

# 3<sup>EME</sup> REUNION DE L'OBSERVATOIRE NATIONAL DES DYSTROPHIES MYOTONIQUES

- COMPTE-RENDU -



INSTITUT IMAGINE, PARIS - 10 JUIN 2016

## 71 Participants

### Mmes

ANGEARD Nathalie (Neuropsychologue)  
ARNAUD Pauline (généticienne)  
ARROUASSE Raphaelle (Neurologue)  
AUBE-NATHIER Anne-Catherine (ARC)  
BAGHDOYAN Sandrine (Ingénieure de recherche)  
BARNERIAS Christine (Neuropédiatre)  
BECAVIN Kristell (Technicienne-laboratoire génétique)  
BELTCHENKO Natacha (étudiante en Master 1)  
BOUHOUR Françoise (Médecin rééducateur)  
BRAZ Sandra (Doctorante)  
BRIGNOL TuyNga (Ophtalmologiste)  
CHASSERIAU Raphaelle (Infirmière)  
CHALANDON Anne-Sophie (Genzyme)  
COUTURIER-LOGGER Claire (RPS)  
CRIVA Lorela (Secrétaire)  
CRUZ Marie-Carmen (infirmière)  
DAIDJ Ferroudja (ARC)  
DANDELLOT Elodie (Doctorante)  
DE ANTONIO Marie (biostatisticienne)  
DECLINE Francette (groupe d'intérêt Steinert)  
DINCA Diana (Doctorante)  
DOGAN Céline (Ingénieure de recherche clinique)  
DUPITIER Elise (Ergothérapeute)  
FRADIN Mélanie (Généticienne)  
FOURNIER Manuella (Neuropédiatre)  
FRECHET Aurélie (Stagiaire-biostatisticienne)  
GIDE Jacqueline (Ingénieure de recherche)  
GOURDON Geneviève (Chercheur)  
GOURLAY Marie-Laurence (Départ clinique Généthon)  
HUGUET Aline (Assistante Ingénieur)  
ILSKI Faustine (Neuropsychologue)  
LAGRUE Emmanuelle (Neuropédiatre)  
LALLEMAND Louison (Doctorante)  
LEBEAU Françoise (ARC) LE BIHAN Patricia (RPS)  
MAGOT Armelle (Neurologue-Neuropédiatre)

MAINGUY Claire (RPS)  
MARTINAT Cécile (chercheur)  
MICHAUD Maud (Neurologue)  
MICHON Claire-Cécile (Psychologue)  
MINIER Lisa (Psychologue)  
MINOT Marie-Christine (Neurologue)  
MOUSSU-HAUDEBOURG Hélène (Chef de projet AFM)  
NADAJ-PLAKEZA Aleksandra (Neurologue)  
REVILLOD Lucile (Assistante ingénieur)  
SALORT-CAMPANA Emmanuelle (Neurologue)  
TOME Stéphanie (Chargée de recherche)  
VANTYGHM Marie Christine (Endocrinologue)  
VASA Sandrine (Infirmière)  
ZERROUKI Samira (ARC stagiaire)

### Mrs

BASSEZ Guillaume (Neurologue)  
BOUSAID Ghilas (Action médicale AFM)  
BHUGALOO Hamza (ARC)  
BRIAND Jean-François (Chef de projet AFM)  
DANY Antoine (kinésithérapeute, PhD)  
DEVAUX Christian (Action médicale AFM)  
DESTRIEUX Domitien (Technicien laboratoire génétique)  
DUMAINE Fabrice (RPS)  
FURLING Denis (Chercheur)  
GEILLE Alain (responsable du groupe de patients Steinert)  
GOMES-PEREIRA Mario (Chercheur)  
HABACK II Emmanuel (Stagiaire biostatisticien)  
HAMROUN Dalil (Bioinformaticien)  
KLEIN Arnaud (Chercheur)  
LIGNIER Baptiste (Psychologue)  
REVEILLIERE Christian (Psychologue)  
RIPPER Pascal (ARC)  
SELEM Philippe (Genzyme)  
PEREON Yann (Neurologue-Neurophysiologiste)

## Programme de la journée

### *DM-Scope actualités internationales*

- 1- Introduction
- 2- Approches thérapeutiques émergentes
- 3- Maladie de Steinert de l'enfant et de l'adulte : caractérisation du spectre clinique

### *Recherche translationnelle*

- 4- Identification de facteurs génétiques régulateurs de l'atteinte clinique « Projet contraction »
- 5- Validation de biomarqueurs « Agrégats nucléaires,- étude comparative dans la DM1 et DM2 »
- 6- « La concentration plasmatique des peptides beta-amyloïdes comme reflet de l'atteinte centrale dans la DM1 »

### *Critères d'évaluation*

- 7- NATHIS-DM1 : « comment mesurer la progression de l'atteinte musculaire ?
- 8- Etude de la sensibilité aux changements de la MFM dans la DM1
- 9- Mesure de la qualité de vie par l'échelle QoL-NMD
- 10- Confrontation qualité de vie vs atteinte clinique-premiers résultats

### *Projets de recherche clinique*

- 11- « Théorie de l'esprit : étude dans la forme infantile-»
- 12- « Personnalité et DM1 »
- 13- « Conséquences de l'atteinte faciale sur les relations à l'entourage - Projet MN-AC »
- 14- DM1 et Atteinte rétinienne
- 15- DM1 et Fatigue-projet Européen Optimistic
- 16- Communications libres

### *Compte rendu validé par les intervenants*

*Dans un souci de confidentialité, nous vous rappelons les **droits réservés** des auteurs sur toutes les diapositives figurant dans le compte-rendu ci-après*

## 1. Introduction

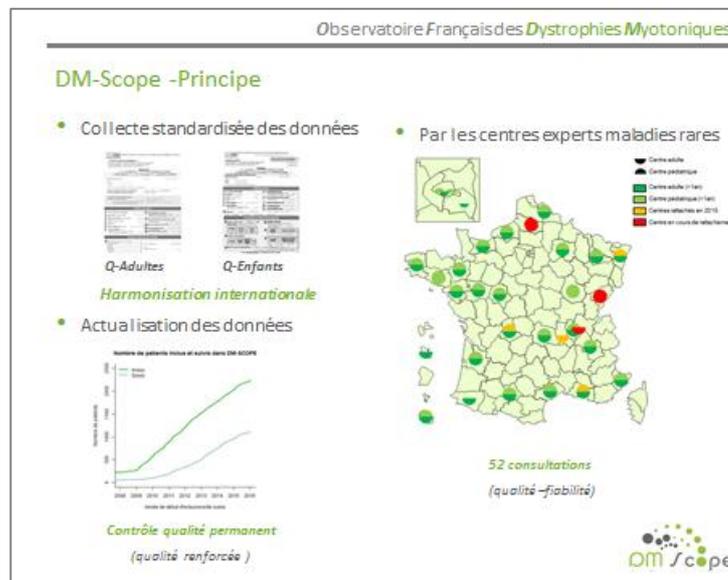
Guillaume Bassez (Créteil)

Les dystrophies myotoniques (DM1 et DM2) sont des maladies génétiques autosomiques dominantes qui affectent plusieurs organes. La DM1 ou maladie de Steinert est la dystrophie musculaire la plus fréquente de l'adulte, mais aussi celle dont l'expression est la plus variable, y compris au sein d'une même famille. Pour cette raison, la prise en charge des patients et le pronostic de la maladie sont particulièrement difficiles à préciser.

L'Observatoire national français des dystrophies myotoniques, DM-scope, a été créé sous l'impulsion de l'AFM avec pour objectifs de :

- Améliorer la connaissance des caractéristiques médicales et sociales de la population de malades (corrélations génotype-phénotype, identification de sous-groupes particuliers, détermination d'indicateurs de sévérité etc.)
- Optimiser la participation des patients à la recherche biomédicale
- Mettre une base de données à disposition des cliniciens et chercheurs

A ce jour, DM-scope gère les données de **2638 patients** (85% des 2900 patients estimés par Orphanet), ce qui constitue la plus large cohorte connue au monde. Le recueil des données est actualisé régulièrement et réalisé par 52 consultations expertes réparties sur le territoire français de métropole et d'outre-mer.



Un contrôle qualité renforcé ces dernières années a permis de réduire les données manquantes sur 1/3 des items, considérés comme essentiels pour le suivi et le recrutement des patients dans les études ou essais cliniques.

Depuis quelques années, l'observatoire multiplie les partenariats. DM-Scope travaille avec le **laboratoire de Génétique** de Bichat, le **Généthon** et récemment avec **14 services régionaux** de l'AFM-Téléthon pour le recueil de données qualité de vie et faciliter l'**auto enregistrement** des patients. La plateforme DM-Scope a déjà permis de décrire d'un point de vue **épidémiologique** la population DM1 totale, la population pédiatrique DM1 et de mettre en exergue des caractéristiques importants pour la prise en charge médicale (diagnostic, pronostic). DM-Scope a accru sa visibilité internationale au travers de partenariats Européens (EPIRARE, Optimistic) et de la création prochaine d'un **consortium international** France - Québec.

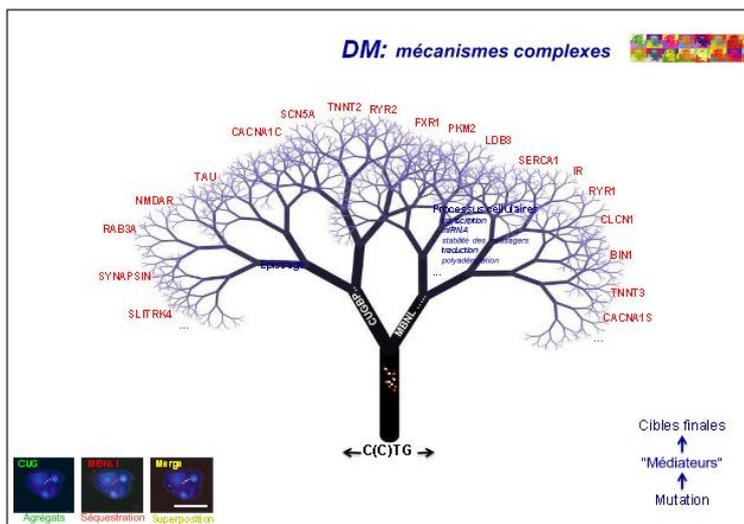
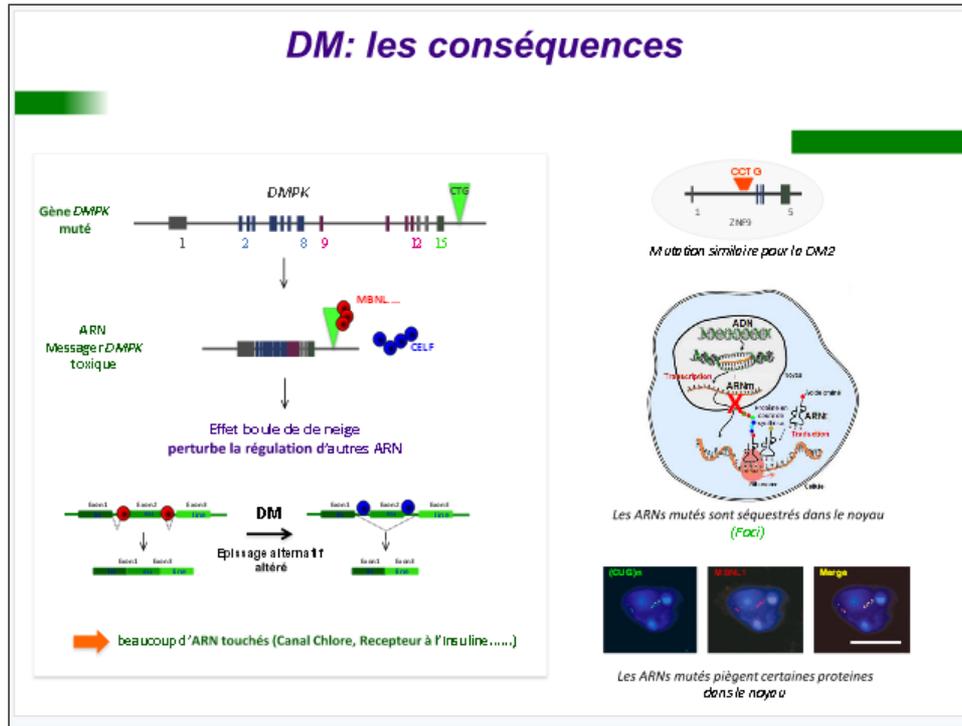
Les objectifs de cette réunion sont de :

- **Favoriser les échanges** d'information entre les différents acteurs et collaborateurs qui participent à alimenter la base de données.
- **Communiquer** sur l'évolution de DM-Scope et son apport pour la réalisation de projets adossés (recherche fondamentale et clinique).

## 2. Approches thérapeutiques émergentes

Geneviève Gourdon (Institut Imagine, Paris)

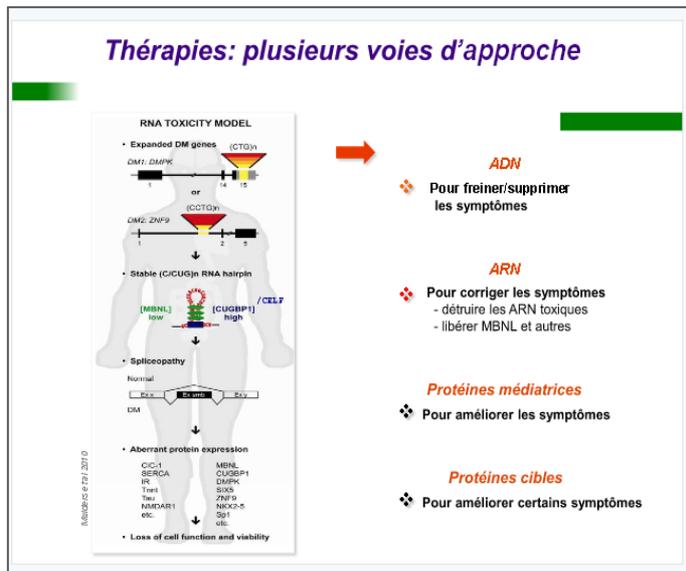
Les dystrophies myotoniques de type 1 (DM1) et type 2 (DM2) résultent respectivement d'une expansion de triplets CTG et de quadruplets CCTG. Ces expansions ont pour conséquence la rétention nucléaire des ARNm mutés sous forme d'agrégats ribonucléiques ou « foci » qui, à leur tour, séquestrent des protéines importantes pour la régulation de l'épissage, la transcription et la maturation d'autres ARNs.



De nombreux gènes touchés ont déjà été identifiés et certains ont été directement reliés aux symptômes décrits dans ces pathologies (insulino-résistance, faiblesse musculaire, myotonie).

Ces dernières années, les avancées dans la compréhension de la physiopathogénèse des DM ont abouti au développement de **plusieurs approches thérapeutiques** en pleine expansion à l'heure actuelle. Les techniques envisagées ciblent aussi bien l'ADN au site de la mutation que chacune des étapes touchées par la rétention nucléaire des **ARNm mutés** : correction des défauts d'épissage (en

détruisant les ARNm toxiques ou en libérant les protéines régulatrices séquestrées), compensation des protéines touchées médiatrices ou cibles (améliorer certains les symptômes) etc.



Plus l'intervention est précoce dans le processus physiopathologique, plus l'impact thérapeutique est fort mais plus les difficultés techniques sont importantes et par conséquent le temps de développement plus long.

Parmi les approches thérapeutiques les plus avancées, on retrouve :

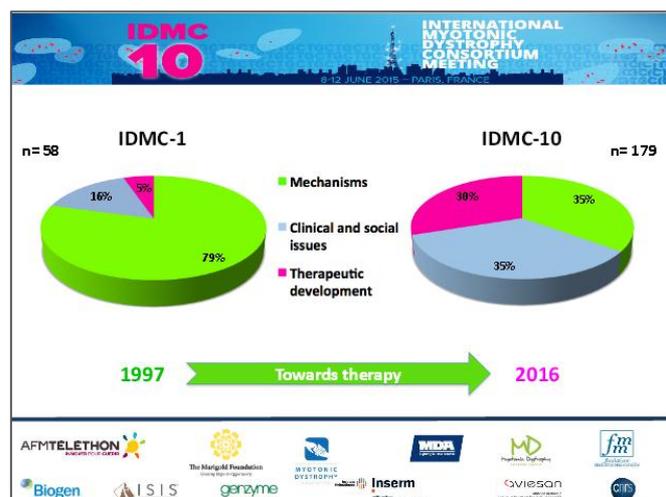
### 1) Les techniques ciblant l'ARN toxique

Utilisation d'oligonucléotides antisens (petits brins d'ADN) dirigés contre les expansions : validation de l'efficacité et de la toxicité chez l'animal (disparition des agrégats nucléaires, correction des défauts d'épissage et restauration des fonctions physiologiques affectées). Essai clinique en cours, aux USA, (phase 2b - IONIS)

### 2) Les techniques ciblant l'ADN

Utilisation de nucléases pour exciser les expansions sur l'ADN : Outils déjà en développement depuis les années 2000 (TALEN), émergence d'outils de dernière génération (CRISPR) aussi efficaces mais plus faciles à construire. 5 Communications au dernier congrès IDMC (dédié aux DM) ont exposé les premiers résultats encourageants chez la levure.

Le constat des avancées en termes de thérapies émergentes sur ces dernières années est très positif. Le nombre des communications au congrès IDMC dédié aux DM portant sur les approches thérapeutiques a été multiplié par trois en 20 ans.



### 3. Maladie de Steinert de l'enfant et de l'adulte : caractérisation du spectre clinique

Céline Dogan, Marie De Antonio (Créteil) et Emmanuelle Lagrue (Tours)

La maladie de Steinert est un exemple type des interactions entre neuropédiatres et cliniciens adultes. Le vaste spectre clinique, souvent décrit comme un continuum de la naissance à l'âge adulte tardif, et l'extrême variabilité phénotypique rendent difficile la prise en charge médicale, pluridisciplinaire, et la mise en place d'études cliniques. Avec l'émergence d'approches thérapeutiques innovantes, il devient indispensable de préciser l'histoire naturelle de la maladie, de définir des critères de mesure et d'identifier des biomarqueurs pour évaluer l'efficacité de ces thérapies. Ces étapes clés bénéficient de la caractérisation d'une large cohorte de patients DM1.

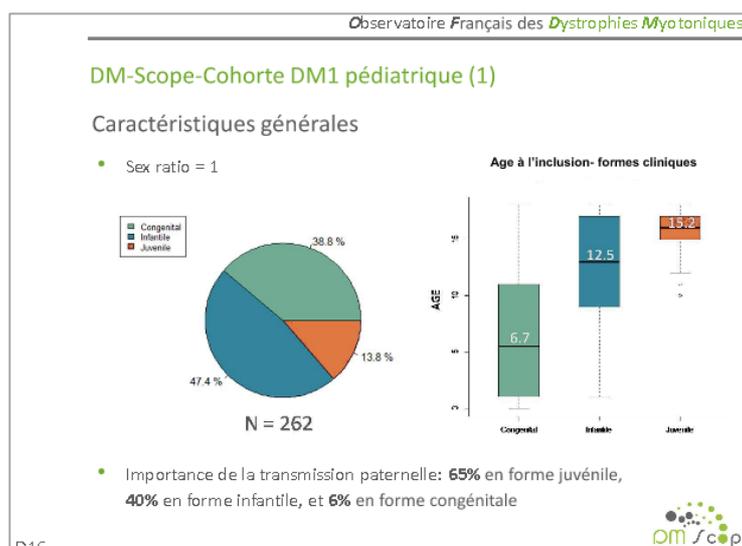
La base de données, DM-Scope, a été conçue dans cet objectif. Les enjeux étaient d'harmoniser la collecte de données cardinales, de pérenniser leur incrémentation et d'avoir des informations de qualité, en prenant en compte la participation limitée des patients dans ce processus du fait de l'atteinte cognitive dans la maladie. La plateforme DM-Scope a donc été construite sur le principe de réciprocité pour favoriser la collaboration avec les cliniciens. Elle a pour but de répondre aux besoins des cliniciens dans le cadre du suivi médical (aides pratiques, recommandations de soin) et de favoriser le développement de projets de recherche.

Le réseau DM est désormais très actif. La cohorte suivie dans DM-Scope est la plus large au monde et un grand nombre de projets se sont déjà adossés en 7 ans. Cette expertise et ce réseau collaboratif sont d'ailleurs mis à profit dans la nouvelle filière neuromusculaire Filmemus. Par ces fonctionnalités, DM-Scope est un **outil de choix pour accompagner le passage enfant-adultes** à la fois sur le plan du suivi médical et de la recherche.

#### 1) Population DM1 pédiatrique-Contribution de l'Observatoire

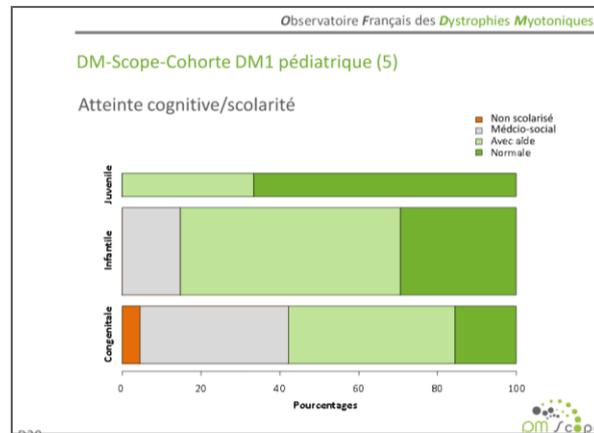
A ce jour, le tableau clinique des formes pédiatriques a été relativement bien décrit. Néanmoins, les études réalisées sont basées sur de petits effectifs et ne précisent ni la fréquence des différents symptômes ni les profils d'évolution de la maladie.

DM-Scope a permis de caractériser pour la première fois une large cohorte pédiatrique (n=262) dont les caractéristiques sont résumées ci-dessous :



- **Myotonie** : Présente chez 52,4% des patients avec une apparition en moyenne entre 8 et 10 ans.

- **Atteinte respiratoire** : sévérité corrélée avec la forme clinique (CVF la plus basse dans les formes congénitales).
- **Atteinte cardiaque** : 13,4% des patients avec un ECG anormal (4 congénitaux/9 infantiles) et 4 patients portent un pacemaker (Congénital n=1, infantile n=3).
- **Atteinte cognitive/Scolarité** : résultats ci-dessous à moduler selon le niveau de scolarité des patients (ex : certaines formes congénitales sont au début de leur scolarité)



- **Troubles cognitifs et psychiatriques :**

Observatoire Français des *Dystrophies Myotoniques*

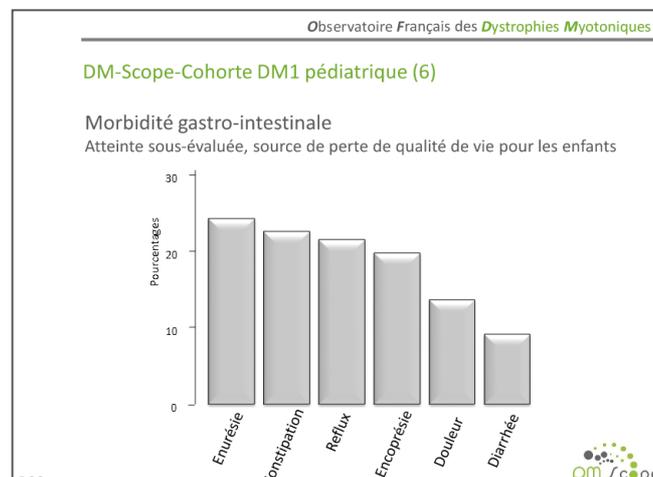
DM-Scope-Cohorte DM1 pédiatrique (5)

Troubles cognitifs et psychiatriques

	Nombre de patients	(%)
lenteur	76	83
Language oral	97	62
Language écrit	85	61
Attention	77	61
Motricité fine	81	57
Praxie quotidienne	77	54
Hyperactivité	62	8
Troubles de la sphère autistique	64	6

Les résultats pour la sphère autistique restent à confirmer par des études complémentaires (résultats différents des études antérieures de la littérature).

- **Morbidité gastro-intestinale :**



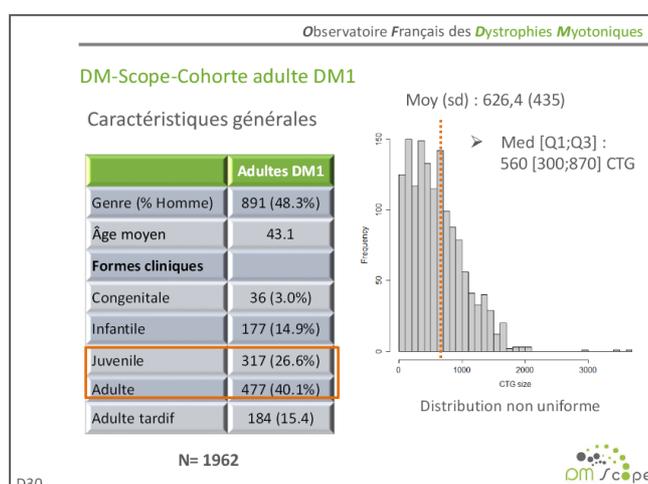
Cette première caractérisation fera l'objet d'une prochaine publication (manuscrit en préparation) et sera poursuivie dans le but de préciser les profils d'évolution des formes pédiatriques.

L'étude ancillaire envisagée pour La sphère autistique viendrait s'ajouter à deux études déjà adossées à l'observatoire : Psy-DM1 coordonnée par Nathalie Angeard (« théorie de l'esprit », voir partie 11 du compte-rendu) et étude cardiologique menée par Emmanuelle Lagrue et karim Wahbi.

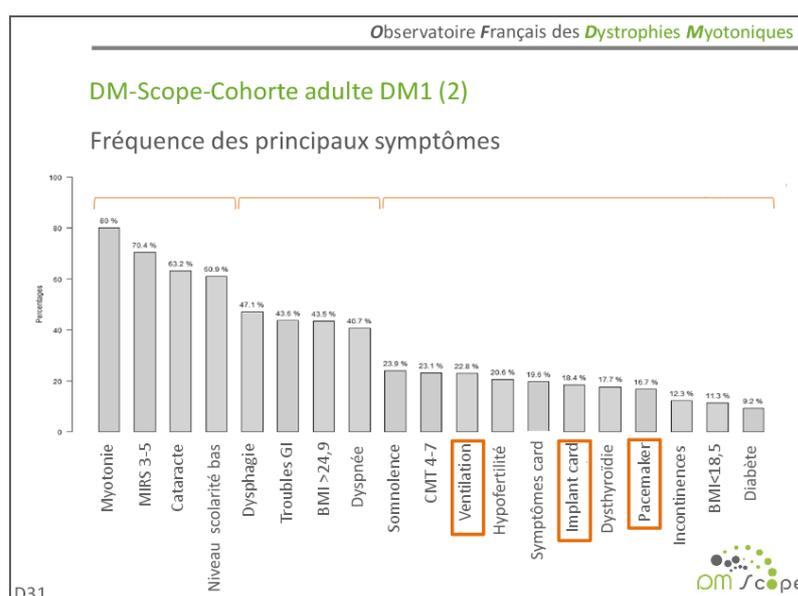
## 2) Population DM1 Adulte-Contribution de l'Observatoire – (Céline Dogan)

Chez l'adulte, l'atteinte multisystémique est bien décrite dans la littérature mais, comme les formes pédiatriques, les études n'ont pas permis de préciser la fréquence des différents symptômes et le ou les profils d'évolution de la maladie. Ces points vont, en effet, avoir leur importance dans la prise en charge des patients (pronostic, prévention) et dans la mise des essais cliniques (critères d'évaluation, d'inclusion).

DM-Scope a déjà permis de mieux caractériser le spectre clinique chez l'adulte chez 1962 patients DM1 dont les caractéristiques sont résumées ci-dessous :

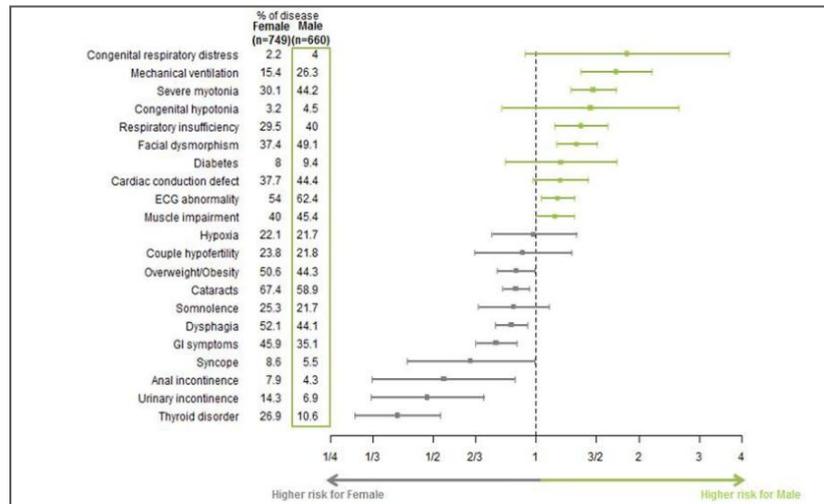


- Nous avons pu mettre en évidence trois groupes de symptômes, classés selon la fréquence d'apparition :



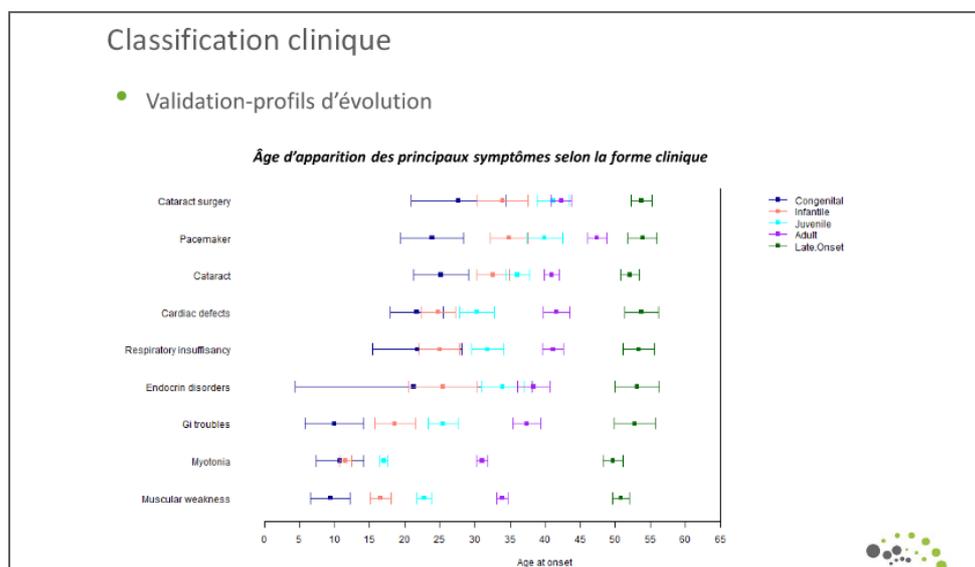
- **Pronostic et prévention** : grâce aux données du réseau clinique français, de récents travaux ont identifié le genre comme facteur modificateur de la sévérité phénotypique et la

mortalité (C. Dogan *et al.*, 2016 ; PLOS one). Parmi les résultats à retenir : les hommes ont une atteinte cardiorespiratoire plus sévère associée à une mortalité plus importante et une moins bonne observance du suivi pour ces spécialités. Les femmes, quant à elle, ont des troubles endocriniens, digestifs plus fréquents (bien supérieurs à la population générale) et une cataracte plus précoce et plus sévère.



Les résultats préliminaires d'étude de corrélation génotype-phénotype montrent que la sévérité de la myotonie, le niveau de scolarité, le MIRS, la CVF, la dysphagie et l'âge de pose du pace sont corrélés à la taille de la mutation contrairement à l'hypofertilité, le diabète et le surpoids/obésité (manuscrit en préparation).

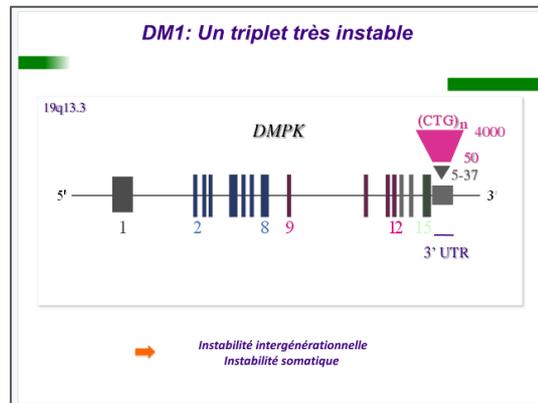
- **Diagnostic** : le délai moyen entre le diagnostic de la cataracte et le diagnostic clinique ou moléculaire de la DM1 est de 7-8 ans. Ces résultats ont été présentés dans plusieurs congrès spécialisés pour sensibiliser les ophtalmologistes sur cette problématique en particulier l'importance de ce diagnostic dans la prévention de la mort subite.
- **Prise en charge** : l'apparition de la cataracte pouvait être très précoce, qu'elle touchait 50% des patients à 50 ans et que les femmes étaient plus souvent et plus sévèrement touchées. Une étude en parallèle a permis de valider un modèle de classification de la DM1 en cinq formes cliniques et de mettre en exergue des profils d'évolution différents selon l'âge d'apparition de la maladie, et ce, en dépit du continuum clinique décrit dans la DM1, illustré dans le graphique ci-dessous (article soumis) :



## 4. Identification de facteurs génétiques régulateurs de l'atteinte clinique « projet contraction »

Stéphanie Tomé (Institut Imagine, Paris)

Instabilité de la mutation à la fois intergénérationnelle et somatique dans la DM1



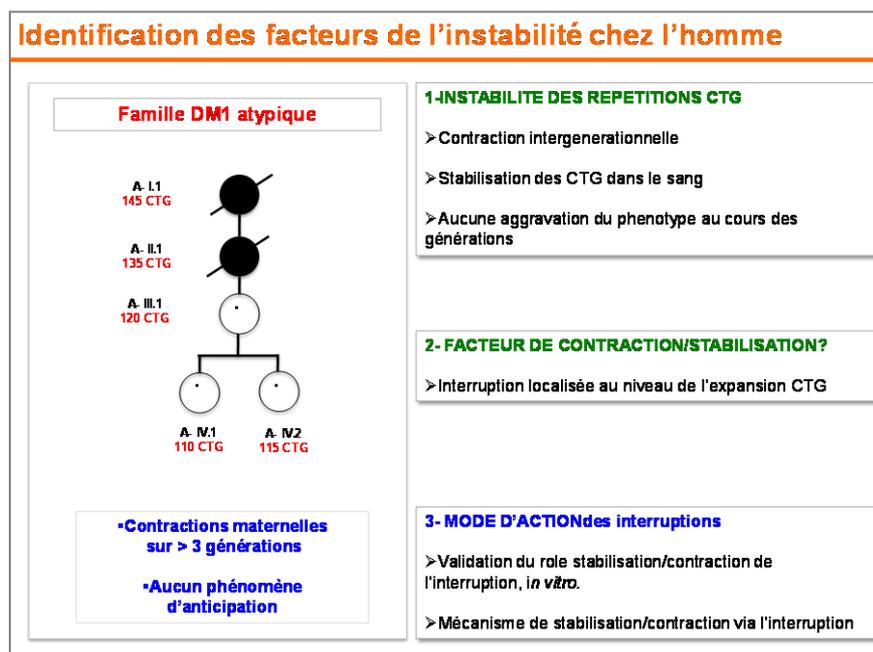
- **Intergénérationnelle** : dépend du sexe du parent transmetteur, est dans la majorité des cas une augmentation mais peut être une contraction (10% si père, 3% si mère, contractions sporadiques pas sur plusieurs générations)
- **Somatique** : expansion différente d'un tissu à l'autre chez le même patient, augmente avec l'âge

Cette instabilité dépend de la pureté de l'expansion (plus instable si d'autres triplets sont intriqués entre les CTG), de la taille (plus instable si plus long) et de la ligase 1 (les sujets ligase 1 -/- contractent plus).

L'étude a été réalisée à partir de 2 familles atypiques dont l'expansion se contracte au fur et à mesure des générations, ont été étudiées pour recherche de gènes candidats qui co-ségrègent et pourraient être responsable de la particularité.

L'observatoire a permis le recrutement de patients de même âge et répétition, de même transmission parentale et pour lesquels la taille de la mutation a augmenté au cours des générations.

Voici, ci-dessous, le résumé de nos résultats préliminaires :

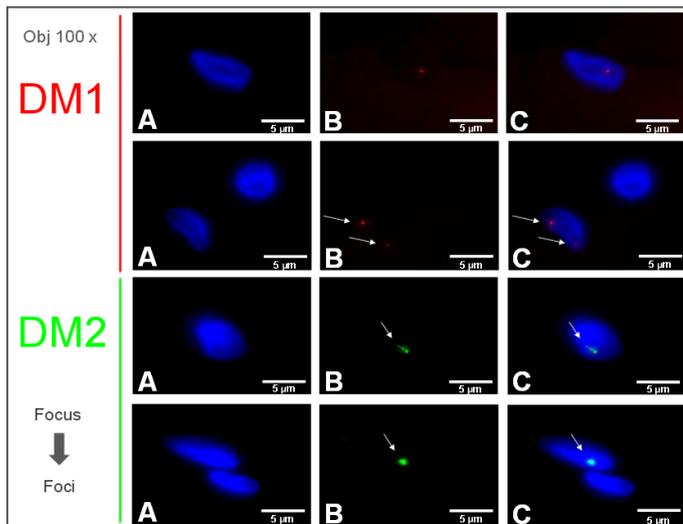


## 5. Validation de biomarqueurs « Agrégats nucléaires-étude comparative dans la DM1 et DM2 »

Lucile Révillod, Créteil

Cette étude a été réalisée dans le cadre du diagnostic de ces pathologies sur biopsies musculaires adressées au Département de Pathologie de l'hôpital H. Mondor à Créteil par les centres de références.

La méthode utilisée pour mettre en évidence les agrégats nucléaires est une technique de FISH (*Fluorescent In Situ Hybridation*) mise au point par Le Dr Bassez en 2004. Elle consiste en l'hybridation de séquence de nucléotides, complémentaire de la séquence d'ARN cible sur le tissu et visualisée par un fluorochrome.



L'étude a été menée sur l'observation de : 10 patients DM1 et 25 patients DM2, présentant des formes adultes. Les tailles moyennes de la mutation étaient de 730 CTG [330-1260] pour DM1 (n=7 patients) et 3400 CCTG [1650 - 5000] pour DM2 (n=11 patients). Elle consistait à caractériser la rétention nucléaire des ARNm mutés (Foci) dans les deux types de DM.

### Résultats :

1-Nous montrons que la taille de la mutation dans DM1 peut dépendre de l'âge du patient au moment de la biopsie et que l'instabilité somatique peut conduire à un nombre de CTG élevé parfois incohérent avec le tableau clinique du patient.

2-La proportion de noyaux présentant des foci est supérieure dans DM2. De plus, cette proportion est corrélée à la taille de la mutation.

3-En revanche, le nombre de foci par noyau ne diffère pas entre DM1 et DM2. Et ce nombre de foci par noyau n'est pas corrélé à la taille de la mutation.

4-La surface des foci de DM1 s'avère plus petite que les agrégats de DM2. La surface des agrégats de DM1 et DM2 est faiblement corrélée à la taille de l'expansion génique.

### Conclusion :

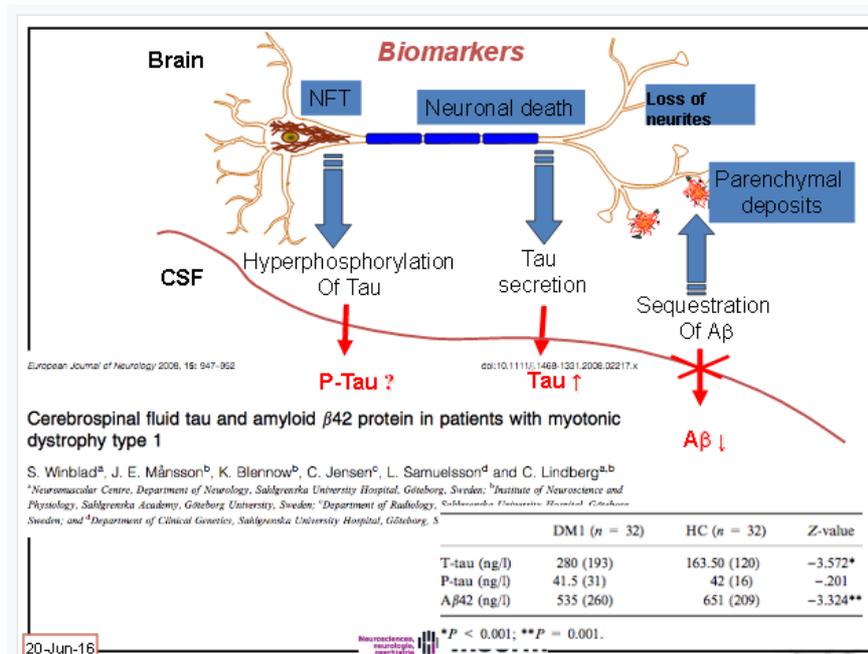
Les agrégats nucléaires des 2 pathologies ne présentent des caractéristiques distinctes :

- Dans DM1, la fréquence des noyaux positifs (foci+) est plus faible que DM2 et les foci sont de taille plus réduite.
- Dans DM2, on observe une corrélation entre la proportion de noyaux positifs en agrégats et la taille de la mutation. Il est à noter que la taille de la mutation DM2 est très grande, pouvant atteindre 45Kb et que paradoxalement le tableau clinique est moins sévère dans la DM2 comparée à la DM1, ce qui laisse supposer des mécanismes moléculaires qui atténueraient le phénotype qu'il serait intéressant d'étudier.
- Pour DM1, la fréquence noyaux positifs en agrégats nucléaires est corrélée avec le MIRS et le CMT qui sont des indices de faiblesse musculaire et de handicap. Ainsi, les agrégats semblent constituer un biomarqueur fiable pour l'évaluation thérapeutique de composés moléculaires ciblant les ARNs mutés.

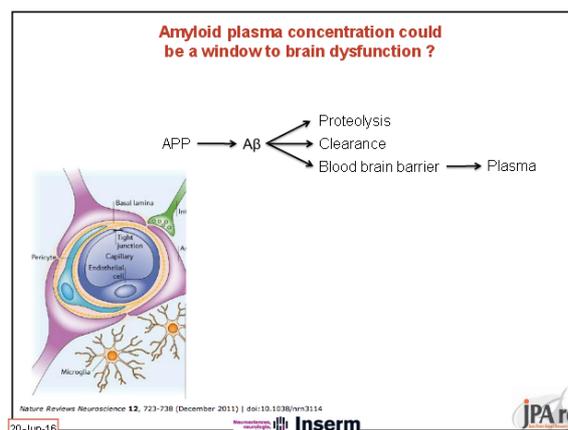
## 6. La concentration plasmatique des peptides beta-amyloïdes comme le reflet de l'atteinte centrale dans la DM1

Nicolas Sergeant (Lille)

**Constat :** Observation d'une augmentation plasmatique des peptides Abeta dont l'origine est le cerveau.



**Hypothèse :** Soit, il y a une augmentation de la production, soit, il y a une augmentation de la clairance cérébrale ou un changement de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique. Hormis ces hypothèses, l'augmentation de l'Abeta plasmatique est particulière à la DM1.



**Problématique :** Cette augmentation est-elle le reflet de l'atteinte centrale et le dosage l'Abeta plasmatique pourrait-il servir de marqueur pour les évaluer les effets centraux des approches thérapeutiques ?

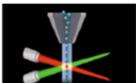
**Multiparameter technology**  
Luminex™ xMAP® Technology for immunoassays



Chaque microsphère est couplée avec un anticorps



Chaque microsphère est codée par une couleur. On peut analyser jusqu'à 100 protéines simultanément



Les microsphères passent devant des lasers:  
- identification  
- quantification

Olsson et al. Clin Chem 2005;51:336-345  
Luminex™ xMAP® is a registered trademark of Luminex Corp., Austin, TX

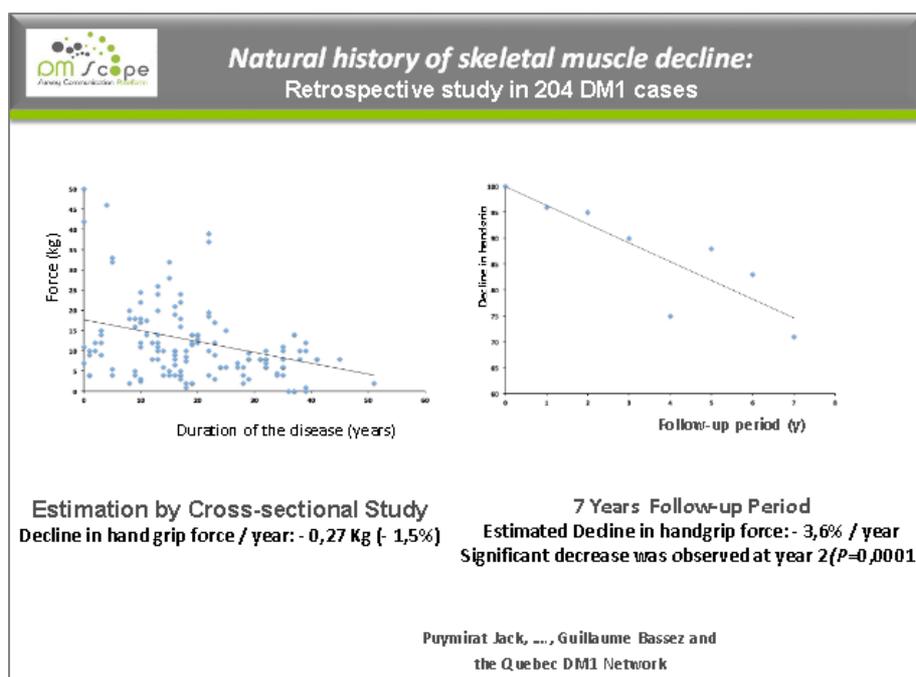
20-Jun-16
Inserm
JPARC

**Méthode :** Dosage de l'Abeta plasmatique dans 60 échantillons de patients DM1 (30 ayant été évalués par des tests neuropsychologiques/30 sans évaluation neuropsychologiques). Utilisation de la base de données DM-Scope pour identifier les patients avec échantillon au Généthon).

## 7. NATHIS-DM1 : « Comment mesurer la progression de l'atteinte musculaire ? »

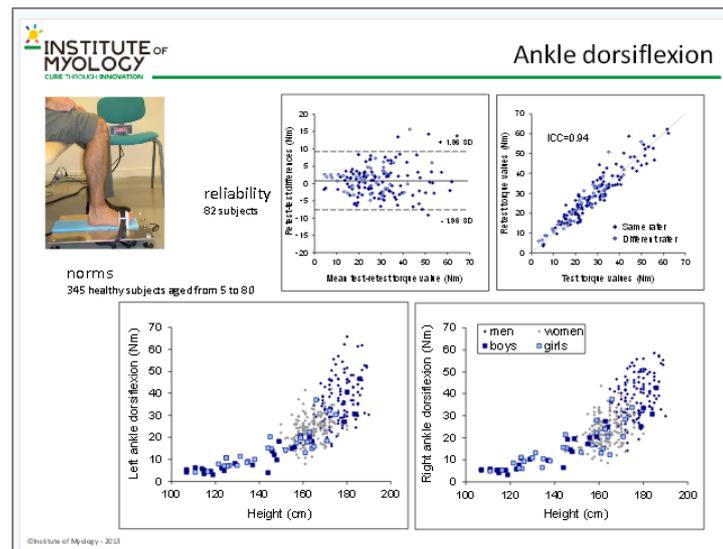
Guillaume Bassez (Créteil)

**Objectifs de l'étude :** Déterminer la sensibilité au changement de critères fonctionnels neuromusculaires au cours de l'évolution naturelle de patients DM1 afin de sélectionner les critères d'évaluation les plus pertinents pour un essai clinique (résultats préliminaires sur étude rétrospective franco-qubécoise).

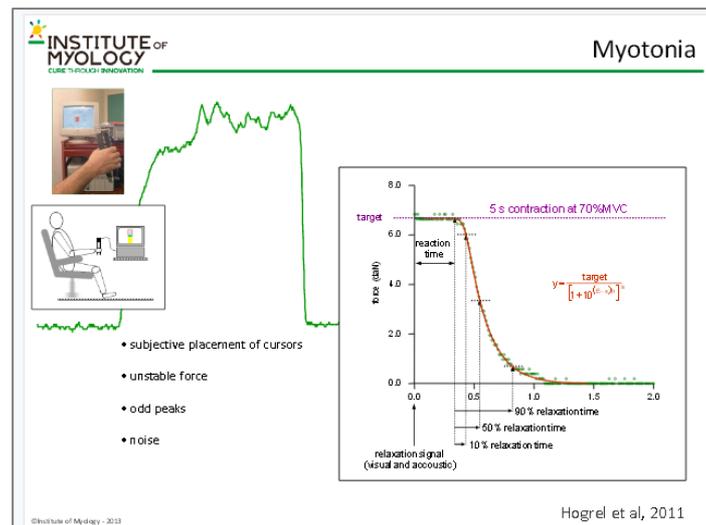


**Méthodologie et calendrier :** Sélection de 24 patients à partir de DM-Scope et fin des inclusions octobre 2012 ; fin d'étude avril 2016. Utilisation d'outils de mesure développés à l'institut de Myologie

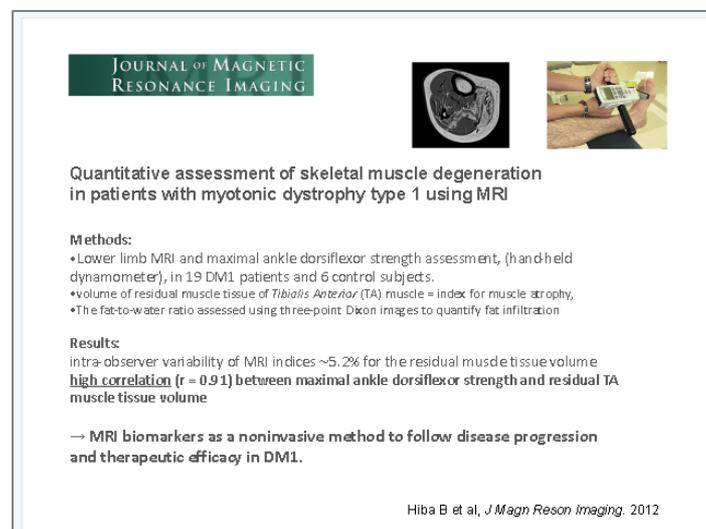
## 1) Dorsiflexion de la cheville



## 2) Mesure précise de la myotonie



## 3) Imagerie et dégénérescence musculaire



## 8. Etude de la sensibilité aux changements de la MFM dans la DM1

Pascal Rippert (Lyon)

La Mesure de Fonction Motrice (MFM), développée dans le service de rééducation pédiatrique des Hospices Civils de Lyon depuis 1998 (Capucine de Lattre, Pascal Rippert, Carole Vuillerot), est un outil fiable évaluant la fonction motrice et sa progression dans la plupart des maladies neuromusculaires.

**Données générales sur la MFM**

**Objectifs de la MFM:**

- Evaluation et description des capacités motrices d'enfants et d'adultes atteints d'une maladie neuromusculaire quel que soit le niveau de sévérité (marchants ou non marchants)
- Evaluation de la progression des capacités motrices

**Versions de la MFM:**

- 2 versions sont disponibles:
  - **MFM-32** : 32 items, validée pour des patients atteints d'une maladie neuromusculaire de 6 à 60 ans.
  - **MFM-20** : 20 items de la MFM-32, validée pour des patients atteints d'une maladie neuromusculaire de 2 à 7 ans

2

Cette échelle est utilisable quel que soit la gravité de la déficience motrice ou le statut ambulatoire du patient, permettant son utilisation durant toute la durée du suivi du patient, même en cas de perte de la marche.

**Base de données MFM**

**Base de données MFM :**

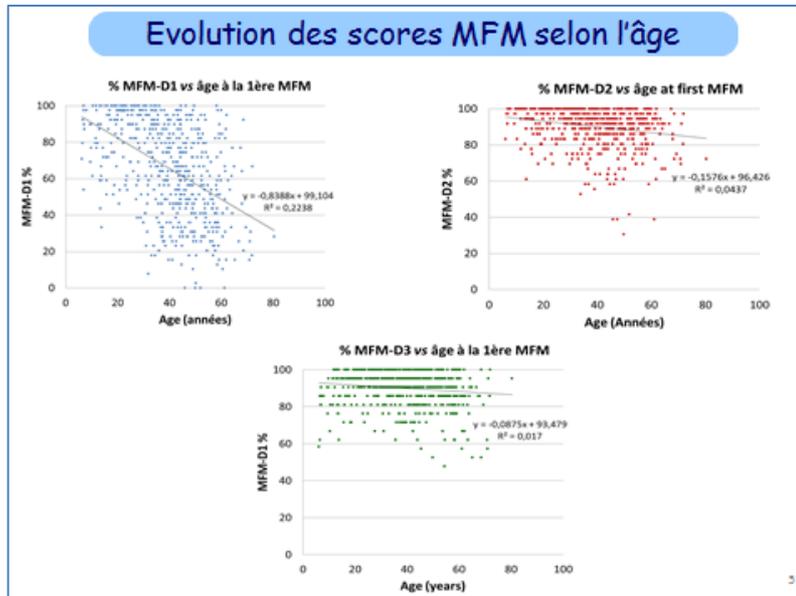
- Disponible sur Internet depuis 2007

**Données Steinert dans la base :**

- ✓ **618 patients, 1038 MFM**
  - MFM patients > 18 ans : 930 soit 90 %
  - Moyenne de MFM/patients = 1,81 ± 1,21 (max = 8)
  - Nombre de MFM ou le patient est marchant le jour de la passation : 991 / 1038 MFM

3

En utilisant les données issues de la base de données MFM disponible sur Internet depuis 2007, nous souhaitons étudier l'applicabilité, la fiabilité et la sensibilité au changement de la MFM dans la maladie de Steinert et préciser l'histoire naturelle de la maladie de Steinert par la MFM. Par ailleurs, en croisant les données de la base MFM avec les données de DM-SCOPE nous souhaitons rechercher des corrélations entre scores MFM et données cliniques (nombre CTG, MIRS, atteinte cardiaque,...).



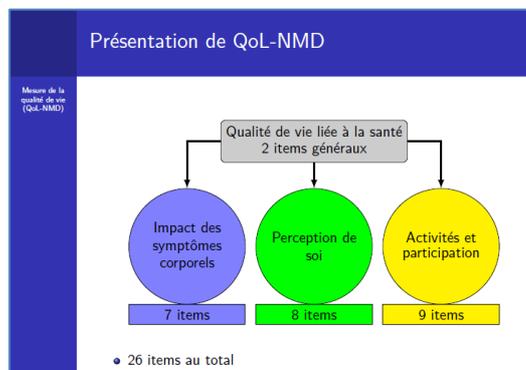
Les résultats préliminaires montrent un intérêt particulier du sous score D1 de la MFM pour le suivi longitudinal des patients DM1.

## 9. Mesure de la qualité de vie par l'échelle QoL-NMD

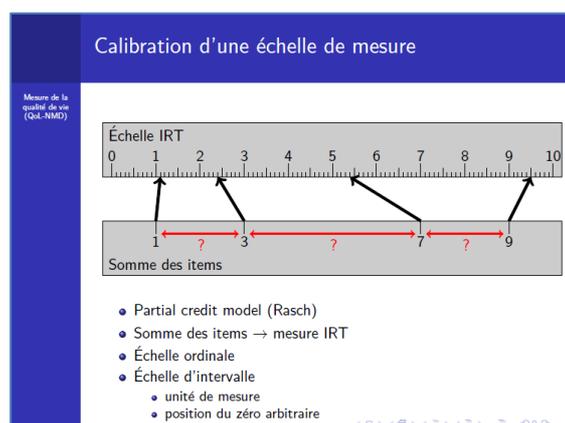
Antoine Dany (Reims)

Projet de Brice Lavrard (chef de clinique en Médecine physique et de réadaptation à Reims).

Le questionnaire QoL-NMD permet de mesurer la qualité de vie des patients atteints d'une maladie neuromusculaire génétique, lentement progressive et à prédominance motrice.



Ce questionnaire a été construit et validé psychométriquement par la théorie de réponse à l'item ce qui permet d'obtenir des mesures d'intervalles.



L'équipe envisage de collaborer avec le réseau DM-scope pour faire un travail spécifique sur un échantillon constitué exclusivement de patients atteints de dystrophie myotonique de type 1: valider le questionnaire, estimer des paramètres de mesure et établir des normes de qualité de vie.

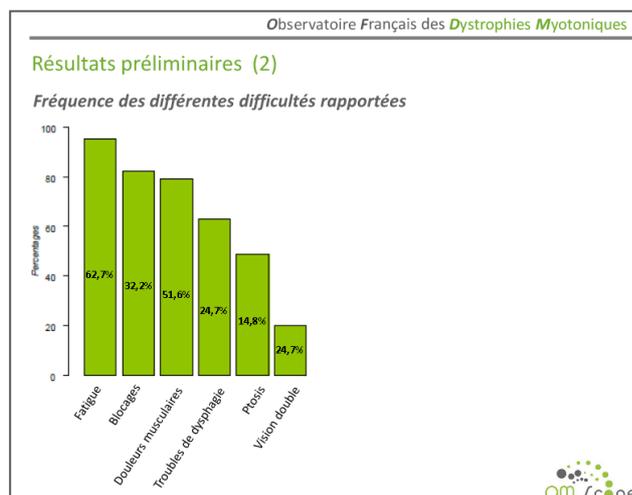
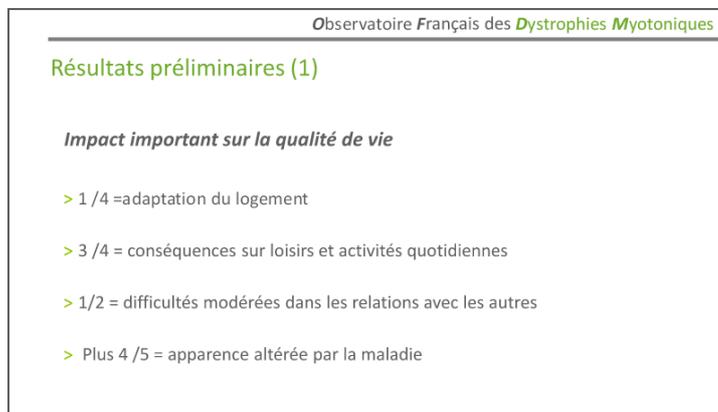
## 10. Confrontation données de qualité de vie et atteinte clinique - premiers résultats

Céline Dogan (Créteil)

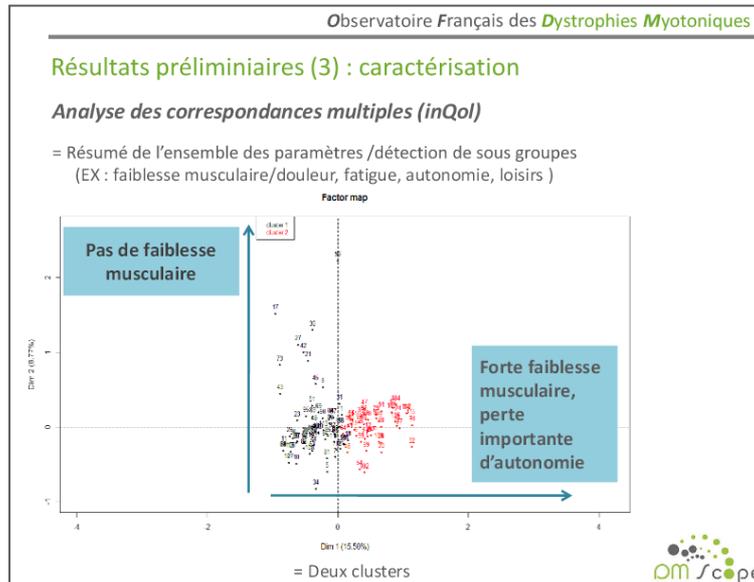
L'étude vise à confronter les données cliniques recueillies par les cliniciens des centres experts aux données de qualité de vie, collectées lors des réunions d'information organisées par le groupe d'intérêt Steinert ou lors des visites d'accompagnement des référents parcours santé (RPS) de l'AFM-Téléthon (17 services régionaux collaborateurs). A ce jour, 222 questionnaires ont été retournés et ont permis d'enregistrer 144 nouveaux patients. Une enquête de terrain auprès des RPS a montré que le questionnaire qualité de vie permet d'aborder des sujets habituellement difficiles et de mieux connaître la situation des patients accompagnés. Cette phase test confirme la faisabilité de la diffusion d'un tel questionnaire à l'échelle nationale et relève l'importance de recueillir également le point de vue de l'aidant.

Le questionnaire utilisé pour collecter les données de qualité de vie (échelle InQol) ayant été traduit de la version anglophone, la première phase de notre étude a consisté en la validation du questionnaire dans sa version française (interne : corrélation attendue de variables distribuées dans le questionnaire ; externe : corrélation et cohérence avec les résultats provenant de DM-Scope pour les variables communes).

Voici ci-dessous les résultats préliminaires de ce travail :



Une première analyse des correspondances multiples (paramètres retenus : faiblesse musculaire, fatigue, douleur, autonomie, loisirs) a permis d'identifier deux groupes patients :



Ces deux groupes font l'objet d'une première caractérisation clinique :

Observatoire Français des **Dystrophies Myotoniques**

### Résultats préliminaires (4) : caractérisation

#### Caractéristiques cliniques des clusters (DM-Scope)

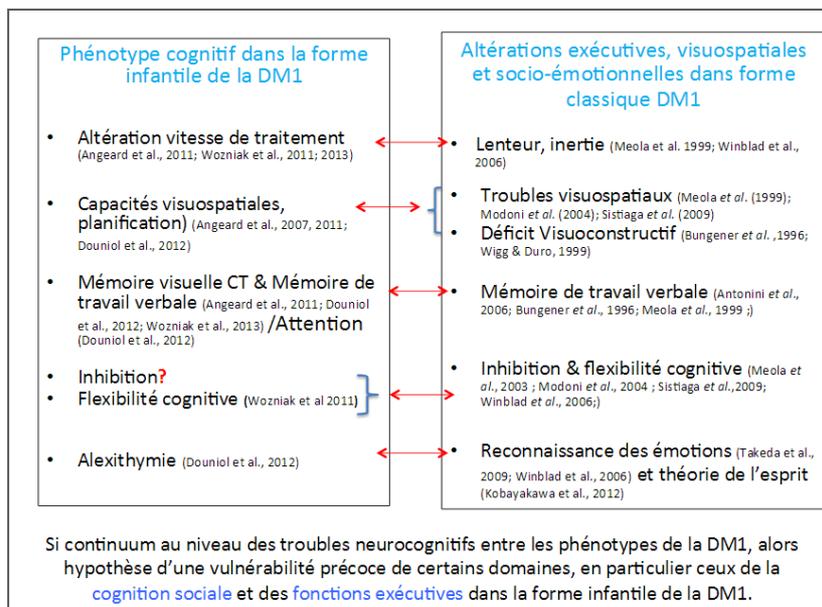
		Ensemble (N=56)	cluster 1 (N=39)	cluster 2 (N=17)
pacemaker ou défibrillateur	Non	35 (87.5%)	25 (86.21%)	10 (90.91%)
	Oui	5 (12.5%)	4 (13.79%)	1 (9.09%)
Age		41.93 (11.16)	41.64 (11.72)	42.59 (10.09)
Age diagnostique génétique		33.82 (14.23)	33.54 (14.86)	34.13 (14.17)
CTG		569.77 (423.19)	623.5 (503.51)	505.3 (315.52)
Forme clinique	1 Congénital	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	2 Infantile	6 (20.69%)	3 (17.65%)	3 (25%)
	3 Juvenile	6 (20.69%)	5 (29.41%)	1 (8.33%)
	4 Adult	14 (48.28%)	9 (52.94%)	5 (41.67%)
	5 Late onset	3 (10.34%)	0 (0%)	3 (25%)
Ventilation assistée	Non	34 (70.83%)	25 (73.53%)	9 (64.29%)
	Oui	14 (29.17%)	9 (26.47%)	5 (35.71%)
scolarité	0-3	16 (76.19%)	11 (84.62%)	5 (62.5%)
	3-6	5 (23.81%)	2 (15.38%)	3 (37.5%)
MIRS	1-2	9 (18.75%)	9 (25.71%)	0 (0%)
	3-5	39 (81.25%)	26 (74.29%)	13 (100%)

= Profils d'évolution clinique différents

## 11.« Théorie de l'esprit : étude dans la forme infantile »

Nathalie Angeard (Paris)

L'objectif général de cette recherche est d'apporter une compréhension fine des troubles cognitifs dans les domaines des fonctions exécutives (qui permettent un comportement flexible et adapté au contexte) et de la théorie de l'esprit (attribuer un état mental ou émotionnel à autrui) chez les enfants et adolescents porteurs de la forme infantile de la DM1.



Les résultats préliminaires mettent en évidence dans la tâche de reconnaissance des expressions émotionnelles un effet de facilitation pour la condition bimodale (visage + interjection) vs uni modale (visage ou interjection). Néanmoins, à l'inverse des sujets contrôles, les patients DM1 présentent un temps de traitement des expressions faciales émotionnelles significativement plus long.

## 12.« Personnalité et DM1 »

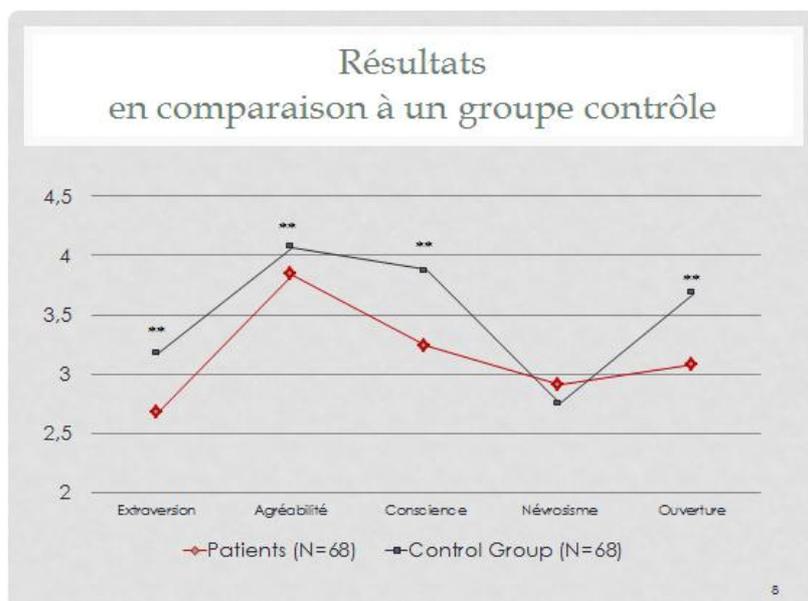
Lisa Minier (Paris)

Nous avons évalué la personnalité chez 68 patients atteints de DM1 (38 femmes, âge moyen = 46 ans). Afin d'évaluer les cinq grandes dimensions de la personnalité, nous avons utilisé le *Big Five Inventory-Fr* (BFI-Fr ; traduit par Plaisant et al., 2010). Le premier résultat important de notre étude est que les patients DM1 ont un profil de personnalité atypique : leurs traits de personnalité sont émoussés en comparaison à la population générale et les différences de genres semblent effacées par la maladie. Le second résultat important est l'exception de la dimension Névrosisme qui obtient des scores étonnamment bas.

*Big Five* et DM1

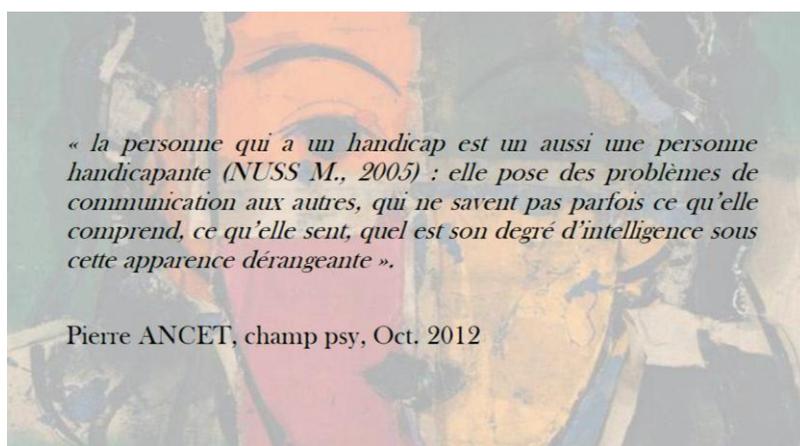
- Dans la littérature
  - Toutes les dimensions sont dans la moyenne
    - Bertrand et al., 2015
  - Névrosisme corrélé à la santé mentale et physique des patients
  - Conscience corrélée à la santé mentale des patients
    - Laberge et al., 2013
- Nos hypothèses
  - Apathie : E, A, C, O ↓
  - Trouble dysexécutif : C, O ↓ et N ↑
  - Difficultés émotionnelles & Isolation sociale : E, A ↓ et N ↑
  - Extraversion, Agréabilité, Conscience et Ouverture : ↓
  - Névrosisme : ↑

5



### 13. Conséquences de l'atteinte faciale sur les relations avec l'entourage

Claire-Cécile Michon, doctorante (Paris)



Les patients atteints de DM1, leurs proches, ainsi que les professionnels de santé qui les accompagnent, rapportent des difficultés de compréhension mutuelle. Les proches et les professionnels au contact de patients atteints de DM1 peuvent avoir le sentiment que le patient ne s'investit pas dans la prise en charge ou ses activités, qu'il manque de motivation et « n'y met pas du sien ». De leur côté, les patients se sentent parfois incompris, voir jugés, et peuvent rapporter également un sentiment d'isolement.

Comment expliquer ces difficultés de compréhension, voire de communication ?

Une des pistes explorées ici est le rôle de la communication non verbale (CNV). Comment la CNV est-elle perçue lors d'atteinte faciale ? Comment réagit-on face à un patient qui « tire la gueule » ? Comment le patient interprète, réagit face aux réactions de son interlocuteur ? Et quand ce que dit le patient contredit ce que l'on voit, qui croit-on ?

Nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux expressions du visage. Un test de reconnaissance des expressions émotionnelles sur des visages de patients et des visages contrôles a été élaboré et proposé à 57 sujets ne connaissant pas la DM1.

Les résultats mettent en évidence de grandes difficultés dans la reconnaissance des émotions exprimées par les patients, et interroge sur nos capacités empathiques face à ces patients. Pour rappel, l'empathie est au service de la compréhension d'autrui, de son propre point de vue, de son état affectif, de ses intentions.

Nos réflexions doivent s'ouvrir sur la perception que nous avons du corps handicapé ou l'impact de l'atteinte de la posture qui peut également générer des erreurs d'attribution d'intention ou d'états internes. Nous concluons en citant M.L. Brunel et J. Cosnier : « C'est par notre corps que l'on a en écho connaissance du corps d'autrui ; ainsi le corps est un instrument essentiel du support de l'activité mentale mais aussi de l'activité relationnelle empathique avec le monde et avec les autres [...] Le corps serait l'organe d'un sixième sens, le sens de la compréhension d'autrui. » (*L'empathie, un sixième sens*, 2012).

## 14. DM1 et atteinte rétinienne

Tyu Nga Brignol (Paris)

Diverses atteintes oculaires peuvent se manifester dans la DM1 mais les atteintes rétiniennes, bien que décrites pour la première fois en 1946, ont fait l'objet d'un nombre limité de publications.

### Revue de la littérature : résultats

- Rétine région maculaire :**
  - altérations pigmentaires réticulées
  - trous maculaires lamellaires spontanés bilatéraux
  - schisis (kystes) en région fovéolaire
  - épaissement de la macula (MER)
- Rétine centrale :** hyperpigmentation
- Rétine en moyenne périphérie :** atteintes de l'épithélium pigmentaire (atrophie, mottes de pigments)
- Rétine périphérique :** altérations atrophiques, hyperpigmentation. ↘ acuité visuelle dans l'obscurité.
- ↘ **adaptation** fonctionnelle à **l'obscurité**  
**ERG :** ↘ amplitude ondes a et b
- Membrane épirétinienne (MER)**
- Chez les patients DM1, la baisse d'acuité visuelle peut être causée par une **cataracte** et/ou une **atteinte rétinienne**.
- D'après une **étude de surveillance (>5ans)**, les atteintes pigmentaires rétiniennes sont **d'évolution lente** (*Kimizuka, 1993*).
- Il est pertinent **d'analyser les lésions rétiniennes** susceptibles de limiter l'amélioration visuelle **après une chirurgie de la cataracte** (*Esteves, 2013*).
- Comme il existe un traitement pour la MER, **l'OCT** devrait être mise en œuvre dans le cadre d'un **bilan ophtalmologique** en cas de **baisse d'acuité visuelle** dans la DM1 (*Kersten, 2014*).

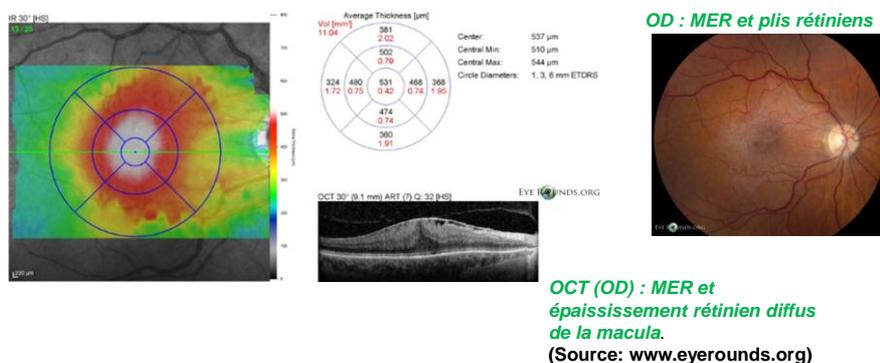
Une recherche dans PubMed a permis d'identifier 29 articles rapportant des cas et des séries de cas. Des lésions rétiniennes ont été observées dans diverses régions de la rétine.

De nouveaux outils d'exploration de la rétine comme la tomographie en cohérence optique (OCT) permettent leur visualisation précoce. L'OCT est une technique d'imagerie du fond d'œil non invasive (aucun contact direct avec l'œil). Mais l'examen ne pourra pas être réalisé si le patient ne peut pas se tenir assis, s'il a une grosse cataracte ou un blépharospasme important.

## Membrane épirétinienne (MER)

Dans une étude ayant inclus **30 patients DM1 et 28 contrôles** ([Kernsten, 2014](#)), la **tomographie en cohérence optique (OCT)** a révélé chez les patients DM1:

- une **membrane épirétinienne (MER)** : **48.2% des yeux DM1 vs 12.5% des yeux contrôles**,
- un **épaississement de la région maculaire** significativement supérieur (DM1 vs contrôles : 327.3  $\mu\text{m}$  vs 308.5  $\mu\text{m}$ ),
- **56,7% des patients DM1** présentaient une **MER dans au moins un œil**.



Une étude collaborative avec DM-Scope entre ophtalmologistes pneumologues des Centres de référence/compétence MNM permettrait de mieux caractériser les atteintes rétiniennes chez les patients DM1, et de mieux comprendre leur physiopathologie et leur retentissement sur la fonction visuelle.

### 15. DM1 et fatigue-Projet européen Optimistic

Guillaume Bassez (Paris)

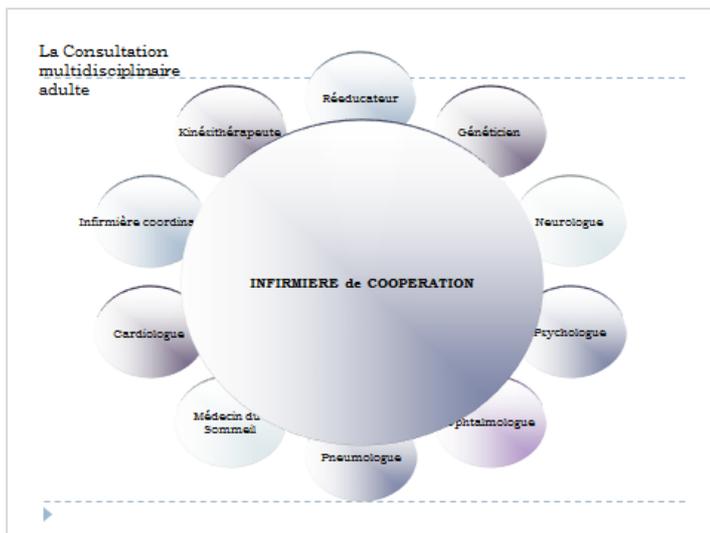
- Projet européen FP7, centré uniquement sur la DM1, 4 pays (UK, Allemagne, Pays-Bas, France), > 240 patients, 3 ans
- Rationnel centré sur la fatigue qui réduit l'activité des patients et génère un déconditionnement musculaire
- Méthode : Mise en place d'un programme de reconditionnement sans médicament reposant sur une thérapie cognitive et comportementale (TCC).
- Outcomes : cardiaque, biomarqueurs (prélèvement annuel pour quantifier l'instabilité sur 3 ans), IRM musculaire, analyses génétiques
- Retour sous forme de guidelines (2017).

### 16. Projet infirmière coopératrice

Armelle Magot et Raphaele Chasseriau (Nantes)

**Problématique :** Sur Nantes, le nombre de consultations pluridisciplinaires par mois n'est pas suffisant pour suivre la file active de patients DM1. Les délais sont très longs entre les consultations (bien éloignés du suivi annuel recommandé), ce qui entraîne une perte de qualité dans le suivi et discrimine les patients (priorité aux patients avec les difficultés les plus invalidantes).

**Objectif du projet:** Réflexion autour de la création d'un nouveau type de prise en charge complémentaire à la CMD.



**Méthode :** Adaptation française du modèle de prise en charge Québécois « OGIS-DM1 ». L'outil a été conçu pour être utilisé dans le cadre de la pratique de l'infirmière, de la consultation initiale et le suivi médical des patients. Mettre en place une « infirmière de coopération qui aurait pour attribution de :

- ▶ Dans le registre de l'infirmière
  - ▶ Mener un interrogatoire ciblé type OGIS-DM1
  - ▶ Réaliser la biologie, l'EKG, les EFR
- ▶ Définition de tâches médicales déléguées
  - ▶ Lecture des examens complémentaires?
  - ▶ Prescription d'examens complémentaires?
  - ▶ Réalisation d'un examen neurologique?
  - ▶ Rédaction d'un compte rendu de consultation?

Cette organisation nécessiterait une formation de l'infirmière.

**Infirmière de coopération**

---

▶ Comment y parvenir ?

- ✓ Milieu favorisant l'autonomie
- ✓ Adéquation avec la réglementation française
- ✓ « Formation » et soutien médical
- ✓ Reconnaissance et bonne collaboration avec l'équipe interdisciplinaire
- ✓ Connaissance des réseaux et services offerts
- ✓ Initiative
- ✓ Ouverture

**Etat d'avancement du projet Nantais :** Depuis 2013, l'équipe a entamé les démarches administratives. Le projet a été accepté par l'ARS Pays de Loire en mai 2015. La première consultation selon le modèle OGIS est prévue pour septembre 2016 et l'infirmière est en cours de formation. Mise en place de ces nouvelles consultations envisagée en début 2017.