively alleviates skeletal muscle impairments in myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord* 2020;30:283-293.
- [15] Gallais B, Roussel MP, Laberge L, Hebert LJ, Duchesne E. Impact of a 12-week Strength Training Program on Fatigue, Daytime Sleepiness, and Apathy in Men with Myotonic Dystrophy Type 1. *J Neuromuscul Dis* 2022;9:629-639.
- [16] Davey EE, Legare C, Planco L, Shaughnessy S, Lennon CD, Roussel MP, et al. Individual transcriptomic response to strength training for myotonic dystrophy type 1 patients. *JCI Insight* 2023.
- [17] Aoussim A, Legare C, Roussel MP, Madore AM, Morissette MC, Laprise C, et al. Towards the Identification of Biomarkers for Muscle Function Improvement in Myotonic Dystrophy Type 1. *J Neuromuscul Dis* 2023.
- [18] Di Leo V, Lawless C, Roussel MP, Gomes TB, Gorman GS, Russell OM, et al. Resistance Exercise Training Rescues Mitochondrial Dysfunction in Skeletal Muscle of Patients with Myotonic Dystrophy Type 1. *J Neuromuscul Dis* 2023.
- [19] Mikhail AI, Nagy PL, Manta K, Rouse N, Manta A, Ng SY, et al. Aerobic exercise elicits clinical adaptations in myotonic dystrophy type 1 patients independently of pathophysiological changes. *J Clin Invest* 2022;132.
- [20] Da Boit M, Sibson R, Meakin JR, Aspden RM, Thies F, Mangoni AA, et al. Sex differences in the response to resistance exercise training in older people. *Physiol Rep* 2016;4.
- [21] Wood TM, Maddalozzo GF, Harter RA. Accuracy of Seven Equations for Predicting 1-RM Performance of Apparently Healthy, Sedentary Older Adults. *Measurement in Physical Education and Exercise Science* 2002;6:67-94.
- [22] Roussel MP, Hebert LJ, Duchesne E. 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* 2019;6:233-240.
- [23] Gallais B, Gagnon C, Cote I, Forgues G, Laberge L. Reliability of the Apathy Evaluation Scale in Myotonic Dystrophy Type 1. *J Neuromuscul Dis* 2018;5:39-46.

- [24] Knak KL, Sheikh AM, Andersen H, Witting N, Vissing J. Intrarater reliability and validity of outcome measures in myotonic dystrophy type 1. *Neurology* 2020;94:e2508-e2520.
- [25] Hébert LJ, Évaluation de la force musculaire et dynamomètres manuels : concepts de base et applications pratiques. 4e édition ed. 2019, [Sainte-Foy, Québec]: Luc J. Hébert. 292.
- [26] Morin M, Hebert LJ, Perron M, Petitclerc E, Lake SR, Duchesne E. Psychometric properties of a standardized protocol of muscle strength assessment by hand-held dynamometry in healthy adults: a reliability study. *BMC Musculoskelet Disord* 2023;24:294.
- [27] Jimenez-Moreno AC, Nikolenko N, Kierkegaard M, Blain AP, Newman J, Massey C, et al. Analysis of the functional capacity outcome measures for myotonic dystrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;6:1487-1497.
- [28] Nightingale EJ, Pourkazemi F, Hiller CE. Systematic review of timed stair tests. *J Rehabil Res Dev* 2014;51:335-50.
- [29] Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:142-8.
- [30] Hammarén E, Ohlsson JA, Lindberg C, Kjellby-Wendt G. Reliability of static and dynamic balance tests in subjects with myotonic dystrophy type 1. *Advances in Physiotherapy* 2012;14:48-54.
- [31] Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res* 1991;38:143-62.
- [32] Minier L, Lignier B, Bouvet C, Gallais B, Camart N. A Review of Psychopathology Features, Personality, and Coping in Myotonic Dystrophy Type 1. *J Neuromuscul Dis* 2018;5:279-294.
- [33] Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-70.
- [34] Hermans MC, Merkies IS, Laberge L, Blom EW, Tennant A, Faber CG. Fatigue and daytime sleepiness scale in myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve* 2013;47:89-95.
- [35] Gallais B, Gagnon C, Forgues G, Cote I, Laberge L. Further evidence for the reliability and validity of the Fatigue and Daytime Sleepiness Scale. *J Neurol Sci* 2017;375:23-26.
- [36] Hermans MC, Faber CG, De Baets MH, de Die-Smulders CE, Merkies IS. Rasch-built myotonic dystrophy type 1 activity and participation scale (DM1-Activ). *Neuromuscul Disord* 2010;20:310-8.
- [37] de Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett* 2008;582:97-105.
- [38] Binkley JM, Stratford PW, Lott SA, Riddle DL. The Lower Extremity Functional Scale (LEFS): scale development, measurement properties, and clinical application. North American Orthopaedic Rehabilitation Research Network. *Phys Ther* 1999;79:371-83.
- [39] Tan G, Jensen MP, Thornby JI, Shanti BF. Validation of the Brief Pain Inventory for chronic nonmalignant pain. *J Pain* 2004;5:133-7.
- [40] Sekhon M, Cartwright M, Francis JJ. Acceptability of healthcare interventions: an overview of reviews and development of a theoretical framework. *BMC Health Serv Res* 2017;17:88.

- [41] St-Jean-Pelletier F, Pion CH, Leduc-Gaudet JP, Sgarlato N, Zovile I, Barbat-Artigas S, et al. The impact of ageing, physical activity, and pre-frailty on skeletal muscle phenotype, mitochondrial content, and intramyocellular lipids in men. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;8:213-228.
- [42] Chapter 4 - Histological and Histochemical changes. In: Dubowitz V, Sewry, C A, Oldfors, A ed. *Muscle Biopsy: A Practical Approach* (Fourth Edition). Oxford: W.B. Saunders, 2013: 55-94.
- [43] Hogrel JY, Payan CA, Ollivier G, Tanant V, Attarian S, Couillandre A, et al. Development of a French isometric strength normative database for adults using quantitative muscle testing. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88:1289-97.
- [44] Buschert VC, Friesse U, Teipel SJ, Schneider P, Merensky W, Rujescu D, et al. Effects of a newly developed cognitive intervention in amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: a pilot study. *J Alzheimers Dis* 2011;25:679-94.
- [45] Hides JA, Franettovich Smith MM, Mendis MD, Smith NA, Cooper AJ, Treleaven J, et al. A prospective investigation of changes in the sensorimotor system following sports concussion. An exploratory study. *Musculoskelet Sci Pract* 2017;29:7-19.
- [46] Bae JH, Ku B, Jeon YJ, Kim H, Kim J, Lee H, et al. Radial Pulse and Electrocardiography Modulation by Mild Thermal Stresses Applied to Feet: An Exploratory Study with Randomized, Crossover Design. *Chin J Integr Med* 2020;26:299-306.
- [47] Halcomb EJ, Davidson PM. Is verbatim transcription of interview data always necessary? *Appl Nurs Res* 2006;19:38-42.
- [48] Pascual-Gilabert M, Artero R, López-Castel A. The myotonic dystrophy type 1 drug development pipeline: 2022 edition. *Drug Discovery Today* 2023;28:103489.
- [49] Hu N, Kim E, Antoury L, Li J, Gonzalez-Perez P, Rutkove SB, et al. Antisense oligonucleotide and adjuvant exercise therapy reverse fatigue in old mice with myotonic dystrophy. *Mol Ther Nucleic Acids* 2021;23:393-405.
- [50] Roussel MP, Morin M, Gagnon C, Duchesne E. 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* 2019;20:101.
- [51] Fragala MS, Cadore EL, Dorgo S, Izquierdo M, Kraemer WJ, Peterson MD, et al. Resistance Training for Older Adults: Position Statement From the National Strength and Conditioning Association. *J Strength Cond Res* 2019;33:2019-2052.
- [52] Straight CR, Fedewa MV, Toth MJ, Miller MS. Improvements in skeletal muscle fiber size with resistance training are age-dependent in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Appl Physiol* (1985) 2020;129:392-403.
- [53] Lessard I, Gaboury S, Gagnon C, Bouchard K, Chapron K, Lavoie M, et al. Effects and Acceptability of an Individualized Home-Based 10-Week Training Program in Adults with Myotonic Dystrophy Type 1. *J Neuromuscul Dis* 2021;8:137-149.
- [54] Furlanetto KC, Correia NS, Mesquita R, Morita AA, do Amaral DP, Mont'Alverne DGB, et al. Reference Values for 7 Different Protocols of Simple Functional Tests: A Multicenter Study. *Arch Phys Med Rehabil* 2022;103:20-28 e5.
- [55] Shumway-Cook A, Brauer S, Woollacott M. Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults using the Timed Up & Go Test. *Phys Ther* 2000;80:896-903.

- [56] Marin RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991;3:243-54.
- [57] Kouloutbani K, Karteroliotis K, Politis A. [The effect of physical activity on dementia]. *Psychiatriki* 2019;30:142-155.
- [58] Sampaio A, Marques-Aleixo I, Seabra A, Mota J, Carvalho J. Physical exercise for individuals with dementia: potential benefits perceived by formal caregivers. *BMC Geriatr* 2021;21:6.
- [59] Kandola A, Ashdown-Franks G, Hendrikse J, Sabiston CM, Stubbs B. Physical activity and depression: Towards understanding the antidepressant mechanisms of physical activity.
- [60] Knapen J, Van de Vliet P Fau - Van Coppenolle H, Van Coppenolle H Fau - David A, David A Fau - Peuskens J, Peuskens J Fau - Pieters G, Pieters G Fau - Knapen K, et al. Comparison of changes in physical self-concept, global self-esteem, depression and anxiety following two different psychomotor therapy programs in nonpsychotic psychiatric inpatients.
- [61] Pedersen MT, Vorup J, Nistrup A, Wikman JM, Alstrom JM, Melcher PS, et al. Effect of team sports and resistance training on physical function, quality of life, and motivation in older adults. *Scand J Med Sci Sports* 2017;27:852-864.
- [62] Leng M, Liang B, Zhou H, Zhang P, Hu M, Li G, et al. Effects of Physical Exercise on Depressive Symptoms in Patients With Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis.
- [63] Morgan JA, Olagunju AT, Corrigan F, Baune BT. Does ceasing exercise induce depressive symptoms? A systematic review of experimental trials including immunological and neurogenic markers.

DISCUSSION

L'objectif de ce mémoire était d'évaluer les effets à court et moyen terme d'un programme d'entraînement en force supervisé des membres inférieurs de 12 semaines chez les femmes atteintes de la DM1 sur : la force des membres inférieurs, la fonction physique, la santé neuropsychiatrique et la grosseur de fibres musculaires. Cet objectif a été atteint et a fait l'objet d'une publication dans le journal *Neuromuscular Disorders*, laquelle permettra de bonifier les données probantes disponibles dans la littérature scientifique.

Les déficiences multisystémiques et progressives vécues par les personnes atteintes de DM1 sont importantes et mènent à une limitation de leurs activités et de leur participation sociale. La cohorte de femmes atteintes de DM1 entraînées dans le cadre de ce projet de maîtrise ne fait pas exception à cette règle en présentant plusieurs déficiences physiques. D'abord, le pourcentage de force prédite, calculé pour différents groupes musculaires des membres inférieurs en tenant compte de l'âge, du sexe et de la grandeur des participantes, était largement sous les valeurs attendues pour les muscles extenseurs du genou (65%). Les forces prédites des muscles fléchisseurs du genou et extenseurs de la hanche avoisinaient quant à elles les valeurs attendues. Ceci confirme la pertinence du programme d'entraînement choisi, lequel ciblait majoritairement les muscles des extenseurs du genou ainsi que le choix du muscle vaste latéral pour prélever les biopsies musculaires pré- et post-entraînement. Pour ce qui est des capacités fonctionnelles des participantes incluses dans l'étude, elles ont été évaluées par les tests du TUG, du 30sSTS, de la vitesse de marche à vitesse confortable et maximale et de la vitesse de montée et de descente des escaliers à vitesse confortable et maximale. La diminution des performances à ces tests par les participantes traduit certaines limitations fonctionnelles. En effet, la performance moyenne du groupe au TUG est

comparable à celle de femmes âgées entre 50 à 59 ans (Furlanetto et al., 2022), alors que la moyenne d'âge des femmes entraînées est de 37 ans avec 3 participantes étant plus âgées que 50 ans. Par contre, le temps moyen du groupe au TUG n'excède pas la valeur de référence associée à un haut risque de chute (fixé $\geq$ à 13,5 sec) (Barry et al., 2014). Une diminution des capacités fonctionnelles a également été observée au test du 30sSTS, où la performance moyenne du groupe équivaut aux valeurs normales des femmes situées dans la tranche d'âge de 60 à 64 ans (Rikli & Jones, 2013), ce qui reflète la faiblesse mesurée au niveau des muscles des membres inférieurs. Pour ce qui est de la vitesse de marche confortable moyenne de la cohorte, la valeur se situe en dessous de la normale pour leur moyenne d'âge, mais elle reste tout de même au-dessus des valeurs sécuritaires pour traverser une intersection (Furlanetto et al., 2022; Transportation, 2016). Quant à la vitesse de marche maximale, la performance moyenne du groupe équivaut à celle attendue pour cette moyenne d'âge (Furlanetto et al., 2022). À première vue, ce résultat nous apparaît surprenant, étant donné que la majorité des résultats obtenus pour les tests fonctionnels et valeurs de forces sont en dessous des valeurs normales. Cependant, une étude récente a évalué l'influence de la force des membres inférieurs sur les paramètres spatio-temporels de la marche chez les hommes et les femmes âgés. Il s'est avéré que, spécifiquement chez les femmes, la force maximale de tous les groupes musculaires des membres inférieurs (fléchisseurs/extenseurs de la hanche, fléchisseurs/extenseurs du genou, fléchisseurs plantaires de la cheville) sont corrélés à la vitesse de marche, excepté les muscles fléchisseurs dorsaux de la cheville (Stotz et al., 2023). En DM1, il est fréquemment rapporté que la force des muscles fléchisseurs dorsaux de la cheville est affaiblie. En effet, la moyenne de notre groupe de femme ($11,48 \pm 4,65$ Nm) est très en dessous des valeurs rapportées de celles des femmes âgées entre 70 et 79 ans ($21,5 \pm 2,9$ Nm), avec un protocole d'évaluation similaire (Danneskiold-Samsoe et al., 2009).

Néanmoins, cette faiblesse marquée dans notre population pourrait ne pas affecter la vitesse de marche maximale, en raison du manque de corrélation entre la force des fléchisseurs dorsaux de la cheville chez la population féminine âgée et la vitesse de marche (Danneskiold-Samsoe et al., 2009). Un autre facteur explicatif de cet écart dans la représentation des vitesses de marches pourrait être dû au fait que la vitesse moyenne de marche maximale présente un écart-type deux fois plus grand que celle de la vitesse de marche confortable, expliquant une grande variabilité dans notre cohorte. Par ailleurs, seulement quatre participantes ont rapporté des chutes mensuelles lors de l'évaluation initiale, ce qui peut encore refléter l'hétérogénéité des capacités fonctionnelles de la cohorte de femmes à l'étude. En ce qui concerne le test des escaliers, il faut noter que ce test présente plusieurs méthodes d'exécution différentes, ce qui rend difficile la comparaison avec d'autres études ou avec des valeurs normatives. Cependant, une revue systématique a recensé les études utilisant le test des escaliers, où la vitesse est rapportée en temps par marche (Nightingale et al., 2014). Ainsi, en y comparant les données obtenues par les participantes de notre étude, il est possible de remarquer que la vitesse de montée à vitesse confortable est comparable à celle des groupes d'âges de plus de 65 ans, tandis que la vitesse pour la descente est comparable à celle d'individus âgés de 50 à 65 ans (Nightingale et al., 2014). Une hypothèse pouvant expliquer ces résultats est qu'une force supérieure doit être déployée par les membres inférieurs pour monter les escaliers par rapport à la descente. La diminution de force musculaire des membres inférieurs pourrait donc se manifester davantage à la montée. Cependant, lorsque l'on compare les vitesses de montée et de descente des escaliers à vitesse maximale, les participantes de l'étude présentent des moyennes similaires à celles rapportées dans le groupe 18 à 49 ans, démontrant la disparité de notre cohorte (Nightingale et al., 2014). Il y a ainsi une différence importante dans la performance aux tests fonctionnels entre la vitesse

confortable et maximale. Une hypothèse pouvant expliquer ces disparités dans les tests fonctionnels à vitesse confortable et maximale est l'apathie vécue par les personnes atteintes de DM1, laquelle suggère que l'évaluation de la fonction à vitesse maximale pourrait être plus adéquate chez cette population. Il est à noter que la moyenne du groupe pour le score d'apathie ($34,58 \pm 8,34$) se situe juste au-dessus de la valeur de référence (soit >34) indiquant sa présence dans la cohorte de femmes entraînées (Lee et al., 2020). Il est d'ailleurs mentionné dans l'article de Nightingale et al. 2014 que lors de l'évaluation de la capacité fonctionnelle des jeunes personnes, il est préférable de faire les tests à capacités maximales dû aux effets plafonds. Autrement, notre cohorte comportait plus d'anxiété que de dépression, selon les scores rapportés au HADS. En effet, le score d'anxiété moyen ($7,92 \pm 4,17$) de notre cohorte est très près de la valeur limite identifiant la présence d'anxiété (>8) (Zigmond & Snaith, 1983). Ces résultats sont en adéquation avec la littérature qui rapporte la présence d'anxiété dans 15 à 30 % de la population atteinte de DM1 (Miller et al., 2020; van der Velden et al., 2019; Van Heugten et al., 2018).

À la lumière de la documentation de ces déficiences, la réalisation d'un programme de renforcement musculaire par les femmes atteintes de DM1 s'avérerait une stratégie intéressante et bénéfique pour freiner leur progression. Le programme d'entraînement suivi a significativement amélioré la force de 1-RM de tous les exercices à l'étude (*leg press*, squat, abduction des hanches, extension des genoux), la force isométrique maximale des muscles extenseurs du genou et extenseurs de la hanche, l'anxiété, l'apathie, l'autoperception de la fonction des membres inférieurs et l'interférence de la douleur. Cependant, bien que la flexion plantaire ait été entraînée et évaluée par la technique du 1-RM, le manque de fidélité dans la méthode d'exécution des participantes de cet exercice au

travers du programme d'exercice n'a pas permis de générer des données pouvant être analysées. De façon parallèle, il y a eu une tendance à l'amélioration de la force fonctionnelle des membres inférieurs au test de 30 secondes assis-debout ($p=0,058$). De plus, une augmentation significative de la taille des fibres musculaires lors de l'analyse de l'ensemble de fibres musculaires a été mesurée. L'analyse individuelle des fibres de type I et II, a démontré une hypertrophie des fibres de type I seulement. Ce résultat est majeur étant donné qu'il démontre, qu'en plus du gain clinique de force musculaire, le programme a eu comme effet de créer de l'hypertrophie musculaire. Cette augmentation d'éléments contractiles, pourrait possiblement aussi exercer une influence sur la douleur, par l'amélioration de la qualité musculaire générale (Solbakken et al., 2021). Ensuite, une autre portion importante de l'étude était d'évaluer s'il y avait maintien des gains induits par le programme d'entraînement après sa complétion. Pour ce faire, la majorité des variables à l'étude ont été réévaluées 3 mois et 6 mois après la fin du programme. Parmi celles-ci, la force de 1-RM des squats, la force au bilan musculaire quantifié des muscles extenseurs de la hanche, l'autoperception de la fonction des membres inférieurs, l'interférence de la douleur, le niveau d'apathie et le score d'anxiété ont été maintenus jusqu'à 6 mois après la fin du programme d'entraînement. Ces résultats sont en concordance avec la littérature chez les personnes saines. Selon une étude récente faite chez les hommes et femmes âgées, la force musculaire était maintenue seulement chez les individus qui avaient maintenu l'entraînement lors de la période de suivi, soit un an après la fin d'un programme d'entraînement en résistance, dont celui-ci avait duré un an (Gylling et al., 2020). Cela soutient d'autant plus les résultats obtenus en contexte de maladie à caractère progressive. Ainsi, nos résultats suggèrent que lors du suivi clinique de ces patientes, il serait pertinent de leur proposer deux blocs de thérapie de 12 semaines par année afin de limiter la progression des déficiences. Cette étude

permet ainsi de réfléchir à une organisation de soins basée sur les évidences dans une population pour laquelle peu de stratégies thérapeutiques existent. Ce régime, moins exigeant qu'un suivi de réadaptation sur de longues périodes, aurait le potentiel d'être mieux accepté et implantable par le réseau de la santé et/ou avec l'aide du réseau communautaire.

Un autre angle intéressant d'analyse des résultats de cette étude est l'ampleur de la diminution de la progression des déficiences physiques induite par ce programme en comparaison avec l'histoire naturelle de cette maladie. Dans une étude prospective observationnelle réalisée sur 3 ans, une diminution significative de la force maximale des muscles abducteurs de la hanche, extenseurs du genou et fléchisseurs dorsaux de la cheville a été mesurée (Roussel et al., 2021). L'analyse par sous-groupe basée sur le sexe a permis de mettre en lumière que seuls les muscles abducteurs de la hanche avaient subi une diminution significative (-21,5%; $p=0.007$) de leur force chez les femmes sur cette période, alors que les extenseurs du genou présentaient une tendance à la diminution (-10,4%; $p=0.083$). Les résultats obtenus dans l'étude présentés dans ce mémoire ont permis d'observer que sur une période de 9 mois, il n'y a eu aucune diminution de force maximale pour les muscles extenseurs du genou. De surcroît, les mesures de 1-RM prises pendant les 9 mois de l'étude (T0 à T4) démontrent que les valeurs à T4 sont toutes au-dessus des valeurs de T0 et T1. Ces données suggèrent que ce programme a permis de freiner la progression des déficiences musculaires des membres inférieurs.

Finalement, un dernier élément intéressant est la comparaison des résultats obtenus dans cette étude avec ceux obtenus lors de l'étude précédente de notre groupe de recherche effectuée chez une cohorte d'hommes (Gallais et al., 2022; Roussel et al., 2020). Cette

comparaison est donnée au Tableau 2. Il est possible de remarquer que les hommes semblent avoir obtenu davantage de bénéfices du programme d'entraînement au niveau de l'amélioration de leurs capacités fonctionnelles (30sSTS, 10mWT, TUG) ainsi que de leur niveau de la fatigue et de somnolence. Les femmes ont quant à elles semblé présenter plus de bénéfices sur la réduction du niveau d'anxiété. La différence entre les sexes par rapport à la réponse à l'entraînement peut être d'abord expliquée par le fait que les hommes atteints de DM1 présentent habituellement plus de déficiences musculaires que les femmes (Dogan et al., 2016), laissant place à un plus grand potentiel d'amélioration chez les hommes. De plus, la moyenne d'âge de la cohorte d'hommes (48 ± 11 ans) était plus vieille que celle des femmes (37 ± 10 ans), ce qui suggère que la cohorte de femmes pouvait présenter moins d'atteintes causées par la progression de la maladie. Cependant, il est attendu que la sévérité de la maladie était plus importante dans la cohorte de femmes avec une cohorte comportant $n=7$ phénotypes juvéniles, $n=3$ phénotypes adultes et $n=2$ phénotypes tardifs ainsi qu'une moyenne de 490 répétitions CTG. Tandis que la cohorte d'hommes comportait $n=2$ phénotypes juvéniles, $n=4$ phénotypes adultes et $n=5$ phénotypes tardifs ainsi qu'une moyenne de 293 répétitions CTG (Roussel et al., 2020). Comme mentionné précédemment, les tests fonctionnels réalisés à vitesse confortable présentaient probablement un effet plafond chez notre cohorte de femmes. Cet effet plafond limite donc la détection de changements pouvant être induits par l'entraînement chez la population de femmes. Dans un autre ordre d'idées, la comparaison des changements de la taille des fibres musculaires induits par l'entraînement suggère que les femmes ont davantage bénéficié de l'entraînement que les hommes. En effet, chez les hommes, seulement une sous-population avait présenté une amélioration significative de la taille de leurs fibres musculaires (Roussel et al., 2020).

Tableau 2: Comparaison des gains induit par le programme d’entraînement entre les hommes et les femmes.

Variables		Femme	Homme (Gallais et al., 2022; Roussel et al., 2020)
Bilan musculaire quantifié	Fléchisseurs de la hanche	-	NÉ
	Extenseur de la hanche	↑	NÉ
	Abducteurs de la hanche	-	NÉ
	Extenseurs du genou	↑	↑
	Fléchisseurs du genou	-	NÉ
	Fléchisseurs dorsaux de la cheville	-	NÉ
1-RM	Squat	↑	↑
	Extension des genoux	↑	↑
	Leg press	↑	↑
	Abduction des hanches	↑	↑
30sSTS		-	↑
TUG		-	↑
10mWT	Vitesse confortable	-	↑
	Vitesse maximale	-	↑
Test des escaliers	Montée – vitesse confortable	-	NÉ
	Descente – vitesse confortable	-	NÉ
	Montée – vitesse maximale	-	NÉ
	Descente – vitesse maximale	↑	NÉ
EFMI		↑	↑
BPI – Interférence de la douleur		↓	NÉ

Apathie		↓	-
FDSS		-	↓
HADS	Score anxiété	↓	-
	Score dépression	-	-
Diamètre du Féret minimal		↑	↑*

Légende : « ↑ » augmentation significative, « ↓ » diminution significative, « - » aucun changement significatif, « NÉ » non-évalué. ***Pour un sous-groupe, présentant un facteur d'hypertrophie normal au temps de mesure initial.**

L'étude ayant fait l'objet du mémoire actuel présente certaines limites. La principale réside dans le nombre restreint de participantes recrutées. Toutefois, il est important de noter que cette étude porte sur une maladie rare, ce qui restreint considérablement le bassin de population disponible. De plus, le protocole était exigeant pour les participantes, impliquant deux séances d'entraînement par semaine pendant 12 semaines intégrées à leur quotidien, ainsi que des prélèvements de biopsies musculaire.

Finalement, ce projet ouvre la voie à plusieurs perspectives futures. L'une d'entre elles consiste en une étude à plus grande échelle, selon un devis d'essai contrôlé randomisé visant à obtenir des preuves plus solides. En outre, la réalisation de biopsies musculaires offre un horizon prometteur à l'étude des mécanismes adaptatifs moléculaires à l'entraînement chez les personnes atteintes de DM1. En mettant en lumière cette possibilité, il serait pertinent d'examiner de près l'adaptation à l'entraînement. Par la suite, cette avenue pourrait être combinée aux approches pharmaceutiques en développement afin de potentialiser ces dernières. Finalement, il serait bénéfique de donner accès à cette approche de traitement

auprès des professionnels de la santé et auprès de la communauté atteinte de la maladie afin de réduire la progression des déficiences et d'améliorer leur qualité de vie.

CONCLUSION

Les recherches effectuées dans le cadre de ce mémoire ont mis en lumière les effets bénéfiques de l'entraînement musculaire chez les femmes atteintes de DM1. Ce type d'intervention a amélioré significativement la force musculaire des membres inférieurs, a réduit l'apathie et la dépression, a amélioré la perception de la fonction des membres inférieurs, a diminué l'impact de la douleur et a favorisé l'augmentation de la taille des fibres musculaires. Ainsi, le renforcement musculaire représente une stratégie thérapeutique prometteuse pour atténuer la progression de la maladie et améliorer la qualité de vie des personnes touchées par la DM1.

Ces nouvelles connaissances viennent compléter et élargir les résultats précédemment étudiés chez les hommes atteints de DM1, contribuant ainsi à approfondir nos notions dans le domaine de la réadaptation pour cette population spécifique. Cette avancée soutient également le développement de lignes directrices fondées sur des données probantes concernant la prescription d'exercices pour les individus atteints de DM1.

Finalement, par les aspects cliniques et fondamentaux, ce projet offre des perspectives d'avenir pour améliorer la compréhension des mécanismes moléculaires adaptatifs associés à l'entraînement chez les personnes atteintes de DM1.

BIBLIOGRAPHIE

- Aoussim, A., Legare, C., Roussel, M. P., Madore, A. M., Morissette, M. C., Laprise, C., & Duchesne, E. (2023). Towards the Identification of Biomarkers for Muscle Function Improvement in Myotonic Dystrophy Type 1. *J Neuromuscul Dis*.
<https://doi.org/10.3233/JND-221645>
- Bachasson, D., Moraux, A., Ollivier, G., Decostre, V., Ledoux, I., Gidaro, T., Servais, L., Behin, A., Stojkovic, T., Hébert, L. J., Puymirat, J., Eymard, B., Bassez, G., & Hogrel, J. Y. (2016). Relationship between muscle impairments, postural stability, and gait parameters assessed with lower-trunk accelerometry in myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord*, 26(7), 428-435.
<https://doi.org/10.1016/j.nmd.2016.05.009>
- Bae, J. H., Ku, B., Jeon, Y. J., Kim, H., Kim, J., Lee, H., Kim, J. Y., & Kim, J. U. (2020). Radial Pulse and Electrocardiography Modulation by Mild Thermal Stresses Applied to Feet: An Exploratory Study with Randomized, Crossover Design. *Chin J Integr Med*, 26(4), 299-306. <https://doi.org/10.1007/s11655-017-2972-0>
- Barry, E., Galvin, R., Keogh, C., Horgan, F., & Fahey, T. (2014). Is the Timed Up and Go test a useful predictor of risk of falls in community dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*, 14, 14.
<https://doi.org/10.1186/1471-2318-14-14>
- Binkley, J. M., Stratford, P. W., Lott, S. A., & Riddle, D. L. (1999). The Lower Extremity Functional Scale (LEFS): scale development, measurement properties, and clinical application. North American Orthopaedic Rehabilitation Research Network. *Phys Ther*, 79(4), 371-383. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10201543>
- Bird, T. D. (1993). Myotonic Dystrophy Type 1. Dans Adam, Mirzaa, Pagon, Wallace, Bean, Gripp, & Amemiya (Éds.), *GeneReviews((R))*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301344>
- Blaauw, B., & Reggiani, C. (2014). The role of satellite cells in muscle hypertrophy. *J Muscle Res Cell Motil*, 35(1), 3-10. <https://doi.org/10.1007/s10974-014-9376-y>
- Bogaard, J. M., van der Meche, F. G., Hendriks, I., & Ververs, C. (1992). Pulmonary function and resting breathing pattern in myotonic dystrophy. *Lung*, 170(3), 143-153. <https://doi.org/10.1007/BF00174317>
- Bray, N. W., Smart, R. R., Jakobi, J. M., & Jones, G. R. (2016). Exercise prescription to reverse frailty. *Appl Physiol Nutr Metab*, 41(10), 1112-1116.
<https://doi.org/10.1139/apnm-2016-0226>
- Brook, J. D., McCurrach, M. E., Harley, H. G., Buckler, A. J., Church, D., Aburatani, H., Hunter, K., Stanton, V. P., Thirion, J. P., Hudson, T., & et al. (1992). Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a

- transcript encoding a protein kinase family member. *Cell*, 68(4), 799-808. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(92\)90154-5](https://doi.org/10.1016/0092-8674(92)90154-5)
- Buschert, V. C., Friese, U., Teipel, S. J., Schneider, P., Merensky, W., Rujescu, D., Moller, H. J., Hampel, H., & Buerger, K. (2011). Effects of a newly developed cognitive intervention in amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: a pilot study. *J Alzheimers Dis*, 25(4), 679-694. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-100999>
- Charbonneau, H., Desjardins, B., Légaré, J., & Denis, H. (2000). The population of the St-Lawrence Valley, 1608-1760. *A Population History of North America*, 99-142.
- Chase, T. N. (2011). Apathy in neuropsychiatric disease: diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Neurotox Res*, 19(2), 266-278. <https://doi.org/10.1007/s12640-010-9196-9>
- Da Boit, M., Sibson, R., Meakin, J. R., Aspden, R. M., Thies, F., Mangoni, A. A., & Gray, S. R. (2016). Sex differences in the response to resistance exercise training in older people. *Physiol Rep*, 4(12). <https://doi.org/10.14814/phy2.12834>
- Danneskiold-Samsoe, B., Bartels, E. M., Bulow, P. M., Lund, H., Stockmarr, A., Holm, C. C., Watjen, I., Appleyard, M., & Bliddal, H. (2009). Isokinetic and isometric muscle strength in a healthy population with special reference to age and gender. *Acta Physiol (Oxf)*, 197 Suppl 673, 1-68. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2009.02022.x>
- Davey, E. E., Legare, C., Planco, L., Shaughnessy, S., Lennon, C. D., Roussel, M. P., Shorrock, H. K., Hung, M., Cleary, J. D., Duchesne, E., & Berglund, J. A. (2023). Individual transcriptomic response to strength training for myotonic dystrophy type 1 patients. *JCI Insight*. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.163856>
- Davis, B. M., McCurrach, M. E., Taneja, K. L., Singer, R. H., & Housman, D. E. (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(14), 7388-7393. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.14.7388>
- De Antonio, M., Dogan, C., Hamroun, D., Mati, M., Zerrouki, S., Eymard, B., Katsahian, S., Bassez, G., & French Myotonic Dystrophy Clinical, N. (2016). Unravelling the myotonic dystrophy type 1 clinical spectrum: A systematic registry-based study with implications for disease classification. *Rev Neurol (Paris)*, 172(10), 572-580. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2016.08.003>
- De Braekeleer, M. (1995). Geographic distribution of 18 autosomal recessive disorders in the French Canadian population of Saguenay-Lac-Saint-Jean, Quebec. *Ann Hum Biol*, 22(2), 111-122. <https://doi.org/10.1080/03014469500003772>

- De Die-Smulders, C. E., Howeler, C. J., Thijs, C., Mirandolle, J. F., Anten, H. B., Smeets, H. J., Chandler, K. E., & Geraedts, J. P. (1998). Age and causes of death in adult-onset myotonic dystrophy. *Brain*, 121 (Pt 8), 1557-1563. <https://doi.org/10.1093/brain/121.8.1557>
- de Luca, C., & Olefsky, J. M. (2008). Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett*, 582(1), 97-105. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.11.057>
- De Temmerman, N., Sermon, K., Seneca, S., De Rycke, M., Hilven, P., Lissens, W., Van Steirteghem, A., & Liebaers, I. (2004). Intergenerational instability of the expanded CTG repeat in the DMPK gene: studies in human gametes and preimplantation embryos. *Am J Hum Genet*, 75(2), 325-329. <https://doi.org/10.1086/422762>
- Di Leo, V., Lawless, C., Roussel, M. P., Gomes, T. B., Gorman, G. S., Russell, O. M., Tuppen, H. A. L., Duchesne, E., & Vincent, A. E. (2023). Resistance Exercise Training Rescues Mitochondrial Dysfunction in Skeletal Muscle of Patients with Myotonic Dystrophy Type 1. *J Neuromuscul Dis*. <https://doi.org/10.3233/JND-230099>
- Dogan, C., De Antonio, M., Hamroun, D., Varet, H., Fabbro, M., Rougier, F., Amarof, K., Arne Bes, M.-C., Bedat-Millet, A.-L., Behin, A., Bellance, R., Bouhour, F., Boutte, C., Boyer, F., Campana-Salort, E., Chapon, F., Cintas, P., Desnuelle, C., Deschamps, R., ... Bassez, G. (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(2), e0148264. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148264>
- Dubowitz, V., Sewry, C., & Oldfors, A. (2013a). *Chapter 4 - Histological and Histochemical changes*. W.B. Saunders. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4340-6.00004-5>
- Dubowitz, V., Sewry, C., & Oldfors, A. (2013b). *Chapter 14 - Muscular Dystrophies and Allied Disorders V: Facioscapulohumeral, Myotonic and Oculopharyngeal Muscular Dystrophies*. W.B. Saunders. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4340-6.00014-8>
- Egan, B., & Sharples, A. P. (2023). Molecular responses to acute exercise and their relevance for adaptations in skeletal muscle to exercise training. *Physiol Rev*, 103(3), 2057-2170. <https://doi.org/10.1152/physrev.00054.2021>
- Featherstone, J. F., Holly, R. G., & Amsterdam, E. A. (1993). Physiologic responses to weight lifting in coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 71(4), 287-292. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(93\)90792-b](https://doi.org/10.1016/0002-9149(93)90792-b)
- 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(5), 361-376. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2022.01.008>
- Foundation, M. D. (2024). *Myotonic Dystrophy Drug Development Pipeline - January 2024*.
- Fragala, M. S., Cadore, E. L., Dorgo, S., Izquierdo, M., Kraemer, W. J., Peterson, M. D., & Ryan, E. D. (2019). Resistance Training for Older Adults: Position Statement From the National Strength and Conditioning Association. *J Strength Cond Res*, 33(8), 2019-2052. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000003230>
- Fu, Y. H., Pizzuti, A., Fenwick, R. G., Jr., King, J., Rajnarayan, S., Dunne, P. W., Dubel, J., Nasser, G. A., Ashizawa, T., de Jong, P., & et al. (1992). An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy. *Science*, 255(5049), 1256-1258. <https://doi.org/10.1126/science.1546326>
- Furlanetto, K. C., Correia, N. S., Mesquita, R., Morita, A. A., do Amaral, D. P., Mont'Alverne, D. G. B., Pereira, D. M., Pitta, F., & Dal Corso, S. (2022). Reference Values for 7 Different Protocols of Simple Functional Tests: A Multicenter Study. *Arch Phys Med Rehabil*, 103(1), 20-28 e25. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2021.08.009>
- Gagnon, C., Mathieu, J., Jean, S., Laberge, L., Perron, M., Veillette, S., Richer, L., & Noreau, L. (2008). Predictors of disrupted social participation in myotonic dystrophy type 1. *Arch Phys Med Rehabil*, 89(7), 1246-1255. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2007.10.049>
- Gagnon, C., Petitclerc, E., Kierkegaard, M., Mathieu, J., Duchesne, E., & Hebert, L. J. (2018). A 9-year follow-up study of quantitative muscle strength changes in myotonic dystrophy type 1. *J Neurol*, 265(7), 1698-1705. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8898-4>
- Gallais, B., Gagnon, C., Cote, I., Forgues, G., & Laberge, L. (2018). Reliability of the Apathy Evaluation Scale in Myotonic Dystrophy Type 1. *J Neuromuscul Dis*, 5(1), 39-46. <https://doi.org/10.3233/JND-170274>
- Gallais, B., Gagnon, C., Forgues, G., Cote, I., & Laberge, L. (2017). Further evidence for the reliability and validity of the Fatigue and Daytime Sleepiness Scale. *J Neurol Sci*, 375, 23-26. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.01.032>
- 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(1), 61-72. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2016.10.003>
- 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>

- Gallais, B., Roussel, M. P., Laberge, L., Hebert, L. J., & 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(5), 629-639. <https://doi.org/10.3233/JND-221503>
- Geirdal, A. O., Lund-Petersen, I., & Heiberg, A. (2015). Understanding the experience of myotonic dystrophy. Mixed method study. *J Genet Couns*, 24(1), 169-178. <https://doi.org/10.1007/s10897-014-9752-1>
- Gylling, A. T., Bloch-Ibenfeldt, M., Eriksen, C. S., Ziegler, A. K., Wimmelman, C. L., Baekgaard, M., Boraxbekk, C. J., Siebner, H. R., Mortensen, E. L., & Kjaer, M. (2020). Maintenance of muscle strength following a one-year resistance training program in older adults. *Exp Gerontol*, 139, 111049. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2020.111049>
- Halcomb, E. J., & Davidson, P. M. (2006). Is verbatim transcription of interview data always necessary? *Appl Nurs Res*, 19(1), 38-42. <https://doi.org/10.1016/j.apnr.2005.06.001>
- Hamel, J. I. (2022). Myotonic Dystrophy. *Continuum (Minneap Minn)*, 28(6), 1715-1734. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001184>
- Hammarén, 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(3), 207-215. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2013.12.003>
- Hammarén, E., Lindberg, C., & Kjellby-Wendt, G. (2015). Effects of a balance exercise programme in myotonic dystrophy type 1: A pilot study. *European Journal of Physiotherapy*, 17(3), 123-131. <https://doi.org/10.3109/21679169.2015.1049204>
- Hammarén, E., Ohlsson, J. A., Lindberg, C., & Kjellby-Wendt, G. (2012). Reliability of static and dynamic balance tests in subjects with myotonic dystrophy type 1. *Advances in Physiotherapy*, 14(2), 48-54. <https://doi.org/10.3109/14038196.2012.675352>
- Harmon, E. B., Harmon, M. L., Larsen, T. D., Paulson, A. F., & Perryman, M. B. (2008). Myotonic dystrophy protein kinase is expressed in embryonic myocytes and is required for myotube formation. *Dev Dyn*, 237(9), 2353-2366. <https://doi.org/10.1002/dvdy.21653>
- Harmon, E. B., Harmon, M. L., Larsen, T. D., Yang, J., Glasford, J. W., & Perryman, M. B. (2011). Myotonic dystrophy protein kinase is critical for nuclear envelope integrity. *J Biol Chem*, 286(46), 40296-40306. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.241455>

- Harper, P. (2001). *Myotonic Dystrophy* (Vol. 3rd ed.).
- Harper, P. (2009). *Myotonic dystrophy*. OUP Oxford.
- Heatwole, C., Bode, R., Johnson, N., Quinn, C., Martens, W., McDermott, M. P., Rothrock, N., Thornton, C., Vickrey, B., Victorson, D., & Moxley, R., 3rd. (2012). Patient-reported impact of symptoms in myotonic dystrophy type 1 (PRISM-1). *Neurology*, 79(4), 348-357. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318260cbe6>
- Hébert, L. J. (2019). *Évaluation de la force musculaire et dynamomètres manuels : concepts de base et applications pratiques* (4e edition). Luc J. Hébert.
- Hermans, M. C., Faber, C. G., De Baets, M. H., de Die-Smulders, C. E., & Merkies, I. S. (2010). Rasch-built myotonic dystrophy type 1 activity and participation scale (DM1-Activ). *Neuromuscul Disord*, 20(5), 310-318. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2010.03.010>
- Hermans, M. C., Merkies, I. S., Laberge, L., Blom, E. W., Tennant, A., & Faber, C. G. (2013). Fatigue and daytime sleepiness scale in myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve*, 47(1), 89-95. <https://doi.org/10.1002/mus.23478>
- Hides, J. A., Franettovich Smith, M. M., Mendis, M. D., Smith, N. A., Cooper, A. J., Treleaven, J., Leung, F., Gardner, A. J., McCrory, P., & Low Choy, N. L. (2017). A prospective investigation of changes in the sensorimotor system following sports concussion. An exploratory study. *Musculoskelet Sci Pract*, 29, 7-19. <https://doi.org/10.1016/j.msksp.2017.02.003>
- Hogrel, J. Y., Payan, C. A., Ollivier, G., Tanant, V., Attarian, S., Couillandre, A., Dupeyron, A., Lacomblez, L., Doppler, V., Meininger, V., Tranchant, C., Pouget, J., & Desnuelle, C. (2007). Development of a French isometric strength normative database for adults using quantitative muscle testing. *Arch Phys Med Rehabil*, 88(10), 1289-1297. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2007.07.011>
- Hu, N., Kim, E., Antoury, L., Li, J., Gonzalez-Perez, P., Rutkove, S. B., & Wheeler, T. M. (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>
- Jimenez-Moreno, A. C., Nikolenko, N., Kierkegaard, M., Blain, A. P., Newman, J., Massey, C., Moat, D., Sodhi, J., Atalaia, A., Gorman, G. S., Turner, C., & Lochmuller, H. (2019). Analysis of the functional capacity outcome measures for myotonic dystrophy. *Ann Clin Transl Neurol*, 6(8), 1487-1497. <https://doi.org/10.1002/acn3.50845>
- Jimenez-Moreno, A. C., Raaphorst, J., Babacic, H., Wood, L., van Engelen, B., Lochmuller, H., Schoser, B., & Wenninger, S. (2018). Falls and resulting fractures in Myotonic

- Dystrophy: Results from a multinational retrospective survey. *Neuromuscul Disord*, 28(3), 229-235. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.12.010>
- Johnson, N. E., Butterfield, R. J., Mayne, K., Newcomb, T., Imburgia, C., Dunn, D., Duval, B., Feldkamp, M. L., & Weiss, R. B. (2021). Population-Based Prevalence of Myotonic Dystrophy Type 1 Using Genetic Analysis of Statewide Blood Screening Program. *Neurology*, 96(7), e1045-e1053. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011425>
- Kandola, A., Ashdown-Franks, G., Hendrikse, J., Sabiston, C. M., & Stubbs, B. Physical activity and depression: Towards understanding the antidepressant mechanisms of physical activity. (1873-7528 (Electronic)).
- Kierkegaard, M., Harms-Ringdahl, K., Edstrom, L., Widen Holmqvist, L., & Tollback, 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(8), 695-702. <https://doi.org/10.2340/16501977-0833>
- Kitajima, Y., Yoshioka, K., & Suzuki, N. (2020). The ubiquitin-proteasome system in regulation of the skeletal muscle homeostasis and atrophy: from basic science to disorders. *J Physiol Sci*, 70(1), 40. <https://doi.org/10.1186/s12576-020-00768-9>
- Knak, K. L., Sheikh, A. M., Andersen, H., Witting, N., & Vissing, J. (2020). Intrarater reliability and validity of outcome measures in myotonic dystrophy type 1. *Neurology*, 94(24), e2508-e2520. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009625>
- Knapen, J., Van de Vliet P Fau - Van Coppenolle, H., Van Coppenolle H Fau - David, A., David A Fau - Peuskens, J., Peuskens J Fau - Pieters, G., Pieters G Fau - Knapen, K., & Knapen, K. Comparison of changes in physical self-concept, global self-esteem, depression and anxiety following two different psychomotor therapy programs in nonpsychotic psychiatric inpatients. (0033-3190 (Print)).
- Kouloutbani, K., Karteroliotis, K., & Politis, A. (2019). [The effect of physical activity on dementia]. *Psychiatriki*, 30(2), 142-155. <https://doi.org/10.22365/jpsych.2019.302.142>
- Laberge, A. M., Michaud, J., Richter, A., Lemyre, E., Lambert, M., Brais, B., & Mitchell, G. A. (2005). Population history and its impact on medical genetics in Quebec. *Clin Genet*, 68(4), 287-301. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2005.00497.x>
- Laberge, L., Gallais, B., Auclair, J., Dauvilliers, Y., Mathieu, J., & Gagnon, C. (2020). Predicting daytime sleepiness and fatigue: a 9-year prospective study in myotonic dystrophy type 1. *J Neurol*, 267(2), 461-468. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09592-7>

- Lee, B., Gleason, C., & Umucu, E. (2020). Clinical utility and psychometric properties of the Apathy Evaluation Scale. *Rehabil Psychol*, 65(3), 311-312.
<https://doi.org/10.1037/rep0000356>
- Lee, J. E., & Cooper, T. A. (2009). Pathogenic mechanisms of myotonic dystrophy. *Biochem Soc Trans*, 37(Pt 6), 1281-1286. <https://doi.org/10.1042/BST0371281>
- Leng, M., Liang, B., Zhou, H., Zhang, P., Hu, M., Li, G., Li, F., & Chen, L. Effects of Physical Exercise on Depressive Symptoms in Patients With Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. (1539-736X (Electronic)).
- Lessard, I., Gaboury, S., Gagnon, C., Bouchard, K., Chapron, K., Lavoie, M., Lapointe, P., & Duchesne, E. (2021). Effects and Acceptability of an Individualized Home-Based 10-Week Training Program in Adults with Myotonic Dystrophy Type 1. *J Neuromuscul Dis*, 8(1), 137-149. <https://doi.org/10.3233/jnd-200570>
- Liao, Q., Zhang, Y., He, J., & Huang, K. (2022). Global Prevalence of Myotonic Dystrophy: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*, 56(3), 163-173. <https://doi.org/10.1159/000524734>
- Liguori, S., Moretti, A., Toro, G., Paoletta, M., Palomba, A., Barra, G., Gimigliano, F., & Iolascon, G. (2023). Pain and Motor Function in Myotonic Dystrophy Type 1: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*, 20(7).
<https://doi.org/10.3390/ijerph20075244>
- Mankodi, A., Urbinati, C. R., Yuan, Q. P., Moxley, R. T., Sansone, V., Krym, M., Henderson, D., Schalling, M., Swanson, M. S., & Thornton, C. A. (2001). Muscleblind localizes to nuclear foci of aberrant RNA in myotonic dystrophy types 1 and 2. *Hum Mol Genet*, 10(19), 2165-2170.
<https://doi.org/10.1093/hmg/10.19.2165>
- Manta, A., Stouth, D. W., Xhuti, D., Chi, L., Rebalka, I. A., Kalmar, J. M., Hawke, T. J., & Ljubivic, V. (2019). Chronic exercise mitigates disease mechanisms and improves muscle function in myotonic dystrophy type 1 mice. *J Physiol*, 597(5), 1361-1381.
<https://doi.org/10.1113/JP277123>
- Marin, R. S. (1991). Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 3(3), 243-254. <https://doi.org/10.1176/jnp.3.3.243>
- Marin, R. S., Biedrzycki, R. C., & Firinciogullari, S. (1991). Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res*, 38(2), 143-162.
[https://doi.org/10.1016/0165-1781\(91\)90040-v](https://doi.org/10.1016/0165-1781(91)90040-v)
- Mateos-Aierdi, A. J., Goicoechea, M., Aiausti, A., Fernandez-Torron, R., Garcia-Puga, M., Matheu, A., & Lopez de Munain, A. (2015). Muscle wasting in myotonic dystrophies: a model of premature aging. *Front Aging Neurosci*, 7, 125.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00125>

- Mathieu, J., De Braekeleer, M., & Prevost, C. (1990). Genealogical reconstruction of myotonic dystrophy in the Saguenay-Lac-Saint-Jean area (Quebec, Canada). *Neurology*, 40(5), 839-842. <https://doi.org/10.1212/wnl.40.5.839>
- Mathieu, J., & Prevost, C. (2012). Epidemiological surveillance of myotonic dystrophy type 1: a 25-year population-based study. *Neuromuscul Disord*, 22(11), 974-979. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2012.05.017>
- McArdle, W. D., Katch, F. I., & Katch, V. L. (2015). *Exercise physiology : nutrition, energy, and human performance* (Eighth edition.). Wolters Kluwer. http://bvbr.bib-bvb.de:8991/F?func=service&doc_library=BVB01&local_base=BVB01&doc_number=027092984&line_number=0001&func_code=DB_RECORDS&service_type=MEDIA
<http://catdir.loc.gov/catdir/enhancements/fy1501/2013041139-d.html>
<http://thepoint.lww.com/mkk8e>
- Medler, S. (2019). Mixing it up: the biological significance of hybrid skeletal muscle fibers. *J Exp Biol*, 222(Pt 23). <https://doi.org/10.1242/jeb.200832>
- Meola, G. (2013). Clinical aspects, molecular pathomechanisms and management of myotonic dystrophies. *Acta Myol*, 32(3), 154-165. https://air.unimi.it/bitstream/2434/257728/2/2013_Acta%20Myologica.pdf
- Meola, G., & Sansone, V. (2007). Cerebral involvement in myotonic dystrophies. *Muscle Nerve*, 36(3), 294-306. <https://doi.org/10.1002/mus.20800>
- Michalowski, S., Miller, J. W., Urbinati, C. R., Paliouras, M., Swanson, M. S., & 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(17), 3534-3542. <https://doi.org/10.1093/nar/27.17.3534>
- Mikhail, A. I., Manta, A., Ng, S. Y., Osborne, A. K., Mattina, S. R., Mackie, M. R., & Ljubicic, V. (2023). A single dose of exercise stimulates skeletal muscle mitochondrial plasticity in myotonic dystrophy type 1. *Acta Physiol (Oxf)*, e13943. <https://doi.org/10.1111/apha.13943>
- Mikhail, A. I., Nagy, P. L., Manta, K., Rouse, N., Manta, A., Ng, S. Y., Nagy, M. F., Smith, P., Lu, J. Q., Nederveen, J. P., Ljubicic, V., & Tarnopolsky, M. A. (2022). Aerobic exercise elicits clinical adaptations in myotonic dystrophy type 1 patients independently of pathophysiological changes. *J Clin Invest*, 132(10). <https://doi.org/10.1172/JCI156125>
- Miller, J. N., van der Plas, E., Hamilton, M., Kosciuk, T. R., Gutmann, L., Cumming, S. A., Monckton, D. G., & Nopoulos, P. C. (2020). Variant repeats within the DMPK CTG expansion protect function in myotonic dystrophy type 1. *Neurol Genet*, 6(5), e504. <https://doi.org/10.1212/nxg.0000000000000504>

- Miller, J. W., Urbinati, C. R., Teng-Umnuay, P., Stenberg, M. G., Byrne, B. J., Thornton, C. A., & Swanson, M. S. (2000). Recruitment of human muscleblind proteins to (CUG)(n) expansions associated with myotonic dystrophy. *EMBO J*, 19(17), 4439-4448. <https://doi.org/10.1093/emboj/19.17.4439>
- Minier, L., Lignier, B., Bouvet, C., Gallais, B., & Camart, N. (2018). A Review of Psychopathology Features, Personality, and Coping in Myotonic Dystrophy Type 1. *J Neuromuscul Dis*, 5(3), 279-294. <https://doi.org/10.3233/JND-180310>
- Missaoui, B., Rakotovao, E., Bendaya, S., Mane, M., Pichon, B., Faucher, M., & Thoumie, P. (2010). Posture and gait abilities in patients with myotonic dystrophy (Steinert disease). Evaluation on the short-term of a rehabilitation program. *Ann Phys Rehabil Med*, 53(6-7), 387-398. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2010.06.004>
- Moreau, C., Vézina, H., & Labuda, D. (2007). Effets fondateurs et variabilité génétique au Québec. *Med Sci (Paris)*, 23(11), 1008-1013. <https://doi.org/10.1051/medsci/200723111008>
- Morgan, J. A., Olagunju, A. T., Corrigan, F., & Baune, B. T. Does ceasing exercise induce depressive symptoms? A systematic review of experimental trials including immunological and neurogenic markers. (1573-2517 (Electronic)).
- Morin, M., Hebert, L. J., Perron, M., Petitclerc, E., Lake, S. R., & 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(1), 294. <https://doi.org/10.1186/s12891-023-06400-2>
- Mousele, C., Matthews, E., Pitceathly, R. D. S., Hanna, M. G., MacDonald, S., Savvatis, K., Carr, A., & Turner, C. (2021). Long-term Safety and Efficacy of Mexiletine in Myotonic Dystrophy Types 1 and 2. *Neurol Clin Pract*, 11(5), e682-e685. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000001073>
- Nightingale, E. J., Pourkazemi, F., & Hiller, C. E. (2014). Systematic review of timed stair tests. *J Rehabil Res Dev*, 51(3), 335-350. <https://doi.org/10.1682/JRRD.2013.06.0148>
- Okkersen, K., Jimenez-Moreno, C., Wenninger, S., Daidj, F., Glennon, J., Cumming, S., Littleford, R., Monckton, D. G., Lochmuller, H., Catt, M., Faber, C. G., Hapca, A., Donnan, P. T., Gorman, G., Bassez, G., Schoser, B., Knoop, H., Treweek, S., van Engelen, B. G. M., & consortium, O. (2018). Cognitive behavioural therapy with optional graded exercise therapy in patients with severe fatigue with myotonic dystrophy type 1: a multicentre, single-blind, randomised trial. *Lancet Neurol*, 17(8), 671-680. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30203-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30203-5)

- Orngreen, M. C., Olsen, D. B., & Vissing, J. (2005). Aerobic training in patients with myotonic dystrophy type 1. *Ann Neurol*, 57(5), 754-757.
<https://doi.org/10.1002/ana.20460>
- Papa, E. V., Dong, X., & Hassan, M. (2017). Resistance training for activity limitations in older adults with skeletal muscle function deficits: a systematic review. *Clin Interv Aging*, 12, 955-961. <https://doi.org/10.2147/CIA.S104674>
- Pascual-Gilabert, M., Artero, R., & López-Castel, A. (2023). The myotonic dystrophy type 1 drug development pipeline: 2022 edition. *Drug Discovery Today*, 28(3), 103489. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.drudis.2023.103489>
- Pedersen, M. T., Vorup, J., Nistrup, A., Wikman, J. M., Alstrom, J. M., Melcher, P. S., Pfister, G. U., & Bangsbo, J. (2017). Effect of team sports and resistance training on physical function, quality of life, and motivation in older adults. *Scand J Med Sci Sports*, 27(8), 852-864. <https://doi.org/10.1111/sms.12823>
- Petitclerc, E., Hebert, L. J., 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(1), 57-63. <https://doi.org/10.1002/mus.25451>
- Petitclerc, E., Hébert, L. J., Mathieu, J., Desrosiers, J., & Gagnon, C. (2018). Relationships between Lower Limb Muscle Strength Impairments and Physical Limitations in DM1. (2214-3599 (Print)).
- Petty, R. K. H., Eugenicos, M. P., Hamilton, M. J., Farrugia, M. E., Robb, Y., Ballantyne, R., Gregory, H., McWilliam, C., & Longman, C. (2019). The prevalence of faecal incontinence in myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord*, 29(7), 562-566. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.05.009>
- Podsiadlo, D., & Richardson, S. (1991). The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*, 39(2), 142-148. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x>
- Portaro, S., Naro, A., Leo, A., Cimino, V., Balletta, T., Buda, A., Accorinti, M., & Calabro, R. S. (2019). Overground exoskeletons may boost neuroplasticity in myotonic dystrophy type 1 rehabilitation: A case report. *Medicine (Baltimore)*, 98(46), e17582. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000017582>
- Pouyez, C., Lavoie, Y., & Bouchard, G. (1983). *Les Saguenayens: introduction à l'histoire des populations du Saguenay, XVIe-XXe siècles*. Presses de l'Université du Québec. https://books.google.ca/books?id=9_wUAAAYAAJ
- Raymond, K., Levasseur, M., Gallais, B., Richer, L., Laberge, L., Petitclerc, É., Mathieu, J., & Gagnon, C. (2022). Predictors of participation restriction over a 9-year period in adults with myotonic dystrophy type 1. *Disabil Rehabil*, 44(12), 2615-2631. <https://doi.org/10.1080/09638288.2020.1837264>

- 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(7), 673-682. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.04.007>
- 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(9), 1629-1639. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2019.01.022>
- Redman, J. B., Fenwick, R. G., Jr, Fu, Y.-H., Pizzuti, A., & Caskey, C. T. (1993). Relationship Between Parental Trinucleotide GCT Repeat Length and Severity of Myotonic Dystrophy in Offspring. *JAMA*, 269(15), 1960-1965. <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03500150072029>
- Rikli, R. E., & Jones, C. J. (2013). Development and validation of criterion-referenced clinically relevant fitness standards for maintaining physical independence in later years. *Gerontologist*, 53(2), 255-267. <https://doi.org/10.1093/geront/gns071>
- Roussel, M. P., Fiset, M. M., Gauthier, L., Lavoie, C., McNicoll, É., Pouliot, L., Gagnon, C., & Duchesne, E. (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(11), 4221-4237. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10533-6>
- Roussel, M. P., Hebert, L. J., & 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(2), 233-240. <https://doi.org/10.3233/JND-190388>
- Roussel, M. P., Hebert, L. J., & Duchesne, E. (2020). Strength-training effectively alleviates skeletal muscle impairments in myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord*, 30(4), 283-293. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2020.02.015>
- Roussel, M. P., 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(1), 101. <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2458-7>
- Sampaio, A., Marques-Aleixo, I., Seabra, A., Mota, J., & Carvalho, J. (2021). Physical exercise for individuals with dementia: potential benefits perceived by formal caregivers. *BMC Geriatr*, 21(1), 6. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01938-5>
- Schiaffino, S., Reggiani, C., Akimoto, T., & Blaauw, B. (2021). Molecular Mechanisms of Skeletal Muscle Hypertrophy. *J Neuromuscul Dis*, 8(2), 169-183. <https://doi.org/10.3233/JND-200568>

- Scott, W., Stevens, J., & Binder–Macleod, S. A. (2001). Human Skeletal Muscle Fiber Type Classifications. *Physical Therapy*, 81(11), 1810–1816. <https://doi.org/10.1093/ptj/81.11.1810>
- Sekhon, M., Cartwright, M., & Francis, J. J. (2017). Acceptability of healthcare interventions: an overview of reviews and development of a theoretical framework. *BMC Health Serv Res*, 17(1), 88. <https://doi.org/10.1186/s12913-017-2031-8>
- Seynnes, O. R., de Boer, M., & Narici, M. V. (2007). Early skeletal muscle hypertrophy and architectural changes in response to high-intensity resistance training. *J Appl Physiol* (1985), 102(1), 368–373. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00789.2006>
- Sharp, L., Cox, D. C., & Cooper, T. A. (2019). Endurance exercise leads to beneficial molecular and physiological effects in a mouse model of myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve*, 60(6), 779–789. <https://doi.org/10.1002/mus.26709>
- Shumway-Cook, A., Brauer, S., & Woollacott, M. (2000). Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults using the Timed Up & Go Test. *Phys Ther*, 80(9), 896–903. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10960937>
- Singh, N. A., Stavrinou, T. M., Scarbek, Y., Galambos, G., Liber, C., & Fiatarone Singh, M. A. (2005). A randomized controlled trial of high versus low intensity weight training versus general practitioner care for clinical depression in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 60(6), 768–776. <https://doi.org/10.1093/gerona/60.6.768>
- Solbakken, G., Løseth, S., Froholdt, A., Eikeland, T. D., Nærland, T., Frich, J. C., Dietrichs, E., & Ørstavik, K. (2021). Pain in adult myotonic dystrophy type 1: relation to function and gender. *BMC Neurology*, 21(1), 101. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02124-9>
- Solsona, R., Pavlin, L., Bernardi, H., & Sanchez, A. M. (2021). Molecular Regulation of Skeletal Muscle Growth and Organelle Biosynthesis: Practical Recommendations for Exercise Training. *Int J Mol Sci*, 22(5). <https://doi.org/10.3390/ijms22052741>
- St-Jean-Pelletier, F., Pion, C. H., Leduc-Gaudet, J. P., Sgarito, N., Zovile, I., Barbat-Artigas, S., Reynaud, O., Alkaterji, F., Lemieux, F. C., Grenon, A., Gaudreau, P., Hepple, R. T., Chevalier, S., Belanger, M., Morais, J. A., Aubertin-Leheudre, M., & Gousspillou, G. (2017). The impact of ageing, physical activity, and pre-frailty on skeletal muscle phenotype, mitochondrial content, and intramyocellular lipids in men. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 8(2), 213–228. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12139>
- Staron, R. S. (1997). Human skeletal muscle fiber types: delineation, development, and distribution. *Can J Appl Physiol*, 22(4), 307–327. <https://doi.org/10.1139/h97-020>

- Stotz, A., Hamacher, D., & Zech, A. (2023). Relationship between Muscle Strength and Gait Parameters in Healthy Older Women and Men. *Int J Environ Res Public Health*, 20(7). <https://doi.org/10.3390/ijerph20075362>
- Straight, C. R., Fedewa, M. V., Toth, M. J., & Miller, M. S. (2020). Improvements in skeletal muscle fiber size with resistance training are age-dependent in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Appl Physiol (1985)*, 129(2), 392-403. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00170.2020>
- Tajbakhsh, S. (2009). Skeletal muscle stem cells in developmental versus regenerative myogenesis. *J Intern Med*, 266(4), 372-389. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2009.02158.x>
- Tan, G., Jensen, M. P., Thornby, J. I., & Shanti, B. F. (2004). Validation of the Brief Pain Inventory for chronic nonmalignant pain. *J Pain*, 5(2), 133-137. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2003.12.005>
- Theadom, A., Rodrigues, M., Roxburgh, R., Balalla, S., Higgins, C., Bhattacharjee, R., Jones, K., Krishnamurthi, R., & Feigin, V. (2014). Prevalence of muscular dystrophies: a systematic literature review. *Neuroepidemiology*, 43(3-4), 259-268. <https://doi.org/10.1159/000369343>
- Thornton, C. A. (2014). Myotonic dystrophy. *Neurol Clin*, 32(3), 705-719, viii. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2014.04.011>
- Tian, B., White, R. J., Xia, T., Welle, S., Turner, D. H., Mathews, M. B., & Thornton, C. A. (2000). Expanded CUG repeat RNAs form hairpins that activate the double-stranded RNA-dependent protein kinase PKR. *RNA*, 6(1), 79-87. <https://doi.org/10.1017/s1355838200991544>
- Ontario Traffic Manual (OTM) - Book 15 - Pedestrian crossing treatments, 2016,
- Trip, J., Faber, C. G., Ginjaar, H. B., van Engelen, B. G., & Drost, G. (2007). Warm-up phenomenon in myotonia associated with the V445M sodium channel mutation. *J Neurol*, 254(2), 257-258. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0353-2>
- Tsutsumi, T., Don, B. M., Zaichkowsky, L. D., & Delizonna, L. L. (1997). Physical fitness and psychological benefits of strength training in community dwelling older adults. *Appl Human Sci*, 16(6), 257-266. <https://doi.org/10.2114/jpa.16.257>
- van der Velden, B. G., Okkersen, K., Kessels, R. P., Groenewoud, J., van Engelen, B., Knoop, H., & Raaphorst, J. (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>
- Van Heugten, C., Meuleman, S., Hellebrekers, D., Kruitwagen-van Reenen, E., & Visser-Meily, J. (2018). Participation and the Role of Neuropsychological Functioning in

- Myotonic Dystrophy Type 1. *J Neuromuscul Dis*, 5(2), 205-214.
<https://doi.org/10.3233/JND-170246>
- Vihola, A., Bassez, G., Meola, G., Zhang, S., Haapasalo, H., Paetau, A., Mancinelli, E., Rouche, A., Hogrel, J. Y., Laforet, P., Maissonobe, T., Pellissier, J. F., Krahe, R., Eymard, B., & Udd, B. (2003). Histopathological differences of myotonic dystrophy type 1 (DM1) and PROMM/DM2. *Neurology*, 60(11), 1854-1857.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000065898.61358.09>
- Voet, N. B., van der Kooi, E. L., van Engelen, B. G., & Geurts, A. C. (2019). Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 12(12), CD003907. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003907.pub5>
- Wood, T. M., Maddalozzo, G. F., & Harter, R. A. (2002). Accuracy of Seven Equations for Predicting 1-RM Performance of Apparently Healthy, Sedentary Older Adults. *Measurement in Physical Education and Exercise Science*, 6(2), 67-94.
https://doi.org/10.1207/S15327841MPPE0602_1
- Yum, K., Wang, E. T., & Kalsotra, A. (2017). Myotonic dystrophy: disease repeat range, penetrance, age of onset, and relationship between repeat size and phenotypes. *Curr Opin Genet Dev*, 44, 30-37. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2017.01.007>
- Zanuso, S., Sieverdes, J. C., Smith, N., Carraro, A., & Bergamin, M. (2012). The effect of a strength training program on affect, mood, anxiety, and strength performance in older individuals. *International Journal of Sport Psychology*, 43(1), 53-66.
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*, 67(6), 361-370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>

ANNEXE 1

CERTIFICATION ÉTHIQUE

Ce mémoire fait l'objet d'une certification éthique du CIUSSS Saguenay-Lac-Saint-Jean en date du 3 février 2020. Le numéro du certificat est 2019-063.