

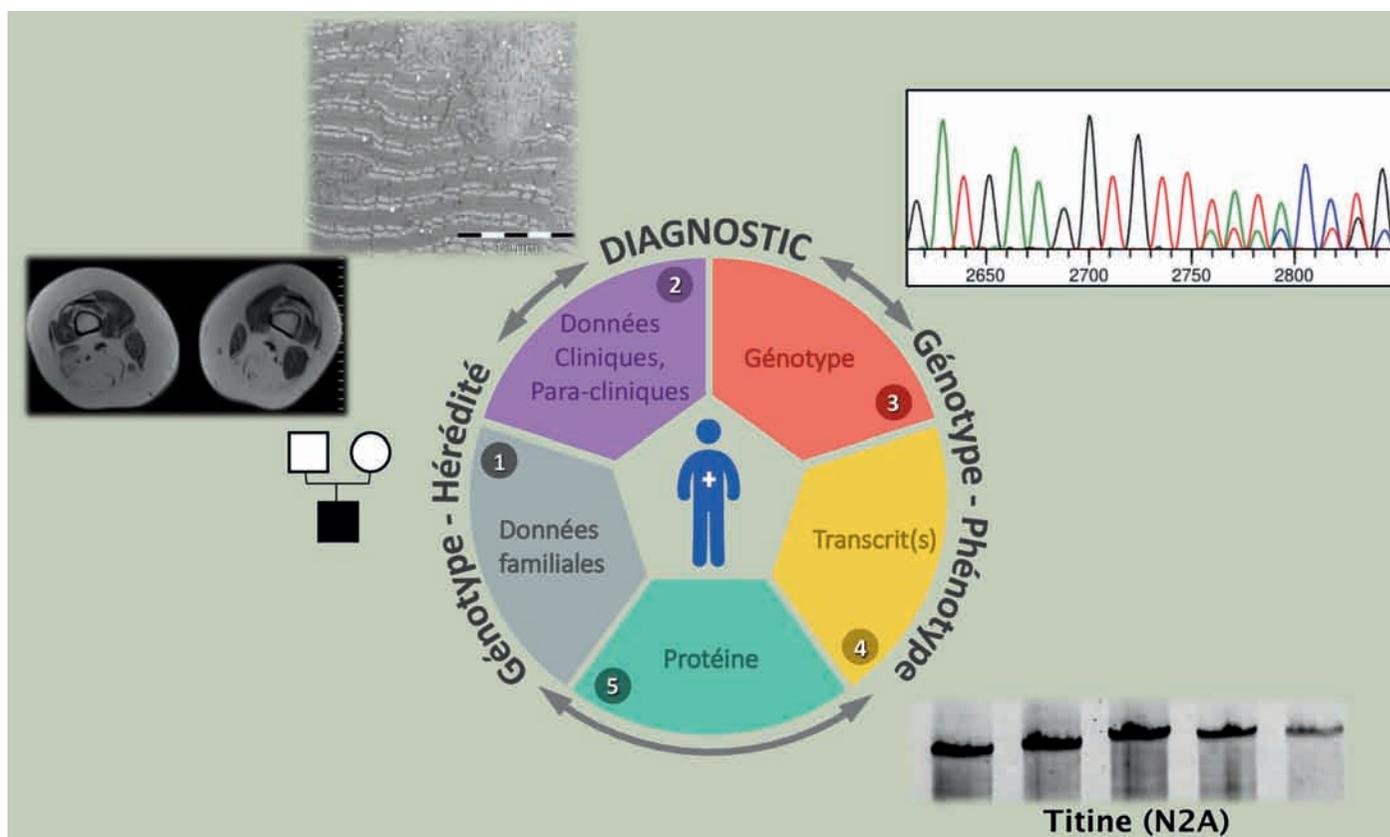
Les cahiers de **myologie**

Mise au point :

Titine et titinopathies



N° **21** - juin 2020



Les cahiers de myologie

N° 21 JUIN 2020

Rédaction

Directrices de la publication
Emmanuelle Salort-Campana
Laurence Tiennent-Herment

Directeurs de la rédaction
Michel Fardeau
J. Andoni Urtizberea

Directeurs adjoints de la rédaction
Valérie Allamand
Guillaume Bassez
Gisèle Bonne
Jean-Claude Kaplan

Rédactrice en chef
Tuy Nga Brignol

Correspondance

SFM
emmanuelle.salort-campana@ap-hm.fr

AFM-Téléthon
BP 59 - 91002 Évry cedex
cahiersdemyologie@afm-telethon.fr

Siège social
Institut de Myologie
75651 Paris cedex 13

Réalisation
EDP Sciences
17, avenue du Hoggar
PA de Courtaboeuf
91944 Les Ulis, France
www.edpsciences.org

Mise en page
Corlet Imprimeur S.A.
ZI route de Vire
14110 Condé-en-Normandie, France

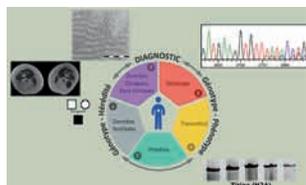
Parution
2 numéros/an
ISSN électronique 2496-1558

Réseau des correspondants

Algérie : Meriem Tazir
Allemagne : Werner Stenzel
Argentine : Alberto L. Rosa
Belgique : Peter Van den Bergh
Bénin : Jules Alao
Brésil : Edmar Zanoteli
Chili : Jorge A. Bevilacqua
Chypre : Kyroula Christodoulou
Croatie : Nina Canki-Klein
Espagne : Carmen Navarro
États-Unis : Kevin Flanigan
Finlande : Bjame Udd
Italie : Corrado Angelini
Japon : Keiko Ishigaki
Liban : André Mégarbané
Maroc : Ilham Slassi
Mexique : Rosa-Elena Escobar
Pérou : Ricardo Fujita
Royaume-Uni : Kate Bushby
Russie : Sergei Kurbatov
Suède : Anders Oldfors
Suisse : Thierry Kuntzer
Tunisie : Fayçal Hentati
Uruguay : Graciela Barros

COMITÉ ÉDITORIAL

Jean-Christophe Antoine
Serge Braun
Gillian Butler-Browne
Françoise Chapon
Bernard Clair
Jean-Marie Cuisset
Isabelle Desguerre
Claude Desnuelle
Christian Devaux
Denis Duboc
Bruno Eymard
Léonard Féasson
Luis Garcia
Marcela Gargiulo
Romain Gherardi
Frédéric Gottrand
Emmanuelle Guiraud
Jean-Yves Hogrel
Nathalie Koulmann
Martin Krahn
Leïla Lazaro
France Leturcq
Edoardo Malfatti
Isabelle Marty
Judith Melki
Nadine Pellegrini
Yann Péréon
Jean Pouget
Pascale Richard
François Rivier
Hélène Rivière
Norma Romero
Sandrine Segovia-Kueny
Emmanuelle Uro-Coste
Jean-Thomas Vilquin
Louis Viollet
Karim Wahbi



© Aurélien Perrin, Laboratoire de génétique moléculaire, EA7402, CHU de Montpellier, Université de Montpellier, France.

Les Cahiers de Myologie et les recommandations aux auteurs sont consultables sur le site
www.cahiers-myologie.org

Tous ensemble contre la COVID-19

Chacun d'entre nous se souviendra du 16 mars 2020, de ce qu'il a fait de cette journée pour se préparer au mieux à la période qui allait suivre et dont nous ne soupçonnions ni la durée, ni le contenu, ni les difficultés engendrées.

Ainsi, à dater de ce jour, la quasi-totalité des collaborateurs de l'AFM-Téléthon est passée en télétravail complet. Une exception majeure toutefois pour les équipes du pôle Yolaine de Kepper, un ensemble de structures et services médico-sociaux situé à Angers et à sa périphérie. Il a fallu en effet poursuivre l'activité de la Maison d'Accueil Spécialisé (MAS) et de l'Habitat service Gâte-Argent tout en multipliant les précautions pour ne pas laisser la COVID-19 pénétrer auprès des résidents et des locataires de ces structures. Depuis le début mars et jusqu'à ce jour, la résidence Yolaine de Kepper est ainsi devenue une forteresse impenable. Grâce à des mesures drastiques d'isolement et de prévention, la population des malades accueillis a, jusqu'à ce jour, échappé à la contamination. Nous avons vu des photos qui démontrent que la vie avec ses petits plaisirs a pu continuer malgré les contraintes du moment.

Pour les autres collaborateurs de l'AFM-Téléthon, soient environ 440 personnes, nous entamons, à l'heure de l'écriture de ces lignes, le 48^e jour de confinement à domicile et donc de télétravail.

L'adaptation s'est faite en 48 heures. Certes, le télétravail était déjà une pratique en place depuis quelques mois à l'AFM-Téléthon mais de façon périodique. Pour autant, il a fallu un engagement sans faille de la direction des services informatiques (DSI) pour équiper en matériel portable ceux qui ne l'étaient pas, déployer des logiciels de travail à distance, et accompagner ce virage numérique accéléré.

Les équipes de la mission Aider (actions familles, actions médicales, affaires publiques), et celles de la direction de la communication ont été, et sont toujours, en première ligne pour apporter aux malades et aux familles tous les conseils, recommandations, fiches techniques et tutoriels nécessaires pour bien se protéger et vivre au mieux le confinement.

Avant même que le confinement ne devienne une obligation gouvernementale, la première de nos recommandations aux familles a été de rester au domicile, et si possible de limiter toute interaction avec l'extérieur en réduisant, voire en supprimant, le recours à des auxiliaires de vie professionnel(le)s ainsi qu'aux intervenants médicaux ou médico-sociaux. Ce n'était pas toujours possible du fait du

degré de dépendance de la personne malade et des capacités d'action, parfois limitées, de son entourage familial ; néanmoins, la grande majorité l'a fait, avec pour retombée positive un très faible nombre de malades neuromusculaires touchés par la COVID-19, mais aussi, comme effet collatéral, une pression accrue sur les aidants familiaux.

Il ne fallait pas laisser pour autant les familles dans des situations d'isolement social. Le lien a pu être maintenu en mobilisant les ressources liées aux technologies de la communication et surtout un très fort engagement des réseaux professionnels et bénévoles de l'association : décryptage et traduction, à l'adresse des malades et des familles, des mesures gouvernementales par l'équipe des affaires publiques, rédaction de fiches pratiques et de fiches-conseils, élaboration de tutoriels, par exemple pour maintenir à domicile un peu d'entretien orthopédique. Le lien social a pu ainsi être maintenu : par téléphone (17 000 appels), mais aussi au travers des courriels, et des messages sur les réseaux sociaux, les sites internet et les blogs des groupes d'intérêt et des délégations... Les services régionaux de l'association, qui avaient suspendu très tôt les visites à domicile, ont poursuivi leur mission d'accompagnement des malades et des familles à distance, via le téléphone et les solutions de visio-conférence. C'est ainsi que de nouvelles familles ont pu faire l'objet d'une première visite « à domicile » en visio-conférence avec un retour d'expérience très positif.

Au total, sur le terrain, ce sont près de 120 Référents Parcours de Santé (RPS) déployés sur toute la France à partir de 18 Services régionaux, ainsi que les équipes bénévoles des délégations et groupes d'intérêt, qui sont mobilisés chaque jour pour apporter leur aide et leur soutien aux familles concernées.

Une cellule d'aide psychologique a pu être mise en place pour faire face à l'angoisse de certains malades ou de leur entourage familial et a mobilisé une dizaine de psychologues de l'Institut de Myologie, de l'hôpital Raymond Poincaré de Garches, du pôle Yolaine de Kepper et de l'AFM-Téléthon. Un dispositif venu en complément de la ligne Accueil Familles, elle-même déjà en place avant la pandémie et dont les effectifs ont été doublés en cette période. Cette assistance est joignable à tout moment de la journée, 7J/7, pour répondre à tous les appels des malades et faire le lien avec l'astreinte médicale et psychologique.

Cette période a permis de renforcer les liens et la collaboration entre le réseau associatif et les cliniciens au sein de la filière FILNEMUS

Les cliniciens et personnels des centres de référence et de compétences ont souvent été mobilisés pour renforcer les équipes dans les unités hospitalières dédiées à la COVID-19. Il a fallu revoir l'organisation hospitalière en isolant les unités neuromusculaires des unités dédiées à la COVID-19, et réorganiser les pratiques habituelles de prise en charge des malades neuromusculaires en soins courants. Les rendez-vous de consultations ou en hôpital de jour ont le plus souvent été reportés pour limiter les risques de contamination ; les examens et interventions non urgentes ont été différés. Il a fallu faire un tri des soins, examens et interventions en identifiant parmi eux, ceux qui ne pouvaient être différés sans mettre en danger le patient neuromusculaire. En parallèle, des solutions de téléconsultations ont pu être mises en place avec les patients et les familles dans beaucoup de centres de références ou de compétence qui ont pu ainsi maintenir le lien médical indispensable et atténuer l'impact de la crise épidémique, notamment dans les situations les plus à risque.

La concertation entre les cliniciens et les directions de l'AFM-Téléthon (actions médicales, actions auprès des familles, affaires publiques) a été exemplaire, constante, quasi quotidienne, l'idée étant de partager toutes les informations pour que les réseaux associatifs puissent s'en faire le porte-parole auprès des familles mais aussi pour leur apporter les réponses aux très nombreuses questions d'ordre médical posées dans le cadre de la prise en charge de leur maladie au vu du contexte épidémique.. Cette concertation a permis d'harmoniser les positions en adaptant une vision strictement médicale aux interrogations, avis et attentes des malades dont l'association est le porte-parole.

Il s'est agi également de partager toutes les informations concernant les cas de patients neuromusculaires touchés par la COVID-19 (heureusement peu nombreux) et l'évolution de leur prise en charge et de leur maladie. Le recensement et la caractérisation de ces cas ont été réalisés dans le cadre de plusieurs enquêtes diligentées au niveau national (à l'initiative de FILNEMUS) et européen (grâce au réseau de référence Euro-NMD).

Une problématique cruciale a été la question de l'admission dans les unités de réanimation des malades neuromusculaires touchés par la COVID-19. Avoir une maladie neuromusculaire n'expose pas la personne à un risque majoré de contamination, avec un bémol toutefois pour les malades sous traitement immunosuppresseur. Les conséquences de l'infection pour les personnes à risque (notamment dans le cas d'une atteinte cardio-respiratoire pré-existante) restent toutefois à déterminer et sont fonction de la pathologie

sous-jacente, de l'âge et du stade évolutif de la maladie. L'AFM-Téléthon en lien avec FILNEMUS a rédigé et diffusé une fiche technique pour les Centres 15 : « Recommandations médicales COVID-19 et maladies neuromusculaires ». Dans celle-ci, nous avons affirmé que toute personne atteinte d'une maladie neuromusculaire était éligible à une prise en charge par le SAMU-Centre 15, et en soins de réanimation en unité hospitalière si nécessaire. Avoir une maladie neuromusculaire ne saurait constituer un motif a priori de refus de soins, *a fortiori* dans le contexte de la COVID-19. FILNEMUS a publié dans la *Revue Neurologique* un article complet sur l'adaptation des pratiques médicales dans le contexte de l'épidémie [1]. La question de l'admission des patients neuromusculaires en réanimation y est abordée en listant les facteurs de bon pronostic en soins de réanimation en fonction des pathologies et des situations. Ce même article a permis de faire le point concernant les modalités d'administration et le maintien éventuel de traitements propres aux malades neuromusculaires, y compris les thérapies innovantes, ainsi que la conduite à tenir concernant les essais cliniques en cours. Afin d'aider concrètement les familles, l'AFM-Téléthon a mené de nombreuses actions pour doter de masques les familles et leurs aidants. L'accès aux masques et leurs modalités de distribution par les pouvoirs publics ont beaucoup évolué depuis le début de la crise sanitaire. L'AFM a mené une action forte de lobbying pour favoriser l'accès aux masques pour les malades et leurs aidants. Aujourd'hui, cet accès est possible pour les Services d'Accompagnement à Domicile *via* les Groupements Hospitaliers Territoriaux, et pour les aidants salariés en emploi direct *via* les pharmacies, même si cela ne fonctionne pas partout. Pour les malades et les aidants familiaux, l'AFM-Téléthon a donc effectué des demandes de masques région par région, auprès des Agences Régionales de Santé et parfois des Conseils Régionaux. À ce jour, les 14 régions ont répondu favorablement avec des stocks allant de 10 000 à 100 000 masques.

Depuis la mi-avril, l'AFM-Téléthon distribue les masques obtenus *via* ses Services régionaux avec l'appui des réseaux bénévoles, ses partenaires/prestataires intervenant auprès des familles, mais aussi le soutien des équipes de la Croix-Rouge Française Ile-de-France, sans oublier de nombreux partenaires logistiques avec un seul objectif : les remettre aux familles à risque qui en seraient dépourvues. Ces premiers lots de masques restent malheureusement insuffisants et des critères ont été définis pour en prioriser la distribution. Ces critères tiennent compte du risque de complications importantes pour les personnes malades avec atteinte respiratoire et la difficulté de leur prise en charge en cas de contamination par le coronavirus. La population prioritaire est donc celle des personnes trachéotomisées ou ventilées

ayant recours à de l'aide humaine en emploi direct, par un service prestataire et de leurs aidants familiaux non équipés de masques ou risquant d'être à court de masques et les malades ayant un proche contaminé par le coronavirus (suspecté ou confirmé).

Et après le 11 mai...

Le court-moyen terme, c'est la période qui commence au 11 mai avec le début de la sortie du confinement. Pour l'AFM-Téléthon, cette étape doit être prudente et très progressive afin de n'exposer ni les malades ni ses collaborateurs, bénévoles et salariés, à une recrudescence des risques de contamination. C'est pourquoi, dans un esprit de responsabilité individuelle et collective, nous maintiendrons le télétravail pour nos collaborateurs, partout où c'est possible, sans nuire à la dynamique des équipes et à l'efficacité des actions.

Compte tenu du retour d'expérience de ces dernières semaines, il nous paraît essentiel de maintenir ce lien renforcé entre l'association et les cliniciens de FILNEMUS.

Pour les malades et les familles, la question n'est pas seulement de dire qui peut sortir du confinement sans trop de risque et qui ne le peut pas. Ce serait une approche arbitraire et simpliste d'une distinction entre deux catégories de citoyens, les « confinés » et les « déconfinés ». Or dans un contexte où une telle situation pourrait durer plusieurs mois voire davantage, cette vision doit être obligatoirement interrogée :

- La population des malades neuromusculaires n'est pas homogène et les facteurs de risque la concernant ne sont pas encore suffisamment définis sur des critères scientifiquement solides. Elle comporte aussi bien des personnes à très haut risque que des personnes à faible risque, selon la gravité de la pathologie neuromusculaire et son évolutivité, bien qu'ils soient globalement supérieurs à ceux de la population française. Il n'y a rien de comparable entre un malade atteint d'une myopathie de Duchenne évoluée, trachéo-ventilé, et par exemple certaines neuropathies périphériques qui présentent, statistiquement parlant, un risque cardio-respiratoire beaucoup plus réduit. S'agissant de maladies évolutives, comme le sont beaucoup de maladies neuromusculaires, la question de l'âge est, peut-être davantage encore que dans la population générale, un facteur dramatique d'aggravation du pronostic, les risques cardio-respiratoires s'amplifiant avec l'évolution de la maladie neuromusculaire jusqu'à parfois une issue fatale. En conséquence, la sortie de confinement d'une personne atteinte d'une maladie neuromusculaire ou de son entourage familial représente une vraie mise en danger avec un risque de contracter la COVID-19.

- Ces deux catégories (« confiné » et « non-confiné ») ne peuvent être physiquement totalement séparées. Les

personnes dépendantes fragiles ont besoin de contacts rapprochés avec des personnes « déconfinées » (auxiliaires de vie, autres membres de la famille, soignants...). Plus le temps passera, plus ces contacts nécessaires vont devoir se multiplier (épuisement des aidants, accès aux soins jusqu'ici repoussés, nécessité psychologique de sortir d'un espace restreint, etc.).

- Les réalités de résidence sont très différentes selon que les personnes se trouvent en établissement ou à domicile. Et parmi ces dernières certaines vivent seules, d'autres en couple ou en famille, et les conditions d'exiguïté de l'habitation et de revenus sont très diverses.

- La capacité de résistance des personnes et des familles, bien qu'élévée, a forcément des limites. La perspective d'une poursuite du confinement dans les mêmes conditions qu'actuellement sera de plus en plus difficile à supporter, y compris dans les familles où se trouvent des personnes à très haut risque.

L'approche qu'il faut retenir dans le cadre de la sortie de confinement doit plutôt être de savoir comment, dans la durée, protéger au mieux les personnes en fonction des risques qu'elles encourent, soit directement à cause de la COVID-19, soit indirectement en raison des conséquences de renoncement aux soins et aux indispensables interactions sociales.

Cette protection, pour être acceptée et efficace, peut passer par des mesures de confinement prolongé mais ses modalités doivent pouvoir être modulées en fonction des situations.

Un travail de pédagogie, d'information, de transparence mais aussi d'anticipation est prioritaire. Afin de pouvoir prendre leurs décisions, les personnes concernées doivent avoir une visibilité sur les conditions et la durée prévisible des différentes mesures. Pour être acceptables, elles doivent être comprises comme des mesures de protection. Il faut donner les moyens aux personnes de pouvoir faire des choix éclairés pour eux et pour l'ensemble de la collectivité. Et comme il ne saurait y avoir de mesure légalement obligatoire restreignant les libertés individuelles d'une catégorie de citoyens, c'est sous la forme de recommandations et d'un appel à la responsabilité individuelle de chacun que des mesures de ce type pourront être envisagées. Pour sa part, l'AFM-Téléthon fera des recommandations aux familles neuromusculaires faisant appel à leur responsabilité à l'aune des risques qu'elles encourent. La recommandation d'un prolongement du confinement et du respect des mesures barrières, sous une forme volontaire et adaptée à chacun, nous semble à ce jour une nécessité.

En pratique, il faut dès à présent garantir un accès prioritaire et gratuit aux équipements de protection individuelle (EPI) pour toutes les personnes à risque et leurs aidants, qu'ils soient familiaux ou salariés. La nature de ces

matériels peut être modulée en fonction des risques mais elle doit être une priorité absolue. Malgré les mesures gouvernementales à ce sujet, la situation observée actuellement n'est pas du tout satisfaisante. En particulier, les aidants salariés en emploi direct n'ont qu'un accès très partiel aux masques, avec une grande hétérogénéité de pratiques selon les régions. Par ailleurs, les aidants familiaux qui se sont substitués aux aidants professionnels par mesure de prévention pour la personne fragile n'ont, eux, aucun accès aux EPI. En termes d'accès à ces moyens de protection et tout particulièrement aux masques, les personnes fragiles, leurs aidants et leurs enfants ou leur fratrie, ne peuvent, dans la durée être considérés comme le reste de la population française et doivent être alimentés, a minima en masques chirurgicaux pour le plus grand nombre, et en masque FFP2 pour les aidants accompagnant un malade trachéo-ventilé ou sous ventilation non invasive.

En parallèle, il faut également garantir un accès prioritaire et gratuit aux tests PCR et immunologiques pour les personnes à risques et leurs aidants familiaux et salariés afin qu'elles puissent adapter les mesures de protection en fonction de leur statut vis-à-vis de la COVID-19.

Au niveau médical, la poursuite ou la reprise de soins déprogrammés doit être une priorité. Pour les personnes à risque, des organisations spécifiques doivent être mises en place afin que les prises en charge à l'hôpital, notamment en consultation et en hôpital de jour, puissent se faire en toute sécurité. La suppression des temps d'attente et des dérogations pour l'utilisation de transports sanitaires sont nécessaires. En particulier :

- Les suivis en centre d'expertise, centre de référence ou de compétences, doivent reprendre avec pour chaque malade l'établissement d'un bilan des conséquences de la période de confinement et des mesures de compensation à mettre en place le cas échéant.

- Les activités de diagnostic, notamment au niveau moléculaire, doivent reprendre. La lutte contre l'errance diagnostique reste un enjeu majeur dans le monde des maladies rares et il ne faudrait pas qu'elle soit sacrifiée au motif de la mobilisation des ressources pour faire face à la multiplication intensive des tests COVID-19.

- Les interventions chirurgicales qui ont été différées doivent être rapidement reprogrammées.

- Les thérapies innovantes administrées dans le cadre hospitalier, comme par exemple les injections de nusinersen pour l'amyotrophie spinale, doivent être, lorsqu'elles ont été différées, réactivées en urgence. Un bilan fonctionnel et respiratoire doit être établi à la reprise des injections.

- enfin, pour certaines pathologies neuromusculaires à impact cognitif (myopathie de Duchenne, Steinert) une évaluation des conséquences de l'isolement social doit être réalisée avec à la clé d'éventuelles mesures de soutien psychologique adaptées.

La période qui s'ouvre n'est pas la fin de la crise épidémique mais une nouvelle période où nous allons vraisemblablement continuer de cohabiter avec ce virus avec le risque accru majeur qu'il représente pour la population des malades neuromusculaires. Notre challenge collectif sera à la fois de reprendre une pratique de médecine d'excellence pour ces malades, un accompagnement soutenu au quotidien, tout en maintenant un arsenal de mesures de prévention drastiques pour cette population, jusqu'à, si nécessaire, une recommandation de poursuite du confinement dans les situations les plus à risque. En veillant aussi à ce que les effets délétères d'un confinement prolongé ne soient pas supérieurs aux risques que représenterait une infection par la COVID-19. Un défi immense que l'action collective et partenariale entre tous les acteurs, scientifiques, médecins et associations de malades doit nous permettre de relever.

All united against COVID-19

Christian Cottet Directeur Général, AFM-Téléthon, Évry, France
ccottet@afm-telethon.fr

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCE

1. Solé G, Salort-Campana E, Peroon Y, Stojkovic T, Wahbi K, Cintas P, Adams D, Laforêt P, Tiffreau V, Desguerre I, Pisella LI, Molon A, Attarian S ; FILNEMUS COVID-19 study group. Guidance for the care of neuromuscular patients during the covid 19 pandemic outbreak. *Rev Neurol (Paris)* 2020 Apr 20. pii : S0035-3787(20)30523-3. doi : 10.1016/j.neurol.2020.04.004.

ÉDITORIAL / EDITORIAL

- 3 **Tous ensemble contre la COVID-19**
All united against COVID-19
Christian Cottet

MISE AU POINT / FOCUS

- 9 **Une approche clinico-biologique intégrée pour interpréter la pathogénicité des variants du gène de la titine**
An integrated clinical-biological approach for interpreting the pathogenicity of titin gene variants
Aurélien Perrin, Raul Juntas-Morales, Mireille Cossée
- 16 **Corrélations phénotype-génotype dans les titinopathies**
Phenotype-genotype correlations in titinopathies
Raul Juntas-Morales, Aurélien Perrin, Mireille Cossée

LU POUR VOUS / LITERATURE REVIEW

- 21 **Préclinique** *Preclinical studies*
Évidence préclinique de l'effet thérapeutique de l'efgartigimod dans un modèle de myasthénie anti-MuSK
Preclinical evidence of the therapeutic benefit of Efgartigimod in a model of myasthenia gravis mediated by anti-MuSK antibodies
Alexandra Clarissa Bayer Wildberger, Jean-Thomas Vilquin
- 23 **Mécanisme de la circulation perturbée du calcium et son traitement dans une cardiomyopathie dilatée (CMD) associée ou non à une déficience en dystrophine (DMD)**
Mechanism of disturbed calcium circulation and its treatment in the general case of dilated cardiomyopathy (CMD) and associated with dystrophin deficiency (DMD patient)
Dominique Mornet
- 24 **Génétique** *Genetics*
Dystrophie musculaire de Becker due à un saut d'exon induit par des mutations du gène DMD décalant le cadre de lecture
Becker muscular dystrophy due to exon skipping induced by mutations in the DMD gene delaying the reading frame
Valérie Allamand
- 25 **Clinique** *Clinical research*
L'interprétation des biopsies de myosites inflammatoires reste difficile
Interpreting inflammatory myositis biopsies remains difficult
Françoise Chapon

- 26 **La chloroquine peut être toxique pour le muscle, il ne faut pas l'oublier !**
Chloroquine can be toxic to the muscle, let's not forget it!
J. Andoni Urtizberea
- 28 **La reconnaissance des émotions via l'expression faciale et les postures corporelles dans les dystrophies myotoniques de type 1 et 2 (DM1 et DM2)**
Recognition of emotions through facial expression and body postures in type 1 and 2 myotonic dystrophies (DM1 and DM2)
Claire-Cécile Michon, Christian Réveillère
- 30 **Impact de la ventilation mécanique et des méthodes de ventilation sur la perception de vie et de santé de malades atteints de dystrophie musculaire de Duchenne**
Impact of mechanical ventilation methods on life perception for patients with Duchenne de Boulogne
Ghilas Boussaid, Christian Réveillère
- 32 **La LGMD R21 liée au gène POGLOT1 : une myopathie ultra-rare aisément reconnaissable grâce à la biopsie et à l'imagerie musculaires**
POGLOT1-linked LGMD, a megare rare myopathy easily recognizable on muscle biopsy and imaging
Edoardo Malfatti
- 34 **Maladies neuromusculaires et COVID-19**
Neuromuscular disorders and COVID-19
Ghilas Boussaid, Christian Devaux, Sandrine Segovia-Kueny

MYOLOGIE DANS LE MONDE / MYOLOGY AROUND THE WORLD

- 36 **Chroniques russes...**
Russian chronicles...
J. Andoni Urtizberea

PARTENARIATS / PARTNERSHIPS

- 42 **Actes de la Journée Filnemus « Troubles cognitifs et maladies neuromusculaires »**
Proceedings of the Filnemus Meeting 'Cognitive issues and neuromuscular disorders'
Yann Péréon, Géraldine Merret

63 **AGENDA / FORTHCOMING MEETINGS**

LE BILLET DU LUNDI



Un nouveau service de la Filière de Santé FILNEMUS est disponible depuis début 2020

Une info-lettre hebdomadaire gratuite vous tient informés :

- de l'actualité de la filière
- des publications du domaine
- des webinars programmés
- des appels à collaboration en cours
- et d'un agenda événementiel régulièrement mis à jour

Pour l'obtenir, et si ce n'est pas déjà fait, inscrivez-vous sur le site Filnemus
<http://www.filnemus.fr/>



SEE YOU ONLINE IN SEPTEMBER

WMS25: Virtual Congress
30th September - 2nd October 2020

www.wms2020.com



Une approche clinico-biologique intégrée pour interpréter la pathogénicité des variants du gène de la titine

Aurélien Perrin¹, Raul Juntas-Morales^{1,2}, Mireille Cossée¹

La titine est la plus grande protéine présente dans notre organisme. L'isoforme la plus longue a un poids moléculaire de 4 200 kilodaltons. Deux filaments de titine à polarité opposée recouvrent chaque moitié du sarcomère entre le disque Z et la ligne (ou bande) M. La titine joue un rôle crucial dans le maintien de l'intégrité de la structure du sarcomère par l'intermédiaire d'interactions avec de nombreuses protéines dont la myosine, l'actine, l'alpha-actinine, les calpaïnes 1 et 3, l'obscurine, la téléthonine et bien d'autres [1].

Les titinopathies sont des pathologies en relation avec des altérations de la titine codée par le gène *TTN*. Le développement des techniques de séquençage à haut débit a permis l'identification d'un nombre important de variants du gène de la titine. Précédemment au séquençage à haut débit, presque uniquement la partie C-terminale était séquencée, ce qui explique que la majorité des phénotypes initialement décrits concerne cette seule partie du gène *TTN*. En raison de l'hétérogénéité clinique, du mode d'hérédité (qui peut être autosomique dominant [AD] ou récessif [AR]), de la fréquence des variants *TTN* (1,5-3 % au sein de la population générale) et de l'absence d'outils bioinformatiques fiables pour l'interprétation de leur impact fonctionnel, il est souvent difficile de statuer quant au caractère pathogène des variants identifiés chez les patients. Les mécanismes qui sous-tendent la variabilité phénotypique et du mode d'hérédité des titinopathies sont encore mal connus. Ils impliquent les fonctions structurelles de la titine sur la formation et la stabilité du sarcomère, ainsi que ses interactions avec d'autres protéines.

En raison de la taille gigantesque de la protéine, peu d'équipes au sein de la communauté internationale, et aucune équipe française en particulier, ne proposait jusqu'ici l'analyse en *western-blot* (WB) de la titine à des fins diagnostiques. Les laboratoires de génétique moléculaire identifient par séquençage à haut débit, chez des patients atteints de myopathie, avec ou sans cardiomyopathie, un nombre important de variants *TTN* potentiellement pathogènes. Une analyse clinico-biologique intégrée est

importante afin d'évaluer la pathogénicité des variants identifiés. L'approche diagnostique consiste à évaluer, chez des patients suspects de titinopathie, les conséquences des variants *TTN* sur les transcrits, la protéine et ses interactions protéiques, puis de les corrélés aux données familiales et phénotypiques. Une part de ces variants pourrait en effet affecter des domaines d'interaction à des protéines partenaires de la titine. Nous aborderons dans cet article la méthodologie et les différents aspects de la démarche diagnostique de patients suspectés de titinopathie, basée sur une approche intégrée phénotype-hérédité-génotype-transcrits-protéine regroupant :

- 1) les données familiales ;
- 2) le recueil complet des données cliniques et para-cliniques ;
- 3) l'analyse exhaustive des données génotypiques ;
- 4) l'analyse des transcrits (ARNm) ;
- 5) l'analyse de la protéine titine en *western-blot* et éventuellement ses partenaires protéiques

Cette approche intégrée (*Figure 1*) permet d'améliorer la démarche diagnostique en clinique et d'approfondir les connaissances des mécanismes moléculaires qui sous-tendent la variabilité de l'hérédité et du phénotype.

Les *Cahiers de Myologie* ont déjà abordé le sujet en 2017 (hors-série n° 1) dans un article intitulé « Pathologies musculaires liées à la titine, un domaine en émergence » par Ana Ferreiro. et J. Andoni Urtizbera [8]. Cet article résumait de façon claire et détaillée l'historique des titinopathies, leurs modes de transmission, les connaissances en 2017 de l'épidémiologie et des caractéristiques phénotypiques de ces pathologies. Nous aborderons dans le présent article l'apport de chaque élément dans notre démarche intégrée visant à étudier la pathogénicité des variants *TTN* et à améliorer ainsi le diagnostic des titinopathies (*Figure 1*).

Données familiales

Les données familiales et le(s) mode(s) de transmission probable(s), autosomique dominant (AD) ou récessif (AR), sont recueillis par le médecin lors de la consultation.

Aurélien Perrin,
Mireille Cossée
Laboratoire de Génétique Moléculaire, EA7402, Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, Université de Montpellier, France
Raul Juntas Morales
Laboratoire de Génétique Moléculaire, EA7402, Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, Université de Montpellier, France
Service de Neurologie, Centre de référence des Maladies Neuromusculaires AOC (Atlantique-Occitanie-Caraïbe) Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, France

Contact
aurelien.perrin@ext.inserm.fr

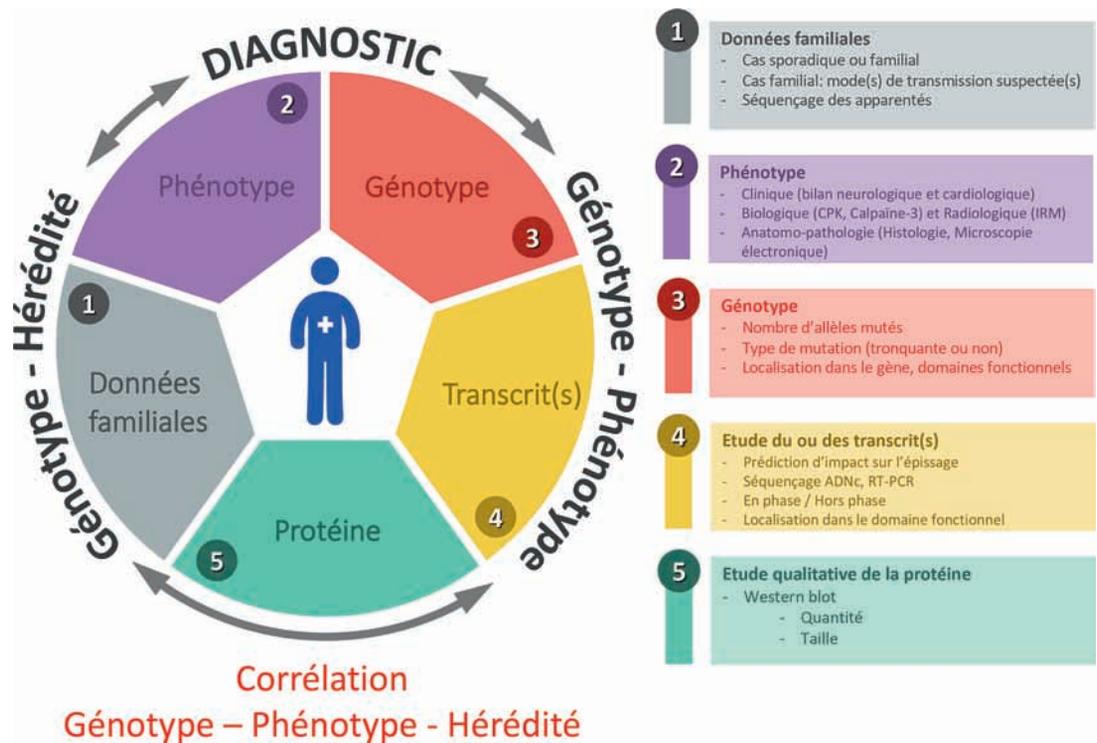


Figure 1
Stratégie d'analyse intégrée des patients suspects de titinopathie.

Données phénotypiques

Les données phénotypiques (cliniques, histologiques et d'imagerie) des patients sont recueillies par le médecin lors de la consultation (Figure 2). Une analyse phénotypique détaillée est nécessaire étant donné la grande hétérogénéité des phénotypes décrits (voir article « Corrélations phénotype-génotype des titinopathies » par Raul Juntas-Morales *et al.*, de ce même numéro des Cahiers de Myologie) en rapport avec des variants *TTN* pathogènes. La présence d'anomalies histologiques ou radiologiques évocatrices de titinopathie constitue un élément fondamental lors de l'interprétation des variants.

Clinique

L'article de ce même numéro des Cahiers de Myologie écrit par le Dr Raul Juntas Morales montre l'étendue des phénotypes décrits et leurs modes de transmission. La description des atteintes peut orienter vers un type de titinopathie pouvant être déjà décrit. Cependant l'émergence de nouveaux patients porteurs de variants potentiellement pathogènes du gène *TTN* associés à des signes cliniques jusqu'alors non documentés montre que de nouveaux phénotypes sont possibles. Les connaissances actuelles à leur sujet sont encore parcellaires mais en pleine expansion.

Histologie

L'apport de la biopsie musculaire est un élément important dans l'interprétation des variants génétiques du gène *TTN*. En rapport avec la grande hétérogénéité clinique des patients atteints de titinopathie, de nombreuses lésions histologiques sur les biopsies musculaires ont déjà été décrites. Prises individuellement, la plupart sont peu spécifiques mais le profil histologique d'une combinaison de ces lésions permet souvent d'étayer le diagnostic. Le profil évocateur de titinopathie comprend, en microscopie optique, les anomalies suivantes : une internalisation excessive des noyaux (plus de 10 % et souvent plus de 40-50 %), une prédominance des fibres de type 1, une irrégularité de la taille des fibres, et/ou une présence de minicores. En dehors de ces anomalies communes à la plupart des patients, d'autres plus spécifiques peuvent être présentes dans certaines formes de titinopathies. C'est le cas des corps cytoplasmiques retrouvés chez la plupart des patients atteints de la forme HMERF (« Hereditary Myopathy with Early Respiratory Failure »). Dans les formes congénitales décrites par l'équipe d'Ana Ferreira, la myopathie précoce avec cardiomyopathie létale (EOMFC) [2] et la myopathie à minicores avec cardiomyopathie, des dépôts basophiles en forme d'étoiles peuvent être visualisés et

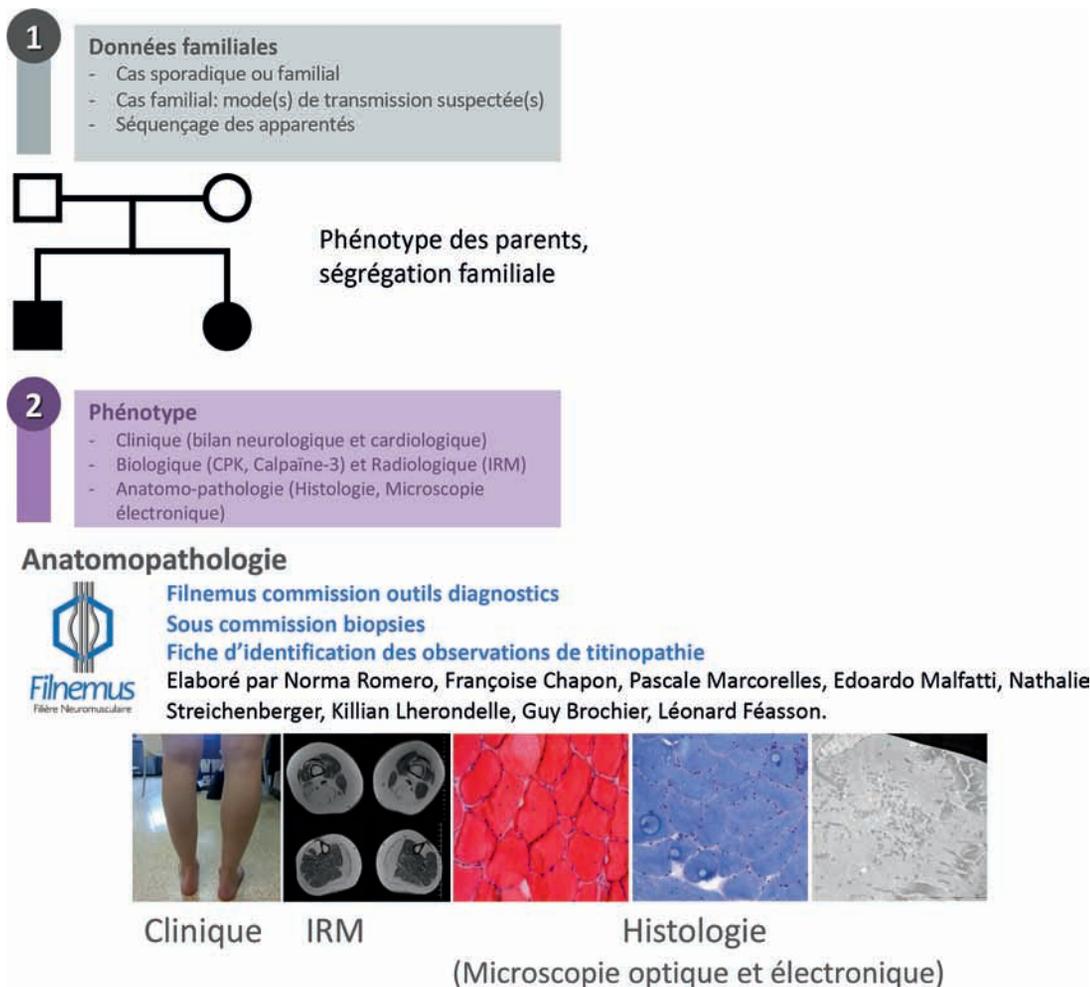


Figure 2
Analyse des données familiales et phénotypiques.

pourraient servir de marqueur histologique de ces formes particulièrement sévères de titinopathie. Des lésions dystrophiques modérées avec nécrose, régénération et fibrose endomysiale accompagnées de vacuoles bordées sont souvent présentes dans les formes dites TMD (« *Tibial Muscular Dystrophy* ») et LGMD2J (« *Limb Girdle Muscular Dystrophy 2J* / récemment renommée LGMDR10). Des structures de type « casquette » (*cap* en anglais) ont aussi été décrites dans quelques cas donnant lieu à un tableau de myopathie congénitale. Une désorganisation myofibrillaire et des agrégats de desmine et myotiline peuvent également être présents et visibles en immunohistochimie (Dr. Marcorelles, résultats d'une étude multicentrique dans le cadre de la commission « Outils Diagnostiques » de la filière nationale maladies rares neuromusculaires, Filnemus). En microscopie électronique, il existe surtout des lésions avec désorganisations focales d'une largeur variable et qui

concernent habituellement toute la longueur d'un sarcomère.

Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Compte tenu de l'hétérogénéité phénotypique des titinopathies, il n'existe pas un pattern d'imagerie unique chez les patients concernés. Néanmoins, certains muscles sont plus régulièrement atteints dans certaines formes de titinopathie que dans d'autres. L'exemple le plus frappant est l'involution adipeuse, très évocatrice, du muscle semitendineux au niveau de la loge postérieure de la cuisse, y compris chez des patients ayant des formes distales comme les TMD et HMERF. À un niveau plus distal, les anomalies touchent principalement les muscles releveurs des pieds.

Génotype

La présence de variant(s) déjà rapporté(s) comme pathogène(s) dans la littérature ou de deux variants

tronquants en *trans* chez un patient avec un phénotype clinique compatible permet de poser le diagnostic de titinopathie. En revanche, il est plus difficile de confirmer le rôle pathogène d'un seul variant tronquant devant la présence d'un phénotype évocateur d'une forme rapportée comme AR. Comme le souligne Savarese *et al.* [3] un deuxième variant peut être localisé dans une région mal couverte par le NGS (mutation située dans une région intronique profonde ou dans une des trois régions répétées du gène *TTN*). Il est recommandé, dans cette situation, de réaliser une étude de la protéine par WB. Toutefois la mise en place de cette analyse se heurte à des difficultés concernant principalement la taille énorme de la protéine (3,8MDa) (cf. ci-dessous).

Les variants non tronquants (principalement faux-sens) sont encore plus difficiles à interpréter. Étant donné l'existence d'une grande hétérogénéité clinique avec une expressivité variable aussi bien sur le plan cardiaque que sur le plan musculaire squelettique, les études de ségrégation familiale du variant avec la pathologie peuvent ne pas être informatives. Par ailleurs, les outils de prédictions bioinformatiques sont actuellement peu développés pour l'analyse des variants faux-sens du gène *TTN*. Pour y remédier, une application en ligne spécifique a été développée récemment, appelé TITINdb [4] (<http://fraternallab.kcl.ac.uk/TITINdb/>). Elle intègre les informations de séquence et de structure de la protéine, ainsi que les variants déjà répertoriés comme pathogènes. L'outil permet de visualiser la prédiction des conséquences d'un variant sur la structure de la titine et sur ses interactions avec d'autres protéines, tout en tenant compte des différentes isoformes. Il est également possible d'obtenir des scores de prédictions génétiques comme le score MPA (« MoBiDiC prioritization algorithm ») développé dans notre laboratoire et accessible en ligne (<https://mobidetails.iurc.montp.inserm.fr/MD/>). Il est recommandé de vérifier les prédictions de l'impact des variants *TTN* sur l'épissage et de les confirmer, si possible, par des études complémentaires au niveau de l'ARN (cf. ci-dessous), ceci apportant un argument supplémentaire de pathogénicité. Un autre aspect à prendre en compte dans l'analyse du génotype est le profil d'épissage des exons du gène *TTN*. Au cours du développement, les transcrits du gène *TTN* subissent physiologiquement un épissage alternatif. La forme foetale des transcrits titine reste encore très peu décrite notamment en

foetal. Dans le but de connaître le degré d'épissage des différents exons au niveau du muscle squelettique, Savarese *et al.* ont analysé en 2018 les isoformes de la titine par séquençage à haut débit d'ARN (RNAseq) sur des biopsies issues de 42 sujets [5]. Les auteurs ont constaté que certains exons étaient épissés de manière systématique dans les muscles squelettiques après la naissance, tandis que d'autres l'étaient à des degrés variables [5].

Cette cartographie des exons exprimés dans la forme squelettique adulte contribue à la prédiction de l'impact d'un variant *TTN*.

Analyse des transcrits

L'analyse des transcrits est essentielle pour évaluer si les ARNm porteurs d'un variant tronquant sont dégradés par le mécanisme de NMD (*Nonsense Mediated Decay*), système de dégradation des ARNm porteurs d'un codon Stop prématuré, et pour évaluer l'impact des variants d'épissage et des variants faux-sens sur l'épissage (Figure 4). Ces données permettent ainsi de prédire les conséquences au niveau de la protéine, constituant de la sorte des éléments importants pour le diagnostic.

Une des principales difficultés de cette analyse réside dans l'existence d'un épissage alternatif très complexe. Raison pour laquelle il est important de bien connaître les différentes isoformes de la protéine et leur expression dans les différents tissus afin de pouvoir réaliser une interprétation correcte de la pathogénicité d'un variant [5, 6].

Certains variants rapportés dans la littérature sont localisés dans les exons présents uniquement dans le métatranscrit et absents dans l'isoforme musculaire, N2A. Fernandes-Marmiesse *et al.* ont rapporté le cas d'un nouveau-né atteint d'un tableau d'arthrogrypose multiple avec hypotonie sévère secondaire à un variant décalant le cadre de lecture (*frameshift*) homozygote dans l'exon 197 (p.(Lys12887Asnfs*6)). Cet exon n'est pas exprimé dans les différentes isoformes connues en post-natal. Pour les auteurs, les défauts de la protéine en période foetale sont responsables du tableau clinique sévère à la naissance mais la stabilité de la maladie après la naissance serait due à la présence d'une protéine normale exprimée par l'isoforme N2A [7]. Dans le même ordre d'idées, sur les trente patients atteints de titinopathie congénitale de la série récemment publiée par Oates *et al.* dix avaient des variants pathogènes localisés dans un exon présent uniquement dans le métatranscrit et absents dans l'isoforme N2A [9].

3

Génotype

- Nombre d'allèles mutés
- Type de mutation (tronquante ou non)
- Localisation dans le gène, domaine fonctionnel

Prédictions bioinformatique
MoBiDiC Prioritization Algorithm, a Free, Accessible, and Efficient Pipeline for Single-Nucleotide Variant Annotation and Prioritization for Next-Generation Sequencing Routine Molecular Diagnosis

Kevin Yauy¹, David Baux², Henri Pegeot², Charles Van Goethem³, Charly Mathieu², Thomas Guignard⁴, Raul Juntas Morales², Delphine Lacourt², Martin Krahn², Vilma-Lotta Lehtokari⁴, Gisele Bonne², Sylvie Tuffery-Giraud⁵, Michel Koenig⁵, Mireille Cossée⁶
The Journal of Molecular Diagnostics Volume 20, Issue 4, July 2018, Pages 465-473 DOI: 10.1016/j.jmoldx.2018.03.009


TITINdb—a computational tool to assess titin's role as a disease gene

Anna Laddach, Mathias Gautel, Franca Fraternali
Bioinformatics, Volume 33, Issue 21, 01 November 2017,
 Pages 3482–3485, <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btx424>

The complexity of titin splicing pattern in human adult skeletal muscles

Marco Savarese^{1,2,3*}, Per Harald Jonson^{1*}, Sanna Huovinen², Lars Paulin³, Petri Auvinen³, Bjarne Udd^{1,2,4} and Peter Hackman¹
Skeletal Muscle (2018) 8:11 <https://doi.org/10.1186/s13395-018-0156-z>

Score MPA <https://mobidetails.iurc.montp.inserm.fr/MD/>
 (SIFT, PROVEAN, Polyphen-HVAR, Polyphen-HDIV, Mutation Taster, MetaSVM, MetaLR, LRT, FATHMM-MKL, FATHMM)

Titin database <http://fraternalilab.kcl.ac.uk/TITINdb/>

Outils de prediction basé sur la séquence en acides aminés (DUET-mCSM, Condel)
 Prédiction conséquences sur le site d'interaction protéine-protéine (SPPIDER)

Données d'expression (RNAseq), l'exon contenant un variant est-il exprimé dans les isoformes musculaires squelettique ou cardiaque adultes?



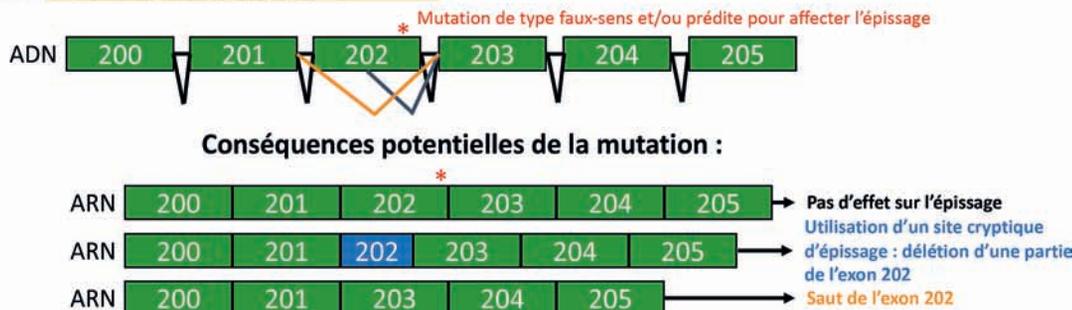
Nombre d'allèles mutés, impact du variant sur la structure, domaine fonctionnel?
 Type variant (faux-sens, tronquant) impact sur l'épissage?

Figure 3
 Analyse du génotype.

4

Etude du ou des transcrit(s)

- Prédiction d'impact sur l'épissage
- Séquençage ADNc, RT-PCR
- En phase / Hors phase
- Localisation dans le domaine fonctionnel



Nombre de populations d'ARNm? Décalage du cadre de lecture?
 Apparition d'un codon STOP? Dégradation des ARNs anormaux?
 Expression de l'exon muté dans les muscles atteints?

Figure 4
 Exemple hypothétique d'une étude de transcrit(s) du gène *TTN*.

Analyse de la protéine

Un variant décalant le cadre de lecture (variant non-sens, ou *frameshift* en anglais) aura pour conséquence la synthèse d'une protéine tronquée dont il

faudra évaluer si elle est présente ou non dans le muscle du patient. Une variation affectant l'épissage peut aboutir au décalage du cadre de lecture ou à la perte d'un domaine protéique si le cadre de lecture

est conservé. Les conséquences protéiques des variations de type faux-sens sont actuellement les plus difficiles à évaluer. En effet, le changement d'un acide aminé peut affecter la fonction du domaine dans lequel il est inclus. La titine est composée de nombreux domaines fonctionnels impliqués dans la signalisation musculaire, l'élasticité du muscle, les interactions avec les autres protéines du cytosquelette, l'ancrage à la bande M ou la bande Z. Il a été mis en évidence à plusieurs reprises une réduction secondaire de la calpaine-3 dans des muscles de patients porteurs de variants pathogènes dans l'extrémité 3' du gène *TTN*, ce qui pourrait contribuer à la physiopathologie de la maladie.

L'analyse de la titine est difficile du fait qu'il s'agit d'une protéine géante. Les isoformes de la titine ont un poids moléculaire compris entre 1 000 et 3 800 kDa alors que pour la majorité des protéines d'une cellule, le poids moléculaire est habituellement de 5 à 300 kDa. Les méthodes conventionnelles de western-blot ne sont pas adaptées à l'étude de ce type de protéine géante. Pour analyser la protéine, nous avons mis au point une technique de WB faisant appel à une migration des protéines sur gel d'agarose. Cette technique assez particulière et originale permet ainsi de visualiser et discriminer les différentes isoformes de titine squelettique N2A (3,8 MDa), Novex 3 (1 MDa) ou cardiaque N2B

(3 MDa), N2BA (3,3 MDa) (Figure 5). L'objectif de cette technique est d'évaluer les conséquences des variants *TTN* sur la taille et la quantité de protéine, et de les comparer aux prédictions génomiques et aux résultats de l'analyse des transcrits. Les limites du WB concernent surtout les variants faux-sens dont les conséquences seront principalement structurales sans modification de taille ou de quantité de titine.

Des stratégies d'études fonctionnelles sont à l'étude dans plusieurs laboratoires de recherche. Elles concernent des approches *in vitro*, par des tests d'interaction de la titine avec ses partenaires ou encore des approches plus globales à partir de modèles de laboratoires (souris, rat, poisson...). Le développement de tests fonctionnels est un enjeu essentiel pour l'évaluation des conséquences des variants *TTN* et le diagnostic des titinopathies en clinique.

En conclusion

L'interprétation des variants du gène *TTN* nécessite une approche globale et intégrée, allant de l'analyse phénotype jusqu'à l'étude de la protéine. Cette approche, associée à la documentation active des cas de titinopathies, contribue à l'amélioration du diagnostic des patients suspectés de titinopathies. Elle comporte toutefois des limites. L'accès au matériel musculaire n'est pas toujours possible, notam-

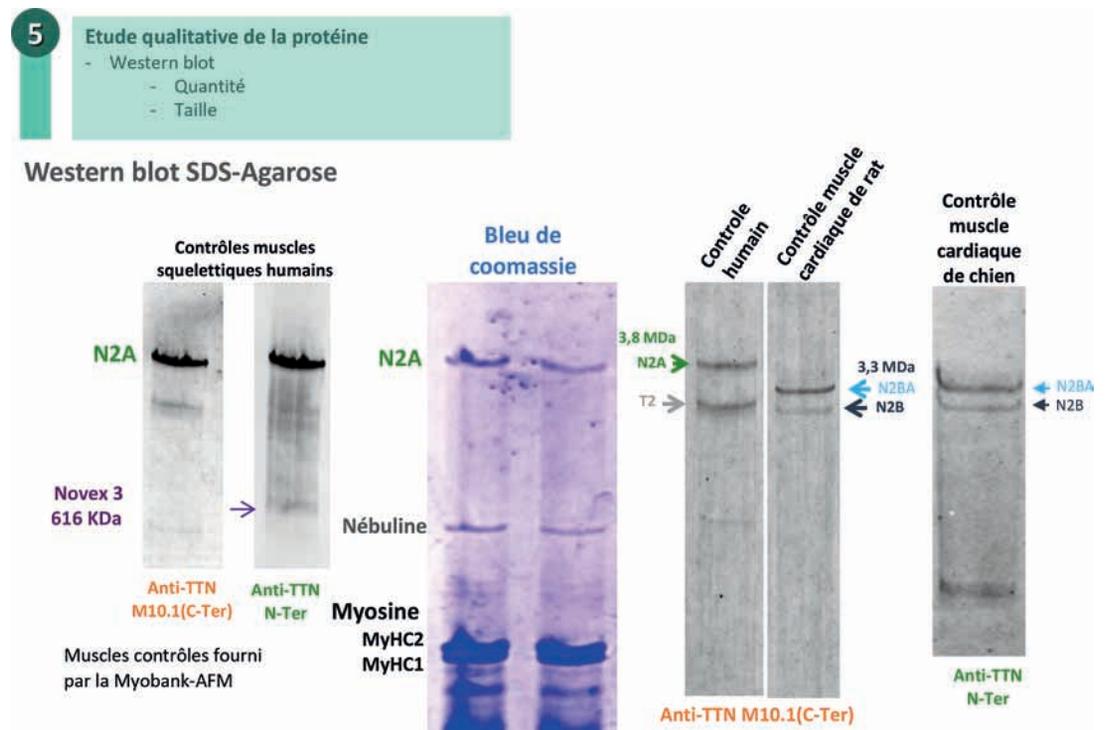


Figure 5
Analyse de la protéine par western blot adapté à l'étude des protéines géantes.

ment chez les enfants en raison du caractère invasif du prélèvement. Les connaissances scientifiques sur l'expression du gène et les fonctions des différents domaines protéiques ne sont pas encore suffisamment étoffées pour interpréter les conséquences fonctionnelles de la plupart des variants *TTN* déjà rapportés. L'analyse de l'ensemble des transcrits titine par séquençage à haut débit constitue certainement une technique de choix pour évaluer les conséquences des variants sur les transcrits, du fait de la complexité du pattern d'expression du gène. Cette technique est toutefois coûteuse et fait appel à un traitement bioinformatique des données nécessitant une grande expertise. L'analyse fonctionnelle de la titine est probablement à ce jour le facteur le plus limitant à l'interprétation de la pathogénicité des variants de ce gène. Disposer d'outils d'analyses fonctionnelles comme des modèles animaux serait d'une grande aide, aussi bien pour parfaire l'interprétation des variants que dans un but thérapeutique plus lointain.

An integrated clinical-biological approach for interpreting the pathogenicity of titin gene variants

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Kontogianni-Konstantopoulos A, Ackermann MA, Bowman AL, Yap S V., Bloch RJ. Muscle giants: molecular scaffolds in sarcomerogenesis. *Physiol Rev* 2009 ; 89 : 1217-67.
2. Carmignac V, Salih MAM, Quijano-Roy S, et al. C-terminal titin deletions cause a novel early-onset myopathy with fatal cardiomyopathy. *Ann Neurol* 2007 ; 61 : 340-51.
3. Savarese M, Maggi L, Vihola A, et al. Interpreting genetic variants in titin in patients with muscle disorders. *JAMA Neurol* 2018 ; 75 : 557-65.
4. Laddach A, Gautel M, Fraternali F. TITINdb-a computational tool to assess titin's role as a disease gene. *Bioinformatics* 2017 ; 33 : 3482-5.
5. Savarese M, Jonson PH, Huovinen S, Paulin L, Auvinen P, Udd B, Hackman P. The complexity of titin splicing pattern in human adult skeletal muscles. *Skelet Muscle* 2018 ; 8 : 11.
6. Savarese M, Sarparanta J, Vihola A, Udd B, Hackman P. Increasing role of titin mutations in neuromuscular disorders. *J Neuromuscul Dis* 2016 ; 3 : 293-308.
7. Fernández-Marmiesse A, Carrascosa-Romero MC, Alfaro Ponce B, et al. Homozygous truncating mutation in prenatally expressed skeletal isoform of *TTN* gene results in arthrogryposis multiplex congenita and myopathy without cardiac involvement. *Neuromuscul Disord* 2017 ; 27 : 188-92.
8. Ferreiro A, Urtizberea JA. Pathologies musculaires liées à la titine : un domaine en émergence. *Med Sci (Paris)* 2017 ; 33 (hors série 1 - Les Cahiers de Myologie) : 16-26.
9. Oates EC, Jones KJ, Donkervoort S, et al. Congenital titinopathy: comprehensive characterization and pathogenic insights. *Ann Neurol* 2018 ; 83 : 1105-24.

Retrouvez toutes les Actualités de la Myologie
sur les sites de :

la Société Française de Myologie
www.sfmyologie.org



la filière de santé neuromusculaire FILNEMUS
www.filnemus.fr



Corrélations phénotype-génotype dans les titinopathies

Raul Juntas-Morales^{1,2}, Aurélien Perrin¹, Mireille Cossée¹

Les pathologies dues à des variants pathogènes du gène *TTN* codant la titine ou titinopathies représentent un groupe important et très hétérogène de maladies du muscle squelettique. Ce même gène *TTN* est par ailleurs considéré aujourd'hui comme le principal gène impliqué dans les cardiomyopathies dilatées avec une prévalence de 17 % [1].

Les deux premiers phénotypes de titinopathies à avoir été décrits étaient de transmission autosomique dominante : la dystrophie musculaire tibiale (TMD) et la myopathie héréditaire avec atteinte respiratoire précoce (HMERF). Étant donné que seule la région 3' du gène était initialement étudiée avec les techniques classiques de séquençage, tous les variants pathogènes responsables de ces premiers phénotypes étaient jusqu'ici localisés dans cette région.

Grâce à l'émergence du séquençage à haut débit (NGS) et à une analyse exhaustive des 364 exons du gène, il a été possible d'identifier de nouveaux phénotypes et de confirmer l'existence de variants pathogènes répartis dans d'autres régions du gène.

Premières descriptions

Dystrophie musculaire tibiale (TMD)

La TMD est une myopathie distale dominante d'apparition tardive rapportée initialement de manière exclusive en Finlande du fait d'un effet fondateur. Dans ce pays, elle représente la forme la plus fréquente de myopathie chez les adultes [2]. Le déficit moteur reste très localisé au niveau des muscles releveurs des pieds et l'évolution de la pathologie est très lente. La biopsie musculaire, généralement peu altérée, montre habituellement de la fibrose et des vacuoles bordées [2]. En 2002, une délétion/insertion de 11 pb dans le dernier exon du gène (exon 364), a été identifiée chez tous les patients finlandais diagnostiqués (mutation FINmaj). La conséquence au niveau de la protéine est une substitution de quatre acides aminés [3]. Depuis, d'autres variants pathogènes, majoritairement dans l'exon 364 (mais aussi dans le 363), ont été identifiés par la suite chez des familles originaires d'autres

pays européens présentant le même phénotype [4-6].

Plus récemment, des formes de dystrophie musculaire tibiale de transmission autosomique récessive (AR), d'apparition plus précoce et d'évolution plus rapide, ont été décrites chez des patients hétérozygotes composés portant le variant FINmaj associé à un deuxième variant [9]. Par ailleurs, en 2017, une étude a rapporté une série de 14 patients d'origine serbe avec un phénotype de myopathie distale porteurs du même variant non-sens (c.107635C>T ; p.Gln35879*) dans l'exon 363 du gène *TTN* (avec un effet fondateur probable dans cette population). Trois patients étaient homozygotes et les autres étaient hétérozygotes composés avec un deuxième variant localisé, dans la plupart des cas, dans la région codant la bande M [10].

Par ailleurs, un phénotype sévère de myopathie des ceintures a été décrit (LGMD de type R10 ou anciennement 2), chez des patients finlandais porteurs de la mutation FINmaj à l'état homozygote. Hors de Finlande, des phénotypes similaires ont été décrits. Cependant le variant FINmaj à l'état hétérozygote était associé à un second variant tronquant (une famille française et une autre chinoise) [11-13].

Myopathie héréditaire avec atteinte respiratoire précoce (HMERF)

La myopathie HMERF débute habituellement dans la première ou deuxième décennie de vie par un déficit distal des membres inférieurs s'étendant par la suite aux muscles proximaux. Un syndrome restrictif respiratoire grave se développe systématiquement de manière précoce dans l'évolution de cette pathologie. La biopsie montre typiquement la présence de corps cytoplasmiques. Initialement, la plupart des patients partageaient le même variant faux-sens dans l'exon 344 (c.95134T>C ; p.Cys31712Arg) [7]. Le phénotype clinique a été élargi ces dernières années avec un début plus tardif des symptômes (cinquième ou sixième décennie) et une atteinte cardiaque qui peut survenir pendant l'évolution. Sur le plan génétique, d'autres variants faux-sens ont été rapportés, également dans l'exon 344 [8].

Raul Juntas Morales
Laboratoire de Génétique Moléculaire, EA7402, Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, Université de Montpellier, France
Service de Neurologie, Centre de référence des Maladies Neuromusculaires AOC (Atlantique-Occitanie-Caraïbe) Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, France

Aurélien Perrin,
Mireille Cossée
Laboratoire de Génétique Moléculaire, EA7402, Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, Université de Montpellier, France

Contact
r-juntasmorales@chu-montpellier.fr

Élargissement du spectre clinique des titinopathies

Titinopathie de type « Emery-Dreifuss-like »

Cette titinopathie a été décrite chez des patients présentant un phénotype de myopathie rétractile d'apparition précoce. Les rétractions étaient diffuses mais prédominaient au niveau des biceps brachiaux. Une atteinte respiratoire était associée chez tous les patients. Tous les variants étaient localisés dans la région du gène codant la bande M [14].

Par ailleurs, plusieurs phénotypes différents de myopathie congénitale ont été rapportés : la myopathie précoce avec cardiomyopathie dilatée fatale et la myopathie à multiminicores avec atteinte cardiaque ont été décrites notamment par l'équipe d'Ana Ferreira à Paris, et plus récemment, des phénotypes de type arthrogrypose multiplex congenita et myopathie de type centronucléaire ont été rapportés [15-18] *Tableau I*).

Myopathie précoce avec cardiomyopathie dilatée fatale

La myopathie précoce avec cardiomyopathie dilatée fatale a été décrite chez 5 patients issus de deux familles consanguines qui présentaient un déficit musculaire modéré accompagné d'une pseudo-hypertrophie des mollets, d'un ptosis bilatéral et d'une parésie faciale. La cardiomyopathie, d'apparition précoce, a conduit au décès des patients avant l'âge de 20 ans. Deux variants homozygotes et décalant le cadre de lecture (*frameshift*) ont été identifiés dans les exons 359 et 361. Ces variants provoquent la perte de la partie C-terminale de la protéine et notamment du site de liaison à la calpaïne 3, dans l'exon 363, ce qui explique l'absence de cette dernière dans les études par western-blot (WB) réalisées sur les biopsies musculaires de tous les patients étudiés [15].

Myopathie congénitale à multiminicores avec cardiomyopathie

La myopathie à multiminicores avec atteinte cardiaque a été initialement rapportée chez cinq patients appartenant à quatre familles différentes. Le phénotype clinique et histologique était celui d'une myopathie à multiminicores avec la présence de rétractions au niveau du rachis (*rigid spine*). La particularité était la présence d'une cardiomyopathie, qui n'est habituellement pas présente dans les formes classiques de myopathie à multiminicores secondaires à des variants des gènes *SEPN1* et *RYR1*. Sur le plan génétique, deux familles portaient un variant tronquant homozygote situé dans

la région codant la bande M (exons 359 et 360) et les deux autres avaient un variant tronquant et un faux-sens en *trans*. Le variant faux-sens c.102439T>C ; p.Trp34072Arg d'une des familles était localisé dans le domaine kinase affectant un résidu très conservé et le variant faux-sens c.66920T>A ; p.Val22232Glu de la deuxième famille était situé dans l'exon 316, à la fin de la bande I, domaine de type fibronectine (Fn3) [16]. Ces variations faux-sens pourraient altérer la stabilité des domaines protéiques impactés mais également l'interaction avec d'autres protéines musculaires.

Myopathie de type centronucléaire

Cinq patients avec un phénotype différent et des anomalies histologiques évocatrices d'une myopathie de type « centronucléaire » avaient été rapportés en 2013 [17]. Cliniquement, ils présentaient un déficit moteur modéré à prédominance axiale et un syndrome restrictif respiratoire. Aucun patient n'avait développé de cardiomyopathie. Sur le plan histologique, un noyau central était visible dans 65 à 85 % des fibres musculaires, raison pour laquelle le diagnostic initialement suspecté était celui d'une myopathie centronucléaire. Tous les patients portaient deux variants *TTN* prédits pour décaler le cadre de lecture. Cependant, à la différence des autres formes de titinopathie congénitale, les variants étaient situés sur différentes régions du gène et aucun n'était localisé dans la bande M [17].

Dans le but de mieux caractériser l'histoire naturelle et le phénotype clinique et histologique des myopathies congénitales liées à des variants *TTN*, une cohorte internationale de 30 patients impliquant plusieurs centres experts dans le domaine a été analysée et publiée en 2018 [20]. Seuls les patients porteurs de deux variants tronquants avec décalage du cadre de lecture avaient été inclus dans la cohorte. Du point de vue clinique, il existait une atteinte axiale et des membres de sévérité légère à modérée dans la plupart des cas, accompagnée de rétractions musculaires des membres et paravertébrales. Un ptosis uni ou bilatéral, une discrète parésie faciale et un palais ogival étaient souvent présents. Un syndrome restrictif respiratoire était retrouvé dans environ 2/3 des cas. L'atteinte cardiaque était également fréquente. Sur le plan histologique, les biopsies montraient principalement une combinaison de trois types d'anomalies : internalisations nucléaires, anomalies de la taille des fibres, et minicores. Dans environ un tiers des cas, le diagnostic anatomopathologique retenu initialement était celui d'une myopathie centronucléaire. Sur le plan génétique, les différents variants étaient distribués tout le long du

NOM	TRANSMISSION	ÂGE DE DÉBUT	PHÉNOTYPE	BIOPSIE MUSCULAIRE	VARIANTS GÉNÉTIQUES
Dystrophie musculaire tibiale (TMD)	AD Population finlandaise	> 35 ans	Déficit localisé des releveurs des pieds	Peu altérée Fibrose Vacuoles bordées	<ul style="list-style-type: none"> • Effet fondateur en Finlande : 11 bp indel dans le dernier exon du gène : 364 (Mutation FINMaj) [2] • En dehors de la Finlande mutations des exons 363 et 364 [4][5][6].
Dystrophie musculaire tibiale à début précoce	AR Finlande Italie, Espagne Serbie	20 ans	Déficit localisé des releveurs des pieds	Aspect dystrophique	<ul style="list-style-type: none"> • Variant FinMaj associé à un autre variant [9] • Variant c.107635C>T ; p.(Gln35879*) dans l'exon 363 dans la population serbe associé à un autre variant.
Myopathie des ceintures LGMDR10/LGMD2J	AR Finlande Rares cas ailleurs	< 20 ans	Déficit proximal ceintures pelvienne et scapulaire Très évolutive	Vacuoles bordées	<ul style="list-style-type: none"> • Patients finlandais avec le variant FINmaj homozygote [21] ou hétérozygote composite avec un autre variant tronquant [9] • Une famille française avec un variant non-sens homozygote dans l'exon 364 [12]. Une famille chinoise avec un variant faux-sens homozygote dans l'exon 364 [13].
Myopathie héréditaire avec atteinte respiratoire précoce (HMERF)	AD Rares cas AR	> 20	Atteinte distale puis proximo-distale Très évolutive Atteinte respiratoire précoce	Corps cytoplasmiques Vacuoles bordées	<ul style="list-style-type: none"> • Variant majoritaire : c.95134T>C ; p.(Cys31712Arg) dans l'exon 344 [7] • Plus rares, d'autres variants faux-sens dans l'exon 344 [8]
Myopathie Emery Dreifuss-like	AR	< 10 ans	Déficit des ceintures Rétractions d'apparition précoce « rigid Spine » Atteinte respiratoire	Corps cytoplasmiques Vacuoles bordées Absence de minicores	<ul style="list-style-type: none"> • Variants décalant le cadre de lecture dans les 3 derniers exons du gène [14]
Myopathie précoce avec cardiopathie létale (EOMFC)	AR	Néonatale	Déficit moteur modéré Ptosis, parésie faciale Pseudo-hypertrophie des mollets Cardiomyopathie dilatée sévère et précoce Évolution rapide. Décès < 20 ans	Aspect dystrophique Minicores Dépôts basophiles en forme d'étoile.	<ul style="list-style-type: none"> • Deux familles consanguines portant un variant frameshift homozygote dans les exons 358 et 360 [15]
Myopathie congénitale à multiminicores avec cardiomyopathie	AR	< 20 ans	Déficit à prédominance axiale Rétractions diffuses avec « rigid spine »	Minicores Dépôts basophiles en forme d'étoile	<ul style="list-style-type: none"> • Deux familles avec 2 variants dans les exons 359 et 360 entraînant un décalage du cadre de lecture [16] • Deux familles avec un variant tronquant dans l'exon 359 associé avec un autre variant faux-sens dans une autre région (exons 28 et 316) [16]
Myopathie « centronucléaire »	AR	< 20 ans	Déficit axial et proximal modéré Parésie faciale Syndrome restrictif Absence de cardiomyopathie	Noyaux centraux dans la plupart des fibres musculaires Minicores	<ul style="list-style-type: none"> • Variants frameshift, non-sens ou d'épissage [17] • Distribution hétérogène sur différentes régions du gène [17]
Dystrophie musculaire proximale	AR	Adulte	Déficit proximal moins sévère que LGMD2J	Aspect dystrophique	<ul style="list-style-type: none"> • Une famille italienne et une autre finlandaise portant le variant FINmaj avec un autre variant faux-sens dans les exons 305 et 340 respectivement [22][9] • Une famille roumaine avec deux variants faux-sens [23]
LGMD avec cardiomyopathie	AD	Adulte	Cardiomyopathie sévère et LGMD modéré	Minicores	<ul style="list-style-type: none"> • Variant génétique bande A, trois familles françaises
Myopathie distale des membres inférieurs à prédominance postérieure	AD	Adulte	Déficit distal avec évolution proximale Atteinte des mollets	Noyaux centraux Minicores	<ul style="list-style-type: none"> • Deux familles françaises porteuses d'une délétion des exons 11 à 18 [24] (manuscrit en cours de préparation)

Tableau I
Phénotypes cliniques, histologiques et variants génétiques identifiés dans les différentes formes de titinopathies.

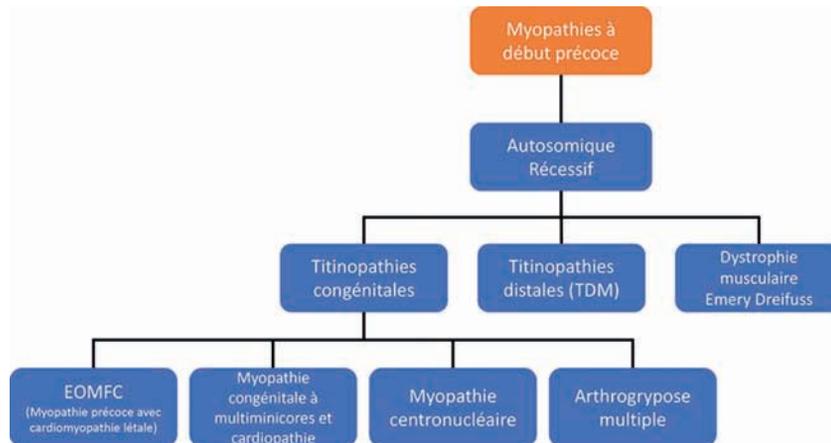


Figure 1
Synthèse des phénotypes identifiés à apparition précoce.

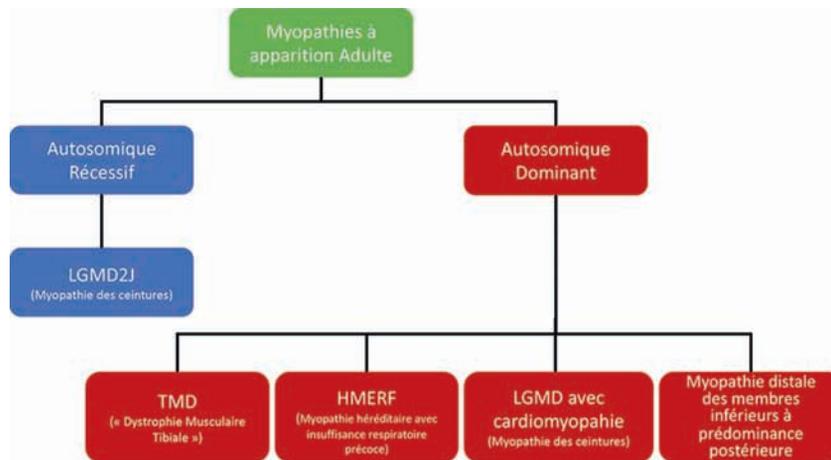


Figure 2
Synthèse des phénotypes identifiés à apparition plus tardive.

gène sans qu'une relation génotype-phénotype claire n'ait été identifiée. Concernant le type de variant, 1/3 étaient de type frameshift, 1/3 des non-sens et 1/3 des variants d'épissage [20].

Phénotypes récemment identifiés

Myopathie distale des membres inférieurs à prédominance postérieure

Deux familles avec un phénotype de myopathie distale à prédominance postérieure ont récemment été identifiées (manuscrit en cours de préparation). Au début de la maladie, ce nouveau phénotype distal implique principalement les muscles des mollets. Au cours de l'évolution de la maladie, le déficit s'étend au niveau des jambiers antérieurs et de la partie postérieure des cuisses. La biopsie musculaire montre une inégalité de la taille des fibres, de nombreuses centralisations nucléaires et des aspects de

minicores confirmés à la microscopie électronique. Le taux de CPK est normal. Les données de séquençage ont révélé une délétion hétérozygote des exons 11 à 18 induisant un décalage du cadre de lecture et l'apparition d'un codon stop prématuré. Une particularité de ce phénotype est son mode de transmission autosomique dominant. Il est intéressant de noter qu'il n'y a pas d'atteinte cardiaque chez ces patients, à l'inverse de ce que l'on observe dans les principaux phénotypes de titinopathies dominantes associées à des variants tronquants.

Myopathie à transmission autosomique dominante à atteinte cardiaque et squelettique (LGMD avec cardiomyopathie)

Un phénotype non décrit dans la littérature commence à émerger à partir des données remontant des centres de référence neuromusculaire. Ces patients présentent une atteinte cardiaque de type

cardiomyopathie dilatée associée à un déficit musculaire squelettique modéré et un phénotype de type myopathie des ceintures (LGMD pour *limb girdle muscular dystrophy*). Les titinopathies du muscle squelettique sont majoritairement de transmission AR, en dehors de tableaux de TMD et HMERF. À la différence d'autres phénotypes avec atteinte musculaire cardiaque et squelettique, celui-ci est associée à un mode de transmission autosomique dominant. Les mutations identifiées chez ces patients sont localisées dans la bande A. Contrairement aux données actuelles de la littérature où les variants tronquants hétérozygotes dans la bande A du gène *TTN* sont impliqués dans des tableaux de cardiomyopathie dilatée isolée, l'existence de ces familles démontre la possibilité d'une atteinte associée du muscle squelettique. Une évaluation exhaustive et systématique du muscle squelettique dans ces cas précis serait souhaitable.

Depuis l'article des *Cahiers de Myologie* de 2017 documenté par Ana Ferreira [26], de nouveaux phénotypes continuent d'apparaître dans la littérature. Néanmoins, la physiopathologie de ces myopathies reste encore un mystère pour la majorité d'entre elles. C'est pourquoi il est important de documenter de façon exhaustive les titinopathies dans le but d'améliorer leur diagnostic et permettre une meilleure interprétation clinico-biologique des variants du gène *TTN* chez des patients suspectés de titinopathie (voir l'article de A. Perrin *et al.* dans ce numéro des *Cahiers de Myologie* (page 9), « Une approche clinico-biologique intégrée pour interpréter la pathogénicité des variants du gène de la titine »).

Phenotype-genotype correlations in titinopathies

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Fang HJ, Liu BP. Prevalence of *TTN* mutations in patients with dilated cardiomyopathy. *Herz* 2019 June 17. doi:10.1007/s00059-019-4825-4.
2. Udd B, Hakamies L, Partanen J, Laulumaa V, *et al.* Tibial muscular dystrophy: late adult-onset distal myopathy In 66 Finnish patients. *Arch Neurol* 1993 ; 50 : 604-8.
3. Hackman P, Vihola A, Haravuori H, *et al.* Tibial muscular dystrophy is a titinopathy caused by mutations in *TTN*, the gene encoding the giant skeletal-muscle protein titin. *Am J Hum Genet* 2002 ; 71 : 492-500.
4. Pollazzon M, Suominen T, Penttilä S, *et al.* The first Italian family with tibial muscular dystrophy caused by a novel titin mutation. *J Neurol* 2010 ; 257 : 575-9.
5. Van den Bergh PYK, Bouquiaux O, Verellen C, Marchand S, Richard I, Hackman P, Udd B. Tibial muscular dystrophy in a Belgian family. *Ann Neurol* 2003 ; 54 : 248-51.

6. Hackman P, Marchand S, Sarparanta J, *et al.* Truncating mutations in C-terminal titin may cause more severe tibial muscular dystrophy (TMD). *Neuromuscul Disord* 2008 ; 18 : 922-8.
7. Pfeffer G, Barresi R, Wilson IJ, *et al.* A. P.15.7 A founder mutation in the titin gene is a common cause of myofibrillar myopathy with early respiratory failure. *Neuromuscul Disord* 2013 ; 23 : 280.
8. Palmio J, Leonard-Louis S, Sacconi S, *et al.* Expanding the importance of HMERF titinopathy: new mutations and clinical aspects. *J Neurol* 2019 ; 266 : 680-90.
9. Evilä A, Vihola A, Sarparanta J, *et al.* Atypical phenotypes in titinopathies explained by second titin mutations. *Ann Neurol* 2014 ; 75 : 230-40.
10. Perić S, Glumac JN, Töpf A, *et al.* A novel recessive *TTN* founder variant is a common cause of distal myopathy in the Serbian population. *Eur J Hum Genet* 2017 ; 25 : 572-81.
11. Udd B, Rapola J, Nokelainen P, Arikawa E, Somer H. Non-vacuolar myopathy in a large family with both late adult onset distal myopathy and severe proximal muscular dystrophy. *J Neurol Sci* 1992 ; 113 : 214-21.
12. Pénişon-Besnier I, Hackman P, Suominen T, Sarparanta J, Huovinen S, Richard-Crémieux I, Udd B. Myopathies caused by homozygous titin mutations: Limb-girdle muscular dystrophy 2J and variations of phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010 ; 81 : 1200-2.
13. Zheng W, Chen H, Deng X, Yuan L, Yang Y, Song Z, Yang Z, Wu Y, Deng H. Identification of a novel mutation in the titin gene in a Chinese family with limb-girdle muscular dystrophy 2J. *Mol Neurobiol* 2016 ; 53 : 5097-102.
14. De Cid R, Ben Yaou R, Roudaut C, *et al.* A new titinopathy: Childhood-juvenile onset Emery-Dreifuss-like phenotype without cardiomyopathy. *Neurology* 2015 ; 85 : 2126-35.
15. Carmignac V, Salih MAM, Quijano-Roy S, *et al.* C-terminal titin deletions cause a novel early-onset myopathy with fatal cardiomyopathy. *Ann Neurol* 2007 ; 61 : 340-51.
16. Chauveau C, Bonnemann CG, Julien C, *et al.* Recessive *TTN* truncating mutations define novel forms of core myopathy with heart disease. *Hum Mol Genet* 2014 ; 23 : 980-91.
17. Ceyhan-Birsoy O, Agrawal PB, Hidalgo C, *et al.* Recessive truncating titin gene, *TTN*, mutations presenting as centronuclear myopathy. *Neurology* 2013 ; 81 : 1205-14.
18. Fernández-Marmiesse A, Carrascosa-Romero MC, Alfaro Ponce B, *et al.* Homozygous truncating mutation in prenatally expressed skeletal isoform of *TTN* gene results in arthrogryposis multiplex congenita and myopathy without cardiac involvement. *Neuromuscul Disord* 2017 ; 27 : 188-92.
19. Savarese M, Sarparanta J, Vihola A, Udd B, Hackman P. Increasing role of titin mutations in neuromuscular disorders. *J Neuromuscul Dis* 2016 ; 3 : 293-308.
20. Oates EC, Jones KJ, Donkervoort S, *et al.* Congenital Titinopathy: Comprehensive characterization and pathogenic insights. *Ann Neurol* 2018 ; 83 : 1105-24.
21. Udd B, Vihola A, Sarparanta J, Richard I, Hackman P. Titinopathies and extension of the M-line mutation phenotype beyond distal myopathy and LGMD2J. *Neurology* 2005 ; 64 : 636-42.
22. Evila A, Udd B, Hackman P. A targeted next-generation sequencing panel for diagnostic use in primary myopathies. *Neuromuscul Disord* 2014 ; 24 : 800.
23. Dabby R, Sadeh M, Hilton-Jones D, Plotz P, Hackman P, Vihola A, Udd B, Leshinsky-Silver E. Adult onset limb-girdle muscular dystrophy. A recessive titinopathy masquerading as myositis. *J Neurol Sci* 2015 ; 351 : 120-3.
24. Zenagui R, Lacourt D, Pegeot H, *et al.* A reliable targeted next-generation sequencing strategy for diagnosis of myopathies and muscular dystrophies, especially for the giant titin and nebulin genes. *J Mol Diagn* 2018 ; 20 : 533-49.
25. Savarese M, Maggi L, Vihola A, *et al.* Interpreting genetic variants in titin in patients with muscle disorders. *JAMA Neurol* 2018 ; 75 : 557-65.
26. Ferreira A, Urtizberea JA. Pathologies musculaires liées à la titine : un domaine en émergence. *Med Sci (Paris)* 2017 ; 33 (hors série 1 - Les Cahiers de Myologie) : 16-26.

Évidence préclinique de l'effet thérapeutique de l'efgartigimod dans un modèle de myasthénie anti-MuSK

Alexandra Clarissa Bayer Wildberger, Jean-Thomas Vilquin

Résumé

L'injection d'efgartigimod dans un modèle murin expérimental de myasthénie (anti-MuSK) permet une réduction importante du taux d'autoanticorps circulants avec comme corollaire une amélioration des signes cliniques et une augmentation des performances physiques chez les souris traitées par rapport aux souris non-traitées [1].

La Myasthenia Gravis (myasthénie, MG) est une maladie neuromusculaire auto-immune liée à une réaction immunitaire aberrante dirigée contre des constituants de la jonction neuromusculaire. Cette attaque est médiée par des auto-anticorps (Ac) ciblant des récepteurs post-synaptiques : le récepteur de l'acétylcholine (AChR) en premier lieu, le récepteur tyrosine-kinase spécifique du muscle (MuSK), la lipoprotéine-related protein 4 (LRP4), ou l'agrine. Ce processus diminue l'efficacité de la dépolarisation musculaire, ce qui se traduit par une faiblesse musculaire fluctuante et une fatigabilité. Les patients atteints de MG avec Ac anti-MuSK (appelée aussi MuSK-MG, soit environ 5 % des cas de MG) présentent souvent des signes respiratoires. La sévérité de la maladie est d'ailleurs liée au taux d'Ac circulants. Un modèle animal de MuSK-MG a pu être obtenu par transfert passif des Ac de patients à des souris immunodéficientes, une MG se développant chez elles en quelques jours.

La diminution du titre des Ac circulants pathogènes est l'une des stratégies thérapeutiques mises au point dans la MG. Les séances de plasmaphérèse lors d'une poussée de la maladie (crise myasthénique) permettent de l'obtenir. Une autre approche innovante, cette fois-ci sous la forme d'une immunothérapie vise à augmenter le catabolisme naturel de ces Ac. Ainsi, le récepteur néonatal Fc (FcRn) régule le catabolisme des immunoglobulines de type G (IgG) en diminuant leur dégradation lysosomale. L'utilisation d'antagonistes de ce FcRn empêche le recyclage des IgGs et favorise leur dégradation. Dans le contexte de la MG, ceci favoriserait la clairance des IgG pathogènes et réduirait leur effet délétère au niveau clinique. L'efgartigimod (ou ARGX-113) est le fragment Fc d'un anticorps monoclonal de type IgG1 humain amputé du domaine variable (Fab). Ce fragment Fc a été modifié pour assurer une liaison de forte affinité aux FcRn, en particulier dans un environnement lysosomal acide.

Dans cette étude, les souris ont reçu des Ac de patients Musk-MG d'abord quotidiennement, puis une combinaison d'Ac et d'efgartigimod *versus* placebo, pendant les onze jours suivants. Alors que les souris non traitées ou traitées par placebo ont vu leur état clinique se dégrader, les souris traitées par efgartigimod ont montré des signes d'amélioration. Sur le plan humoral, une réduction d'environ 80 % du taux d'Ac humain anti-MuSK circulants a été observée. Sur le plan général, l'efgartigimod empêche la perte progressive de poids habituellement observée chez les souris malades. Au niveau fonctionnel, l'efgartigimod évite la perte de force détectée aux tests d'agrippement. Il réduit aussi la perte de force musculaire et la fatigabilité. En électrophysiologie, on observe un décrement moindre lors de la stimulation nerveuse répétitive. En revanche, aucune différence n'a été notée entre les deux groupes concernant les aspects ultrastructuraux de la jonction neuromusculaire. Ces résultats soulignent le potentiel thérapeutique intéressant de cette nouvelle molécule dans cette forme spécifique de MG.

Commentaire

Cette étude est extrêmement prometteuse, mais a des limites. Le nombre d'animaux (n=16) est réduit, le bénéfice et la toxicité nécessitent d'être étudiés à plus long terme, et les Ac anti-MuSK de plusieurs patients devraient pouvoir être comparés.

L'utilisation de l'efgartigimod pourrait s'apparenter à une « plasmaphérèse pharmacologique », visant à réduire le taux d'Ac pathogènes, particulièrement en situation d'aggravation aiguë. Cette molécule a traversé avec succès les étapes de validation préclinique chez le singe. Une étude de phase 1 a montré sa tolérance, défini les doses et les protocoles d'administration optimaux. Un essai de phase 2 randomisé contre placebo a été mené chez 24 patients atteints de la forme de MG associée aux Ac anti-AChR. Cet essai, bien qu'encore limité par le nombre de patients, a montré la bonne tolérance, et l'efficacité clinique de l'efgartigimod [2]. L'utilisation de l'efgartigimod dans les MG MuSK pourrait être encore plus intéressante puisque dans ce cas, la gravité de la maladie est liée à la quantité d'Ac, ce qui n'est pas vrai dans la forme avec Ac

Alexandra Clarissa
Bayer Wildberger,
Jean-Thomas Vilquin
SU - INSERM UMRS 974,
Centre de Recherche en
Myologie, AIM, Groupe
Hospitalier
Pitié-Sapêtrière, Paris

Contact
a.bayer@
institut-myologie.org
jt.vilquin@
institut-myologie.org

anti-AChR. Cependant, l'approche n'est pas spécifique des Ac pathogènes et entraîne la déplétion de l'ensemble des IgG, ce qui peut prédisposer certains patients aux infections. Le traitement ne cible pas les acteurs cellulaires de la réponse immunitaire (plasmocytes, cellules T et B auto-réactives) et sa durée d'action concerne le moyen terme (quelques semaines). Traitement d'attaque, traitement de fond, en relais ou substitution des immunoglobulines polyvalentes ou de la plasmaphérèse, la place de l'efgartigimod dans l'arsenal thérapeutique reste

encore à définir. Dans tous les cas, cette molécule représente une nouvelle classe thérapeutique non seulement dans la MG mais aussi pour les maladies auto-immunes médiées par des IgGs en général.

Preclinical evidence of the therapeutic benefit of Efgartigimod in a model of myasthenia gravis mediated by anti- MuSK antibodies

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Huijbers MG, Plomp JJ, van Es IE, *et al.* Efgartigimod improves muscle weakness in a mouse model for muscle-specific kinase myasthenia gravis. *Exp Neurol* 2019 ; 317 : 133-43.
2. Howard JF Jr, Bril V, Burns TM, *et al.* ; Efgartigimod MG Study Group. Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis. *Neurology* 2019 ; 92 : e2661-73.



The **Translational Medicine** department (www.igbmc.fr) is welcoming applications for group leader positions (junior and senior) and aims to reinforce one of the following research axes:

- Neurological or muscle disorders with a focus on cellular biology, genetics, imaging, electrophysiology and/ or therapeutic development,
- Animal and cell (iPS, organoids) models of neurological and/or muscle diseases,
- Bioinformatic and large-scale analysis dedicated to human pathologies.

Your application: Expression of interest will include, in a single PDF file, a curriculum vitae, a list of publications, names and contact of three referees, a brief description (2 to 4 pages) of past achievements and a detailed description (4 to 5 pages) of future research. Applications should be addressed to TMNcall2019@igbmc.fr subject: TMNcall2019.

The call is open until July 15th 2019. Pre-selected candidates will be invited to the IGBMC to present a seminar and will be interviewed by the scientific direction of the IGBMC.

Mécanisme de la circulation perturbée du calcium et son traitement dans une cardiomyopathie dilatée (CMD) associée ou non à une déficience en dystrophine (DMD)

Dominique Mornet

Résumé

Ce travail présente en détail le cas général d'une cardiomyopathie dilatée (CMD) avec un récapitulatif complet du cycle du calcium au niveau d'un muscle cardiaque dans un état normal [1], avec un catalogue des principales altérations protéiques possibles. Ces dernières résident dans le sarcomère et l'on y trouve l'actine, la tropomyosine, les troponines-C, I et T, la chaîne lourde de la myosine de type bêta et la titine, et, au niveau cytosquelettique, la desmine, la vinculine, la protéine ZASP et les sarcoglycanes. Cependant, une altération acquise soit par une infection de type viral, soit par une inflammation de type myocardite, peut également conduire à une cardiomyopathie. Dans le cadre particulier de la déficience en dystrophine (myopathie de Duchenne ou DMD), il est souvent observé une cardiomyopathie associée, et le présent article compare ces deux pathologies [1]. Indépendamment de l'origine, il est alors observé une dérégulation des flux calciques et les conséquences en sont analysées en détail. Cette revue fait le bilan exhaustif sur le double rôle de la dystrophine : protéine requise pour la stabilisation de l'intégrité membranaire, mais aussi impliquée dans l'organisation et le contrôle de la bonne distribution de divers partenaires en rapport avec le calcium et l'homéostasie oxydative de la cellule musculaire. On dispose ainsi d'un bilan sur les systèmes modèles permettant d'étudier comparativement les différences entre cardiomyopathie dilatée isolée et cardiomyopathie associée dans la myopathie de Duchenne, le dénominateur commun étant la dilatation myocardique, la fibrose et la mort de la cellule musculaire.

Commentaire

Cette analyse traite de ce qui est connu sur la base mécanique de la perturbation des flux calciques

observés au cours de la CMD isolée, ceci en comparaison avec la cardiomyopathie observée chez le patient DMD. L'article passe en revue les stratégies thérapeutiques expérimentales ciblant les défauts des courants calciques observés au cours d'une CMD comme dans le cas de la cardiomyopathie associée à la DMD. Un répertoire est présenté sur les thérapies déjà couramment initiées pour traiter ces deux types de pathologies cardiaques. On y trouve les corticostéroïdes et leurs effets cardioprotecteurs, les divers inhibiteurs concernant l'angiotensine, les molécules dites bêta-bloquantes du cœur, ou les antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes. L'accent est mis sur le flux calcique avec le phospholamban (PLN), un régulateur du cycle calcique au niveau du cœur. Dans le même ordre d'idée, une stimulation de l'expression de la protéine SERCA2a [2] ou de la mucopolipine [3] semblent des stratégies thérapeutiques prometteuses. Par ailleurs, la parvalbumine, un capteur bien connu du calcium, permet d'envisager des interventions mettant en jeu d'autres capteurs du calcium comme les protéines S100 [4]. Les recherches visent à mieux comprendre le mécanisme initiateur d'une cardiomyopathie chez le patient DMD, et cela spécifiquement pour ceux liés à la perturbation des flux du calcium, pour permettre une approche ciblée vers des cibles thérapeutiques novatrices pour traiter de tels patients.

Mechanism of disturbed calcium circulation and its treatment in the general case of dilated cardiomyopathy (CMD) and associated with dystrophin deficiency (DMD patient)

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Law ML, Cohen H, Martin AA, Angulski ABB, Metzger JM. Dysregulation of calcium handling in Duchenne muscular dystrophy-associated dilated cardiomyopathy: mechanisms and experimental therapeutic strategies. *J Clin Med* 2020 (sous presse).
2. Wasala NB, Yue Y, Lostal W, Wasala LP, Niranjana N, Hajjar RJ, Babu GJ, Duan D. Single SERCA2a therapy ameliorated dilated cardiomyopathy for 18 months in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Mol Ther* 2020 ; 283 : 845-54.
3. Yu L, Zhang X, Yang Y, Li D, Tang K, Zhao Z, He W, Wang C, Sahoo N, Converso-Baran K, Davis CS, Brooks S, Bigot A, Calvo R, Martinez NJ, Southall N, Hu X, Maragan J, Ferrer M, Xu H. Small-molecule activation of lysosomal TRP channels ameliorates Duchenne muscular dystrophy in mouse models. *Sci Adv* 2020 (sous presse).
4. Heizmann CW. Ca²⁺-binding proteins of the EF-hand superfamily: diagnostic and prognostic biomarkers and novel therapeutic targets. *Methods Mol Biol* 2019 ; 1929 : 157-86.

Dominique Mornet
Ancien DR2 CNRS,
PhyMedExp, Université de
Montpellier, Inserm,
CNRS, Montpellier
34295 Cedex 5, France

Contact
domimornet@gmail.com

Dystrophie musculaire de Becker due à un saut d'exon induit par des mutations du gène *DMD* décalant le cadre de lecture

Valérie Allamand

Résumé

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est causée par des mutations non-sens ou décalant le cadre de lecture du gène *DMD*, tandis que la forme moins sévère, la dystrophie de Becker (BMD) est habituellement due à des délétions/duplications en phase ou des mutations faux-sens. Certains patients portant une mutation non-sens présentent toutefois un phénotype BMD, le plus souvent attribué au saut de l'exon muté, ce qui entraîne une délétion en phase. La présente étude avait pour objectif d'identifier des cas BMD porteurs de mutations non-sens/décalant le cadre de lecture dans le gène *DMD* et d'étudier le taux de saut de l'exon muté. Les auteurs se sont appuyés sur le registre japonais des dystrophies musculaires [1]. Pour chaque mutation identifiée, ils ont utilisé une approche de mini-gène basée sur un plasmide contenant l'exon d'intérêt avec ou sans mutation, ainsi que ses séquences introniques flanquantes. En introduisant ces plasmides dans des cellules HeLa, ils ont quantifié le taux de saut de l'exon du mini-gène par RT-qPCR. 363 cas portant les mutations recherchées ont ainsi été identifiés parmi les 1 497 cas du registre. Parmi ceux-ci, 14 présentaient un phénotype BMD. Les taux de saut d'exon corrélaient avec la présence ou l'absence d'expression de la dystrophine, suggérant qu'un taux de 5 % de saut d'exon serait critique pour la présence de la dystrophine au sarcolemme, le tout conduisant à un phénotype moins sévère [1]. La quantification précise du taux de saut d'exon est importante pour mieux comprendre les fonctions exactes des mutations non-sens/décalant le cadre de lecture dans *DMD* et pour l'interprétation de l'expression clinique des patients.

Commentaire

Les mutations non-sens ou décalant le cadre de lecture conduisent généralement à une terminaison

prématurée de la traduction. Cela se traduit soit par la synthèse d'une protéine tronquée pouvant exercer un effet délétère, soit par l'absence de synthèse protéique si l'ARN messager muté est dégradé par le « nonsense-mediated decay » (NMD) [2]. Ce mécanisme de dégradation spécifique des messagers porteurs de codons stop prématurés conduit généralement à une déficience de la protéine d'intérêt. Dans le cas de la dystrophine, ceci se traduit donc par une forme sévère de DMD. La nature fait cependant parfois bien les choses en contrecarrant l'effet délétère de certaines mutations. Ceci est illustré dans l'article rapporté ici puisque l'exon muté est épissé, permettant ainsi un taux résiduel de synthèse protéique et donc un déficit partiel en dystrophine.

Une requête rapide dans la Base de données Française DMD (<http://www.umd.be/DMD>) a permis de dénombrer 25 cas BMD porteurs de mutations non-sens parmi les 254 mutations de ce type répertoriées dans la base. Quinze mutations donnant lieu à un décalage du cadre de lecture sont aussi listées. Il serait donc intéressant de voir si une expression de la dystrophine a pu être détectée dans les biopsies musculaires de ces patients, et de rechercher et quantifier le saut de l'exon concerné.

Par ailleurs, les travaux présentés apportent des connaissances fondamentales importantes sur la régulation de l'expression de la dystrophine dans un contexte pathologique. De plus, les corrélations entre niveau de saut d'exon et expression de la protéine sont d'un intérêt évident pour les approches thérapeutiques visant à stimuler le saut d'exon.

Becker muscular dystrophy due to exon skipping induced by mutations in the *DMD* gene delaying the reading frame

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteure déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Okubo M, Noguchi S, Hayashi S, Nakamura H, Komaki H, Matsuo M, Nishino I. Exon skipping induced by nonsense/frameshift mutations in *DMD* gene results in Becker muscular dystrophy. *Hum Genet* 2020 ; 139 : 247-55. doi : 10.1007/s00439-019-02107-4.
2. Kurosaki T, Maquat LE. Nonsense-mediated mRNA decay in humans at a glance. *J Cell Sci* 2016 ; 129 : 461-7. doi : 10.1242/jcs.181008.

Valérie Allamand
Sorbonne Université,
Inserm-UMR5974,
Groupe Hospitalier
Pitié-Salpêtrière, Paris,
France

Contact
valerie.allamand@
inserm.fr

L'interprétation des biopsies de myosites inflammatoires reste difficile

Françoise Chapon

Résumé

Les auteurs ont développé un outil de mesure comportant différents critères pour le diagnostic histologique et immunocytochimique des myopathies inflammatoires et ont procédé à son évaluation [1]. Vingt-quatre biopsies musculaires effectuées pour une pathologie inflammatoire sélectionnée au hasard ont été interprétées par 14 pathologistes de 7 pays différents (Allemagne, Belgique, Espagne, France, Grande-Bretagne, Pays-Bas, USA). Les pathologistes disposaient d'un minimum de données cliniques (âge, sexe, taux sérique de CPK, et une phrase décrivant les symptômes musculaires et/ou les atteintes cutanées). Les évaluateurs ont travaillé sur des données histologiques transmises à distance avec un procédé permettant de visualiser l'intégralité des échantillons en ligne. Les techniques utilisées étaient celles classiquement rapportées pour l'étude des pathologies inflammatoires : coloration par hématoxyline-éosine et trichrome de Gomori, réactions histoenzymatiques (oxydatives, ATPases, phosphatases acide et alcaline), réactions immunocytochimiques avec anticorps contre : HLA classe 1, CD3, CD8 (pour préciser les classes lymphocytaires), CD68 (macrophages), CD31 (cellules endothéliales) et p62 (autophagie). Les experts devaient coter des critères évaluant : 1) les fibres musculaires (atrophie, nécrose, vacuoles bordées), 2) l'inflammation, 3) le tissu conjonctif, 4) la vascularisation. Un diagnostic final devait être proposé parmi les suivants : poly-myosite, dermatomyosite, myosite à inclusions, syndrome des anti-synthétases, myopathie nécrosante auto-immune, myosite non spécifique, ou autre maladie. Les statistiques classaient les concordances en faible, légère, passable, modérée, importante et presque parfaite. Les résultats n'ont pas montré une reproduction correcte dans l'interprétation des différents critères si ce n'est pour la positivité péri-fasciculaire de la phosphatase alcaline (presque parfait). De plus, la concordance pour le diagnostic n'était que modérée à passable pour l'évaluation du score général de gravité.

Commentaire

Le groupe des « myopathies inflammatoires » est hétérogène et un diagnostic précis du type de

pathologie est indispensable à un traitement personnalisé et à la conduite d'essais thérapeutiques. Les données morphologiques sont importantes pour établir un diagnostic différentiel avec des pathologies non inflammatoires (dystrophies musculaires, myopathies non immunologiques) et pour le typage précis de la pathologie inflammatoire.

La discordance d'évaluation observée dans cette étude entre les spécialistes de pathologie neuromusculaire apparaît décevante et inquiétante. Ce d'autant plus que ces mêmes anatomopathologistes étaient très expérimentés, la plupart ayant participé aux workshops internationaux organisés par l'ENMC en 2012 et 2014 pour établir les critères diagnostiques des myopathies inflammatoires.

Les auteurs remettent en question la pertinence de leur questionnaire, les experts ayant à répondre par exemple sur différents aspects d'une caractéristique dans la même question. Certains experts n'étaient peut-être pas très au fait non plus des derniers développements en matière de nosologie des myopathies inflammatoires.

Les cas illustrés dans les figures montrent des aspects typiques (nécrose, vacuoles bordées, atrophie péri-fasciculaire, marquages immunocytochimiques...) mais il ne s'agit que d'illustrations ponctuelles. Les biopsies ne présentent pas toujours un aspect typique avec tous les critères requis pour un diagnostic et cela a peut-être été le cas pour certains cas de cette étude.

Il est souligné le fait encourageant qu'une concordance « modérée » a été obtenue pour un diagnostic pathologique final, supportant l'idée que le pathologiste interprète une biopsie de façon globale plutôt qu'en additionnant des caractéristiques individuelles. Une telle approche, cependant, n'est pas satisfaisante pour valider des anomalies caractéristiques d'un sous-groupe donné.

Cette étude montre donc la nécessité d'établir des critères spécifiques plus précis pour un type de pathologie musculaire donné.

Interpreting inflammatory myositis biopsies remains difficult

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteure déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCE

1. Olivier PA, De Paepe B, Aronica E, Berfelo F, Colman R, Amato A, Dimitri D, Gallardo E, Gherardi R, Goebel HH, Hilton-Jones D, Hofer M, Holton J, Schröder HD, Selcen D, Stenzel W, de Visser M, De Bleecker JL. Idiopathic inflammatory myopathy. Interrater variability in muscle biopsy reading. *Neurology* 2019 ; 93 : e889-94.

Françoise Chapon
Centre de Compétence
neuromusculaire, CHU de
Caen, France

Contact
francoise.chapon@
unicaen.fr

La chloroquine peut être toxique pour le muscle, il ne faut pas l'oublier !

J. Andoni Urtizberea

Résumé

Dans cet article [1], des neurologues américains de Miami rapportent l'observation d'une femme de race blanche de 65 ans, sans antécédents médicaux, présentant un déficit moteur progressif survenu de manière insidieuse au niveau des membres inférieurs et supérieurs. Cette faiblesse avait été précédée par un épisode de douleurs thoraciques de quelques jours, pour lequel le diagnostic de péricardite d'origine possiblement lupique a été retenu. Dans cette hypothèse, un traitement par hydroxychloroquine avait été entrepris à raison de 200 mg journaliers. Il n'y avait toutefois ni signes cutanés ni signes articulaires et le reste du bilan biologique était sans particularité. La patiente prenait par ailleurs du losartan pour traiter une hypertension artérielle ancienne mais n'avait jamais été exposée aux statines. L'examen neurologique montrait un déficit moteur relativement peu sélectif, à prédominance proximale, sans troubles sensitifs, ni myotonie, ni signes respiratoires associés. L'EMG était myogène et les CPK aux alentours de 1 200 unités par litre. La constatation d'un déficit musculaire progressif dans les semaines ayant suivi la prise d'hydroxychloroquine a fait d'abord suspecter une pathologie neuromusculaire secondaire d'origine iatrogène. Ce d'autant que la biopsie musculaire, réalisée au niveau d'un quadriceps, avait révélé la présence d'une myopathie vacuolaire typique. La mise en évidence, dans les vacuoles, d'un matériel glycogénique positif en PAS a toutefois fait évoquer le diagnostic alternatif de forme tardive de maladie de Pompe. Dans ce contexte, une enzymothérapie substitutive a été débutée, sans preuves biologiques formelles semble-t-il, et interrompue au bout de six mois en l'absence de réponse clinique franche. Le bilan refait en neurologie à Miami a permis d'écarter le diagnostic de maladie de Pompe devant la normalité des tests enzymatiques et l'absence de mutations pathogènes du gène GAA. C'est finalement l'arrêt de l'hydrochloroquine qui a permis, au bout de quelques semaines, une nette stabilisation du déficit moteur et une normalisation du taux sérique de CPK, confirmant ainsi le diagnostic de myopathie toxique.

Commentaire

Cette observation illustre bien les difficultés rencontrées dans l'exploration de troubles musculaires à un âge avancé, période de la vie où les étiologies, auto-immunes, génétiques ou iatrogènes, sont souvent intriquées. Même s'il est bon d'évoquer systématiquement la possibilité d'une forme tardive de maladie de Pompe, il faut se garder de surdiagnostiquer cette affection et pire encore, de débiter un traitement lourd comme l'enzymothérapie en l'absence de preuves biologiques formelles. C'est l'occasion aussi de rappeler, en ces temps de pandémie Covid-19, l'existence de véritables myopathies toxiques liées à l'hydroxychloroquine. Ces dernières ont été rapportées pour la première fois dans les années 1970 suite à la découverte des bienfaits du Plaquénil® dans les maladies de système, et plus particulièrement, la polyarthrite rhumatoïde et le lupus aigu disséminé. L'hydroxychloroquine, tout comme la chloroquine, agissent au niveau du lysosome et bloquent plusieurs processus enzymatiques. Cette toxicité peut s'exercer au niveau du muscle squelettique, du myocarde, mais aussi du nerf, à des doses journalières comprises entre 200 et 400 mg. La survenue d'une myopathie, d'une cardiomyopathie ou d'une neuromyopathie reste toutefois rare et aléatoire dans le temps (le délai d'apparition varie de plusieurs semaines à plusieurs mois). Le tableau clinique est, en dehors du déficit musculaire, relativement pauvre. Les lésions observées sur la biopsie musculaire sont celles d'une myopathie vacuolaire mais peuvent parfois mimer une glycogénose en tout point.

Le diagnostic de myopathie à la chloroquine ou à l'hydroxychloroquine reste toutefois un diagnostic d'exclusion, d'où la nécessité d'un bilan étiologique large, notamment génétique (panel de gènes de myopathie des ceintures), biochimiques (dosages enzymatiques) et immunologique (dosages d'auto-anticorps spécifiques) lorsqu'une symptomatologie myopathique ou neuromyopathique survient chez une personne d'âge mûr.

Chloroquine can be toxic to the muscle, let's not forget it!

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

J. Andoni Urtizberea
Institut de Myologie,
Paris, France

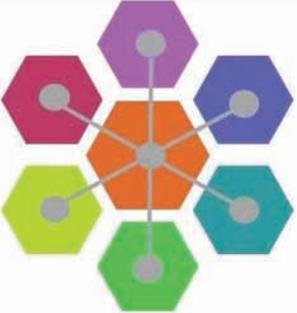
Contact
Andoni.urtizberea@
gmail.com

RÉFÉRENCE

1. Shukla S, Gultekin SH, Saporta M. Pearls & Oysters: hydroxychloroquine-induced toxic myopathy mimics Pompe disease. Critical role of genetic test. *Neurology* 2019 ; 92 : e742-5.

POUR ALLER PLUS LOIN SUR LE SUJET

1. Amato AA, Russell JA. *Neuromuscular disorders*, 2nd ed. New York : McGraw-Hill, 2015.
2. Wolfe GI, Baker NS, Haller RG, Burns DK, Barohn RJ. McArdle's disease presenting with asymmetric, late-onset arm weakness. *Muscle Nerve* 2000 ; 23 : 641-5.
3. Casado E, Gratacos J, Tolosa C, et al. Antimalarial myopathy: an underdiagnosed complication? Prospective longitudinal study of 119 patients. *Ann Rheum Dis* 2006 ; 65 : 385-90.
4. Avtna-Zubieta JA, Johnson ES, Suarez-Almazorj ME, Russell AS. Incidence of myopathy in patients treated with antimalarials: a report of 3 cases and a review of literature. *Br J Rheumatol* 1995 ; 34 : 166-70.
5. Estes ML, Ewing-Wilson D, Chou SM, et al. Chloroquine neuromyotoxicity, clinical and pathologic perspective. *Am J Med* 1987 ; 82 : 447.
6. Abdel-Hamid H, Oddis CV, Lacomis D. Severe hydroxychloroquine myopathy. *Muscle Nerve* 2008 ; 38 : 1206-10.
7. Stein M, Bell MJ, Ang LC. Hydroxychloroquine neuromyotoxicity. *J Rheumatol* 2000 ; 27 : 2927.
8. Richards AJ. Hydroxychloroquine myopathy. *J Rheumatol* 1998 ; 25 : 1642-3.
9. Siddiqui AK, Huberfeld SI, Weidenheim KM, Einberg KR, Efferen LS. Hydroxychloroquine-induced toxic myopathy causing respiratory failure. *Chest* 2007 ; 131 : 588-90.
10. Ratliff NB, Estes ML, Myles JL, Shirey EK, McMahon JT. Diagnosis of chloroquine cardiomyopathy by endomyocardial biopsy. *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 191-3.



Global Registry for COL6-related dystrophies

Registre global des dystrophies liées au collagène de type VI

S'inscrire sur : www.collagen6.org

Ou contactez-nous par e-mail à l'adresse : collagen6registry@ncl.ac.uk

La traduction française sera bientôt disponible sur le site web.



La reconnaissance des émotions via l'expression faciale et les postures corporelles dans les dystrophies myotoniques de type 1 et 2 (DM1 et DM2)

Claire-Cécile Michon, Christian Réveillère

Résumé

L'étude de Lenzoni *et al.* [1] a pour but d'évaluer les capacités de reconnaissance des émotions faciales et aussi de celles exprimées à partir d'une posture corporelle, à la fois dans la DM1 et la DM2. Elle vise également à rechercher de possibles liens entre : reconnaissance des émotions et performances cognitives, reconnaissance des émotions et nombres de répétitions CTG, force musculaire et déficiences fonctionnelles. Dans ce travail, trois groupes de sujets sont comparés : deux groupes de patients avec un âge moyen de 45 ans (de 33 à 56 ans) l'un de DM1 (n = 34) et l'autre de DM2 (n = 8) ainsi qu'un groupe témoin (n = 24). Les diagnostics des patients ont été confirmés en biologie moléculaire. Les critères d'inclusion étaient les suivants : score au MMSE \geq 24, absence d'antécédents psychiatriques ou de trouble neuro-développemental (Trouble du Spectre Autistique ou TSA). Le bilan neuropsychologique comprenait une évaluation des fonctions exécutives et de l'attention, des capacités visuo-spatiales, de la mémoire, et enfin, *via* des tâches informatisées, de la reconnaissance des émotions sur la base de postures et d'expressions faciales. Les résultats mettent en évidence que : 1) des difficultés des deux groupes de patients (groupes DM1 et DM2) par rapport aux sujets témoins pour la reconnaissance des émotions (postures et visages) ; 2) l'exactitude des réponses des patients pour la reconnaissance des émotions faciales (DM1 et 2) est associée (régression linéaire) aux scores obtenus pour les tests des fonctions exécutives et visuo-spatiales ; 3) celle des réponses pour la reconnaissance des émotions posturales est associée aux scores visuo-spatiaux et mnésiques ; 4) aucune association entre les performances n'a été observée chez les sujets témoins. Par ailleurs, aucun lien n'a été établi entre l'augmentation (ou expansion) du nombre de répétitions CTG, la force musculaire, la sévérité de l'atteinte fonctionnelle (mesurée par l'échelle MIRS pour *Muscular Impairment Rating Scale*) et la capacité de reconnaissance des émotions faciales et posturales.

Commentaires

Cette recherche confirme les résultats de nombreuses études [2] ayant déjà montré l'existence d'une difficulté à reconnaître les émotions faciales

par les patients atteints de DM1. Cela se traduit par des difficultés d'empathie sur un plan interrelationnel et peut être source de difficultés de coopération et de sociabilité (inhibition sociale, peur du rejet, crainte de la critique...). Par ailleurs, cette étude apporte deux éléments nouveaux. Elle met tout d'abord en évidence un trouble comparable de la reconnaissance des émotions (faciales et posturales) dans la DM2. Dans ces deux formes de dystrophie myotonique, un lien est ainsi établi entre la reconnaissance des émotions posturales et les capacités visuo-spatiales, preuve de l'existence d'une interaction entre les systèmes sensorimoteurs et certains processus cognitifs. Les auteurs nous invitent alors à explorer une nouvelle hypothèse explicative du déficit de la reconnaissance des émotions dans les DM, en nous appuyant sur les théories de la cognition incarnée. Selon ces dernières, la cognition n'est plus vue sous l'angle du traitement d'information, mais plutôt comme ayant pour visée de supporter l'action en prenant ses racines dans les systèmes sensorimoteurs [3]. Ainsi, l'atteinte motrice observée dans les DM pourraient impacter la cognition et notamment la reconnaissance des émotions. Ces résultats remettent au cœur de la discussion le rôle du corps dans la reconnaissance des émotions, voire plus largement dans leur traitement (perception, reconnaissance et expression). Il serait cependant intéressant d'évaluer l'impact de l'atteinte de la posture sur la cognition sociale dans des pathologies neuromusculaires pour lesquelles aucun trouble cognitif n'est décrit. Enfin, se pose la question de la perception des émotions des patients eux-mêmes par leurs interlocuteurs. L'atteinte des muscles du visage et de la posture vont empêcher ou tromper l'activation des neurones miroirs et impacter ainsi l'interaction [4]. Le lien entre corps et cognition sociale pourrait être interrogé dans un contexte d'interaction (interaction de deux corps et de deux systèmes de pensée) à la lumière des théories de la cognition incarnée.

Recognition of emotions through facial expression and body postures in type 1 and 2 myotonic dystrophies (DM1 and DM2)

LIENS D'INTÉRÊT

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

Claire-Cécile Michon
Christian Réveillère

Psychologues-conseils
AFM-Téléthon, Evry,
France

Contact
creveillere@
afm-telethon.fr

RÉFÉRENCES

1. Lenzoni S, Bozzoni V, Burgio F, *et al.* Recognition of emotions conveyed by facial expression and body postures in myotonic dystrophy (DM). *Cortex* 2020 ; 127 : 58-66.
2. Labayru G, Arenzana I, Aliri J, *et al.* Social cognition in myotonic dystrophy type 1: specific or secondary impairment? *PLoS One* 2018 ; 13 : e0204227.
3. Dutriaux L, Gyselinck V. Cognition incarnée : un point de vue sur les représentations spatiales. *L'Année Psychologique* 2016 ; 3 : 419-65.
4. Michon CC, Miljkovitch R, Cyrulnik B. Communication non-verbale dans la DM1 et la FSHD. *Med Sci (Paris)* 2018 ; 34 (hors série n° 2) : 9-12.

8th TRANSLATIONAL RESEARCH MEETING ON
PERIPHERAL NEUROPATHIES

Coordination: L. MAGY, J. DEVAUX, N. TRICAUD & J-M. VALLAT

**THE SCHWANN CELL:
A TRANSLATIONAL UPDATE**

20th
NOVEMBER
2020

Institut du
Cerveau et de la
Moelle Epinière
Pitié-Salpêtrière,
Paris

National Reference Center NRef "Rare Peripheral Neuropathies"
<http://www.chu-limoges.fr/neuropathieslim>
Tél : 05.55.05.86.74 / crm.n@chu-limoges.fr

Association pour l'encouragement à la recherche et à
l'enseignement des sciences neurologiques - LIMOGES



**20th NOVEMBER
2020**

Institut du Cerveau et de la Moëlle Epinière,
Pitié-Salpêtrière, Paris

PROGRAMME

9h00-9h05 Introduction
A MYELINATING CELL AND BEYOND

9h05-9h35 Characterization of bilateral interactions between axons and Schwann cells
R Chrast, Stockholm

9h35-10h05 Twists and turns of neuregulin-1 signaling in the peripheral nervous system
R Stassart, Leipzig

10h05-10h35 Schwann cell "metamorphosis" in Neurofibromatosis type 1
P Topilko, Créteil

10h35-11h00 PAUSE CAFE

11h00-11h30 NGS in chronic demyelinating genetic neuropathies
AS Lia, Limoges

11h30-12h00 Role of electrophysiology in the diagnosis of demyelinating neuropathies and how axons are affected: facts and myths
P Van Den Bergh, Brussels

12h00-12h45 Round table
B Garcia-Diaz, Paris The Schwann cells: rescuers of CNS demyelination

12h45-14h00 REPAS

THERAPEUTIC ADVANCES IN DEMYELINATING DISORDERS

14h00-14h30 From pathomechanisms to therapy in hereditary neuropathy
R Friedrich, Leipzig

14h30-15h00 Next generation treatments in dysimmune neuropathies (what can we learn from multiple sclerosis)
L Magy, Limoges

15h00-15h30 An antigen-specific treatment option for anti-MAG neuropathy
A Steck, Basel

15h30-16h00 How do myelinating glial cells compare in the central and peripheral nervous system?
A Desmazières, Paris

16h00-16h15 Conclusion

Inscription gratuite mais obligatoire au : crm.n@chu-limoges.fr

Impact de la ventilation mécanique et des méthodes de ventilation sur la perception de vie et de santé de malades atteints de dystrophie musculaire de Duchenne

Ghilas Boussaid, Christian Réveillère

Résumé

L'objectif de cette étude a été d'évaluer les avantages et inconvénients de la dépendance à un ventilateur perçus par des sujets atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), sur leur vie en général (selon trois dimensions : la vie professionnelle, les loisirs ou vacances, et la vie de famille), et sur leur santé en particulier [1]. Méthodes : il s'agissait d'une enquête transversale réalisée par le biais d'un questionnaire adressé directement aux personnes atteintes de DMD suivies par le département des actions auprès des familles de l'AFM-Téléthon. Sur 663 sujets répondants, 190 avaient une ventilation mécanique (VM), 110 (57 %) étaient ventilo-dépendants, dont 47 (43 %) étaient en ventilation non invasive en continu (VNIc) et 63 (57 %) en ventilation invasive (VI). Les sujets ont été regroupés en fonction de leur dépendance à la VM, nocturne *versus* dépendant, et en fonction du type de VM utilisé : ventilation non invasive (VNI) *versus* VI. Près de 85 % de cette population de sujets ventilés était globalement satisfaite des soins médicaux et ce, quel que soit le niveau de dépendance ou le type de VM. Indépendamment du niveau de VM et de son mode opératoire, les sujets gastrostomisés ont nécessité plus fréquemment des consultations en urgence pour des troubles digestifs (22,5 % *vs* 4,6 %, $p = 0,001$). Aucun lien significatif entre la méthode de VM et la difficulté à parler n'a été observé, les problèmes de phonation étant bien compensés y compris pour la VI. En revanche, les sujets, quels que soient le niveau de dépendance et le type de VM, avaient une perception des difficultés de vie sociale quasi équivalente. Nous sommes là face à un impact général sur la vie familiale, les loisirs et les vacances qui s'est révélé accentué par l'évolution de la maladie (de 76,6 % à 92,3 % selon le niveau de dépendance). Autre effet de l'évolution, les sujets DMD qui étaient dépendants en continu du ventilateur ont rapporté plus de douleurs, de problèmes digestifs et une qualité moindre de sommeil (problèmes d'insomnie et de somnolence diurne) et ce, en particulier chez les sujets en VI. Enfin, si cette population avait un niveau élevé d'anxiété (39,6 %) qui pouvait affecter la qualité du sommeil, la ventilation continue et la trachéostomie

ne le majoraient pas. Il en va de même pour le risque de dépression (dépressivité) dont le niveau demeure élevé mais dans une relative moindre mesure (16,7 %).

Commentaire

Dans la DMD, l'espérance de vie s'est considérablement améliorée depuis la prise en charge de l'insuffisance respiratoire par la ventilation mécanique. Par le passé, lorsque les sujets devenaient dépendants de la VM, une ventilation invasive était presque systématiquement proposée par les équipes médicales. Actuellement, avec les progrès technologiques des assistances respiratoires mécaniques, y compris pour l'aide à la toux, la VNIc, qui peut le cas échéant nécessiter l'utilisation d'une pièce buccale (type pipette) pendant la journée, constitue une alternative à la VI. Le choix entre VNIc ou VI pouvant dépendre principalement des préférences du patient, il a été important de recueillir les jugements de sujets DMD ventilo-dépendants, qui avaient précédemment fait leur choix et expérimenté une VNI ou une VI. En ce sens, cette enquête rétroactive pourra être utile pour les sujets DMD plus jeunes. Au terme de cette étude, il ressort que la VI n'a pas d'impact majeur sur la perception de la vie chez les sujets DMD, en dehors du sommeil. Les problèmes d'insomnie peuvent sans doute s'expliquer par un changement de positionnement régulier dans le lit effectué par un tiers. L'utilisation de nouveaux matelas dynamiques s'est avérée bénéfique dans la prévention des lésions tissulaires et l'amélioration de la qualité de vie (QDV) des sujets [2, 3]. Sur un tout autre plan, il ne semble pas y avoir plus de difficultés phonatoires chez les patients en VI. Résultat intéressant car on sait combien la communication est un enjeu majeur pour les sujets en VI et combien elle peut impacter la qualité de vie. Ce bon résultat est à mettre en lien avec le fait que la majorité des sujets ont bénéficié de soins spécifiques de phonation. Ceux-ci permettent aux sujets sous VI de parler pendant l'inspiration et l'expiration. Elle permet aussi d'augmenter la pression sous-glottique ce qui est de nature à améliorer l'intensité de la voix.

Christian Réveillère
AFM-Téléthon, Évry,
France
creveillere@
afm-telethon.fr
Ghilas Boussaid
Hôpital Raymond
Poincaré, Garches, France
boussaid.gh@gmail.com
Contact
creveillere@
afm-telethon.fr

Des difficultés dans la vie sociale sont soulignées pour toute cette population. Sans doute cette tendance au retrait social contraint est un effet de l'évolution de la maladie inductrice de dépendance fonctionnelle et respiratoire, de douleurs, ou de problèmes digestifs. Ceci induit un état d'inconfort et de vulnérabilité physique et psychologique (niveaux non négligeables d'hyperanxiété et de

dépressivité) qui gêne la participation sociale du patient et sans doute aussi celle de son entourage.

Impact of mechanical ventilation methods on life perception for patients with Duchenne de Boulogne

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Boussaid G, Stalens C, Devaux C, Segovia-Kueny S, Lofaso F, Réveillere C. Impact of mechanical ventilation methods on the life perception for patients with Duchenne de Boulogne: French cross-sectional survey. *Respiratory Care* 2020 (sous presse).
2. Chamanga E, Butcher A. An evaluation of a novel alternating mattress and cushion technology. *Br J Community Nurs* 2016 ; 21 (suppl 3) : S25-31.
3. Newton H. Evaluating a pressure-redistribution mattress replacement system. *Br J Nurs* 2014 ; 23 (suppl 20) : S30-5.



MYOBASE
INNOVER POUR GUÉRIR



AFM-TÉLÉTHON
INNOVER POUR GUÉRIR

MYOBASE.ORG

LE PORTAIL DOCUMENTAIRE SUR LES MALADIES NEUROMUSCULAIRES

Ce portail documentaire spécialisé dans le domaine des maladies neuromusculaires, les situations de handicap qu'elles génèrent et leurs aspects psychologiques est publié par l'AFM-Téléthon.

UN ACCÈS facile et simple

- Utiliser les guillemets pour la recherche d'une expression "maladie de pompe"
- Utiliser le signe + pour signifier ET "sma+mutation"
- Utiliser le signe - pour signifier NON "Duchenne-diagnostic" (- : barre espace)

Alertes Myobase

Veille Maladies Neuromusculaires

Fil RSS

- Cliquez sur l'onglet **thématique** qui vous convient (haut de la page d'accueil)
- Abonnez-vous aux **alertes thématiques**. Créez vos alertes personnalisées en ouvrant un **compte personnel**
- Téléchargez la **Veille Neuromusculaire**
- Abonnez-vous aux **flux RSS**

Un outil ergonomique, UNE INTERFACE BILINGUE

- Laissez-vous guider par les **tutoriels**
- Lancez une **recherche** et affinez votre sélection grâce aux filtres

TOUT MYOBASE

Rechercher...

Recherche avancée

Histo **FILTRES**

Type de document

Article [3443]

Publication AFM [176]

Thèse/Mémoire [107]

Brève [102]

PUBLICATIONS AFM-Téléthon

BREVES

DOCUMENTS DE SYNTHÈSE

INSTITUT DES BIOTHÉRAPIES PUBLICATIONS

- Partagez les résultats de votre recherche
- Utilisez les onglets thématiques ou type de publication

En 2019, Myobase donne un accès libre à 75 % des 55 000 notices bibliographiques du fond documentaire collecté depuis 1990

- > **articles** de la littérature biomédicale et psycho-sociale
- > **livres, thèses...**
- > **guides** d'associations et **rapports** institutionnels d'agences internationales
- > **brèves en français**, synthèses des articles médico-scientifiques internationaux les plus pertinents
- > **publications AFM-Téléthon** destinées aux professionnels de santé ou aux personnes atteintes de maladie neuromusculaire et à leur entourage

L'U POUR VOUS

La LGMD R21 liée au gène *POGLUT1* : une myopathie ultra-rare aisément reconnaissable grâce à la biopsie et à l'imagerie musculaires

Edoardo Malfatti

Résumé

Dans cet article [1], un consortium international de spécialistes de pathologie neuromusculaire coordonné par Carmen Paradás, neurologue à Séville (Espagne), rapporte une série de 15 patients atteints de dystrophie musculaire des ceintures (LGMD pour *limb girdle muscular dystrophy*) de type R21 (OMIM# 617232). Cette forme autosomique récessive de LGMD est liée à des mutations bi-alléliques du gène *POGLUT1* codant la protéine O-glucosyltransférase 1 [1].

La protéine O-glucosyltransférase 1 est l'une des principales enzymes responsables de la glycosylation du domaine extracellulaire des récepteurs Notch. Parmi eux, NOTCH1 antagonise la myogenèse et maintient les cellules satellites (SC) à l'état quiescent [2]. Les SC sont des cellules souches adultes du muscle et des contributeurs majeurs à la croissance, à la réparation et la régénération musculaire après une lésion [3].

Les quinze patients rapportés étaient issus de neuf familles, dont quatre consanguines, provenant d'Espagne, de Bulgarie, d'Italie, d'Allemagne, des États-Unis, d'Iran et des Émirats Arabes Unis. Ils étaient porteurs au total de dix variants pathogènes du gène *POGLUT1*, dont neuf faux-sens et un non-sens, à l'état homozygote ou hétérozygote composite, identifiés grâce à des techniques de séquençage à haut débit (NGS pour *Next Generation Sequencing*).

Pour la plupart des patients, le début des symptômes survenait à l'âge adulte (58,3 % au cours de la deuxième décennie, 25 % au cours de la troisième et 16,6 % au cours de la 4-5^e). Un seul patient présentait une forme congénitale avec un début avant l'âge de trois ans.

En général, le tableau clinique était celui d'une myopathie des ceintures avec une nette prédominance de la faiblesse musculaire aux membres inférieurs et une progression lente. Sept patients (46,6 %) avaient perdu la marche entre 30 et 50 ans. Onze patients présentaient une *scapula alata*. Le patient avec un début très précoce avait présenté une hypotonie néonatale suivie d'une faiblesse proximale lentement progressive détectée après l'acquisition de la marche et accompagnée de rétractions musculo-tendineuses. Il présentait aussi une atteinte des muscles

faciaux, un palais ogival, un ptosis et une voix nasonnée.

Six patients avaient une atteinte respiratoire restrictive détectée à l'âge adulte, dont deux ont nécessité la mise en place d'une ventilation non-invasive nocturne. Aucune atteinte cardiaque, systémique ou des muscles d'innervation bulbaire n'a été détectée. Chez quatre sujets, le taux sérique de CPK était normal ou légèrement élevé (2 à 6 fois la normale). Des études en imagerie musculaire (IRM ou tomodensitométrie) des membres inférieurs réalisées chez 11 des 15 patients montraient constamment un profil très particulier d'involution fibro-adipeuse partielle des muscles de la cuisse, décrit comme « de l'intérieur vers l'extérieur » et touchant spécifiquement et principalement les muscles vaste externe, vaste interne et intermédiaire, ainsi que le compartiment postérieur de la cuisse et les muscles jumeaux des jambes.

L'analyse immunohistochimique (IHC) de neuf biopsies musculaires montrait une diminution de la glycosylation de l' α -dystroglycane membranaire. L'analyse des protéines en *western blot* a également mis en évidence une expression réduite du domaine intracellulaire de NOTCH1 (IDN1). L'IHC avait aussi révélé un appauvrissement en cellules PAX7⁺, un marqueur propre aux SC, en parfaite concordance avec le rôle capital de la voie de signalisation Notch dans la régulation de la maintenance des SC.

Les auteurs ont pu aussi montrer une diminution de la prolifération des myoblastes en culture qui présentaient aussi une différenciation prématurée. En outre, des études *in vivo* et *in vitro*, dans des modèles de mouche drosophile exprimant les mêmes mutations *POGLUT1* que celles rencontrées chez les patients, ont confirmé la diminution de l'activité myogénique des SC.

Commentaire

Cet article décrit de façon très complète les caractéristiques d'une cohorte internationale de 15 patients atteints d'une myopathie ultra-rare due à des mutations du gène *POGLUT1*.

D'un point de vue stratégique, on remarque l'importance de travailler en réseau afin de caractériser une cohorte de patients atteints d'une myopathie

Edoardo Malfatti

Centre de Référence
Maladies Neuromusculaire
Paris-Est-Île-de-France,
CHU Raymond-Poincaré
Paris Ouest, U1179
UVSQ-Inserm Handicap
Neuromusculaire :
Physiologie, Biothérapie
et Pharmacologie
appliquées, UFR des
sciences de la santé
Simone Veil, Université
Versailles-Saint-Quentin-
en-Yvelines, France

Contact

edoardo.malfatti@aphp.fr

ultra-rare et d'extrapoler des observations spécifiques. Réunir cliniciens et scientifiques de différents horizons (neurologues, généticiens, radiologues, anatomopathologistes spécialistes du muscle, et chercheurs) constitue un atout maître dans le domaine de la recherche translationnelle.

D'un point de vue clinique, la myopathie liée à *POGLUT1* se traduit le plus souvent par une faiblesse musculaire des ceintures très évocatrice d'une LGMD classique sans spécificités phénotypiques permettant de la distinguer des autres au premier abord [4]. La présence, parmi les 15 patients étudiés, d'un individu avec un phénotype évoquant plutôt une myopathie congénitale renforce cette idée. Cependant, certains éléments sont atypiques pour une authentique LGMD : 1) les taux de CPK sont normaux chez la plupart des patients ; 2) les biopsies musculaires, tout au moins sur la base des images incluses dans l'article, ne montrent pas de signes typiques d'une dystrophie telle que définie par la triade nécrose/régénération, fibrose, et augmentation du tissu adipeux [5].

L'analyse en IHC de la biopsie musculaire a un rôle important dans la démarche diagnostique surtout si on a la possibilité de tester la glycosylation de l'alpha-dystroglycane. La protéine codée par *POGLUT1* est une O-glucosyltransférase responsable de la glycosylation de nombreuses protéines dont l'alpha-dystroglycane. Les mutations de cette protéine provoquent une hypoglycosylation secondaire qui n'est pourtant pas tout à fait comparable à celle observée avec les 18 gènes connus associés aux dystroglycanopathies [6]. Pour autant, l'interprétation des résultats de ces études de glycosylation en IHC est loin d'être simple [5], ce d'autant que ces études sont peu répandues dans les laboratoires d'histopathologie musculaire de l'hexagone.

Les données d'imagerie musculaire sont plus frappantes et facilement reconnaissables. L'aspect de

dégénérescence grasseuse partielle des muscles décrit comme « de l'intérieur vers l'extérieur » est très spécifique, au moins dans les phases précoces de la maladie, et à condition de disposer d'un myo-radiologue entraîné. Les auteurs avertissent toutefois sur le risque de confusion avec les myopathies rétractiles de type « collagénopathie » liée au COLVI [7], celles-ci ayant, selon nous, un aspect plutôt dehors-dedans.

Au niveau physiopathologique, les biopsies de ces patients apportent d'autres indices intéressants en mettant en évidence un appauvrissement en cellules satellites PAX7⁺ et une réduction de l'expression du domaine intracellulaire de NOTCH1 (NICD). L'hypoglycosylation de NOTCH1 est, quant à elle, à l'origine d'une altération de la prolifération et de la différenciation des cellules souches, et de la dégénérescence musculaire liée à la mutation p.D233E de *POGLUT1* [1].

En conclusion, le défaut de la protéine O-glucosyltransférase 1 provoque une altération de la glycosylation de NOTCH, laquelle entraîne une déplétion des cellules satellites musculaires. Il reste cependant à identifier et à comprendre la séquence des événements conduisant de la mutation au déficit musculaire.

Une approche diagnostique intégrée comprenant analyse clinique détaillée, imagerie musculaire et biopsie musculaire devrait permettre de reconnaître aisément la myopathie, pourtant ultra-rare, liée au gène *POGLUT1*, et orienter les études génétiques en conséquence.

POGLUT1-linked LGMD, a megarare myopathy easily recognizable on muscle biopsy and imaging

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Servian-Morilla E, Takeuchi H, Lee TV, Clarimon J, Mavillard F, Area-Gomez E, et al. A *POGLUT1* mutation causes a muscular dystrophy with reduced Notch signaling and satellite cell loss. *EMBO Mol Med* 2016 ; 8 : 1289-309.
2. Baghdadi MB, Castel D, Machado L, Fukada SI, Birk DE, Relaix F, Tajbakhsh S, Mourikis P. Notch/CollagenV/CalcR reciprocal signalling retains muscle stem cells in their niche. *Nature* 2018 ; 557 : 714-8.
3. Morgan J, Partridge T. Skeletal muscle in health and disease. *Dis Model Mech* 2020 ; 6 : 13.
4. Straub V, Murphy A, Udd B. 229th ENMC international workshop. *Limb girdle muscular dystrophies-nomenclature and reformed classification*. Naarden, The Netherlands, 17-19 March 2017. *NMD* 2018 ; 28 : 702-10.
5. Malfatti E, Romero NB. Pathology of muscular diseases. Handbook of clinical neuropathology. *Handb Clin Neurol* 2017 ; 145 : 429-51.
6. Muntoni F, Torelli S, Wells DJ, Brown SC. Muscular dystrophies due to glycosylation defects: diagnosis and therapeutic strategies. *Curr Opin Neurol* 2011 ; 24 : 437-42.
7. Mercuri E, Lampe A, Allsop J, Knight R, Pane M, Kinali M, et al. Muscle MRI in Ullrich congenital muscular dystrophy and Bethlem myopathy. *Neuromuscul Disord* 2005 ; 15 : 303-10.

Maladies neuromusculaires et COVID-19

Ghilas Boussaid, Christian Devaux, Sandrine Segovia-Kueny

Résumé

L'article de Guidon et Amato [1] fait le point à date (début 2020) sur l'impact de l'infection au coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) dans le contexte particulier des maladies neuromusculaires. Ces dernières étant par essence des pathologies très diverses touchant toutes les tranches d'âge, chaque patient constitue un cas particulier et nécessite une approche individualisée. Le retour d'expérience de Wuhan, en Chine, où a débuté la pandémie, n'a pas permis à ce jour de disposer de données très précises sur les comorbidités neuromusculaires [2-5]. De façon générale, les auteurs considèrent que les patients neuromusculaires avec atteinte respiratoire préexistante, et/ou souffrant de troubles de la déglutition, et/ou bénéficiant d'un traitement immunosuppresseur au long cours, sont « à haut risque » de développer des formes graves de COVID-19. Les patients atteints d'une maladie du motoneurone (sclérose latérale amyotrophique, amyotrophie spinale) ou du nerf périphérique (dont les neuropathies héréditaires), avec déficit musculaire ventilatoire associé, pourraient être particulièrement sensibles à l'infection. Les personnes atteintes de dystrophies musculaires en général, y compris les dystrophies myotoniques, ou de myopathies métaboliques (maladie de Pompe), ayant une faiblesse musculaire ventilatoire et/ou une cardiomyopathie associée, sont probablement aussi à risque accru de développer une forme sévère de COVID-19. Pendant la pandémie actuelle, une vigilance accrue est donc nécessaire pour prévenir la survenue d'une COVID-19 chez des patients atteints de maladies neuromusculaires, préserver leur état clinique existant, et, le cas échéant, pour dépister, prévenir et traiter les complications qu'ils seraient susceptibles de développer durant cette période critique. Il est fortement recommandé de surveiller étroitement les patients neuromusculaires à risque modéré/élevé afin de détecter une éventuelle accélération du déclin de leur fonction respiratoire, ou une aggravation de leur maladie neuromusculaire sous-jacente. Les avantages et inconvénients potentiels des corticostéroïdes sont largement discutés dans l'article en référence notamment à un document de l'OMS [6]. Les corticostéroïdes ne sont pas systématiquement administrés pour le traitement du COVID-19, mais le sont parfois dans le cadre d'une septicémie. Les patients neuromusculaires déjà sous corticostéroïdes peuvent par ailleurs nécessiter transitoirement des

doses plus élevées. En règle générale, un traitement par immunosuppresseur au long cours doit être maintenu.

Par son ampleur et la rapidité de sa dissémination, la COVID-19 a entraîné une réorganisation à marche forcée de la plupart des systèmes de santé dans le monde, un des objectifs étant de limiter au maximum l'exposition des patients, des usagers et du personnel médical, au coronavirus. Aucune donnée concernant l'importance et l'impact effectif de ce processus n'a toutefois été produite à ce jour. Avant la COVID-19, le déploiement de la télésanté en neurologie et en particulier en médecine neuromusculaire, avait été lent [7-9]. L'argument invoqué pour expliquer ce retard reposait sur la nécessité d'un examen clinique avec *a minima* évaluation de la force musculaire, de la sensibilité, et des réflexes ostéotendineux, autant d'éléments difficiles à mettre en place à distance. Actuellement, les consultations virtuelles qui se sont substituées aux visites ambulatoires reposent principalement sur un face-à-face en visio-conférence ou sur un interrogatoire clinique par téléphone. Des outils permettant de faciliter les mesures cliniques à distance seraient potentiellement bénéfiques pour optimiser la prise en charge par téléconsultation. De plus, et en dehors de la pandémie de COVID-19, la télémédecine serait une alternative aux consultations conventionnelles pour les patients n'ayant pas ou peu accès aux consultations spécialisées du fait de leur éloignement géographique et/ou du manque de moyens de transport. L'*American Academy of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine* (AANEM) a d'ailleurs publié des directives concernant les visites cliniques et la télémédecine pendant la pandémie de COVID-19 [10]. Les auteurs insistent enfin sur les outils et techniques d'information et d'éducation à distance dont l'usage s'est très vite répandu pour la prise en charge des malades neuromusculaires.

Commentaire

Depuis le début de l'année 2020, le monde est confronté à une pandémie liée à un coronavirus, la COVID-19 [3, 5]. Dans les 2 à 14 jours suivant l'exposition au virus, les patients atteints de cette pathologie contagieuse inédite développent le plus souvent une fièvre, une toux et un essoufflement pouvant aller jusqu'à un syndrome de détresse respiratoire aiguë à l'issue incertaine [2]. L'article cité en référence [1] est, sous réserve d'inventaire, une

Ghilas Boussaid

UR 20201,
ERPHAN-UVSQ
Hôpital Raymond
Poincaré
Garches, France

Christian Devaux

Sandrine
Segovia-Kueny
AFM Téléthon, 1 rue de
l'internationale, Évry,
France

Contact

boussaid.gh@gmail.com

des premières mises au point concernant les maladies neuromusculaires dans le contexte de l'épidémie en cours. Les recommandations pour la France ont fait l'objet d'une publication quasi-simultanée dans la *Revue Neurologique* en avril 2020 [11]. L'article de Guidon et Amato est à remettre dans le contexte particulier des États-Unis où la pandémie a été plus tardive et plus intense (au regard des chiffres de mortalité notamment), et où le système de santé reste inégalitaire. Il donne un éclairage intéressant et pointe plusieurs questions essentielles : comment définir les populations neuromusculaires à risque ? Comment traiter au mieux les patients et adapter leurs traitements de fond ? Comment réorganiser le suivi des patients neuromusculaires et faciliter leur prise en charge au domicile grâce notamment aux nouvelles technologies ? Cette analyse et les recommandations américaines dans le domaine diffèrent peu de celles contenues dans l'article de Solé *et al.* [11]. Par ailleurs, concernant les facteurs de risques et la morbi-mortalité chez les patients atteints de maladie neuromusculaire, tous s'accordent à dire que les informations restent encore très parcellaires. Un effort collectif de recueil et de compilation des données sera nécessaire au niveau mondial. Plusieurs initiatives ont vu le jour dans ce domaine, en France comme en

Europe. Nous n'en sommes qu'au début. Le développement de nouvelles plateformes de télé-médecine est appelé à se poursuivre afin d'assurer la continuité des prises en charge mais aussi pour détecter les situations à risque et préserver ainsi l'état clinique existant. En France, nous n'en sommes qu'aux premiers stades de ces nécessaires réorganisations/adaptations. On assiste au développement de la télé-médecine même si les mesures gouvernementales d'accompagnement prises pendant le confinement ont été restreintes aux soins dits « urgents et vitaux ». L'AFM-Téléthon en collaboration avec FILNEMUS a d'ailleurs mis à disposition des professionnels de santé intervenant par téléconsultation, des fiches pédagogiques adaptées aux patients neuromusculaires. L'association de patients insiste également, au-delà de la période actuelle du déconfinement, sur le respect des gestes barrières et la distanciation sociale pour les patients, tout en appelant au redémarrage des consultations dans les centres de référence et de compétences neuromusculaires.

Neuromuscular disorders and COVID-19

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Guidon AC, Amato AA. COVID-19 and neuromuscular disorders. *Neurology* 2020, 10.1212/WNL.0000000000009566. doi : 10.1212/WNL.0000000000009566.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Symptoms of coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020 (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/symptoms.html>).
3. Huang C, Wang Y, Li X, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020 ; 395 : 497-506.
4. Wang D, Hu B, Hu C, *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Epub* 2020 Feb 7.
5. World Health Organization. Rolling updates on coronavirus disease (COVID-19). 2020 (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>). opens in new tab). Google Scholar.
6. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Geneva : World Health Organization, 2020 :1-21.
7. Afshari M, Witek NP, Galifianakis NB. Education research: an experiential outpatient teleneurology curriculum for residents. *Neurology* 2019 ; 93 : 170-5.
8. Govindarajan R, Anderson ER, Hesselbrock RR, *et al.* Developing an outline for teleneurology curriculum. *Neurology* 2017 ; 89 : 951-9.
9. Keesara S, Jonas A, Schulman K. Covid-19 and health care's digital revolution. *N Engl J Med Epub* 2020 Apr 2.
10. AANEM COVID website [Internet]. 2020. Available at: aanem.org/Practice/COVID-19-Guidance. Accessed April 9, 2020.
11. Solé G, Salort-Campana E, Péréon Y, *et al.* Guidance for the care of neuromuscular patients during the COVID-19 pandemic outbreak from the French rare health care for neuromuscular diseases network. *Rev Neurol (Paris)* 2020 ; S0035-3787(20) : 30523-3.

Chroniques russes...

J. Andoni Urtizbera

L'école Euro-Russe de myologie a fêté l'an dernier son dixième anniversaire. Cette formation rassemble chaque année 100 à 150 spécialistes (neurologues, pédiatres, généticiens, rééducateurs et représentants de patients) venus des quatre coins de la Fédération de Russie et des pays de l'ancienne Union Soviétique (Figure 1). La myologie suscite, notamment parmi les jeunes générations de cliniciens, un engouement grandissant, surtout depuis que les laboratoires de biologie moléculaire à visée diagnostique se sont mis à utiliser les nouvelles techniques de séquençage à haut débit (NGS). L'errance diagnostique était jusqu'à il y a peu le lot de beaucoup de malades neuromusculaires russes, faute de spécialistes suffisamment formés et informés, et du fait d'un réseau de soins globalement difficile d'accès, sauf dans les grandes métropoles comme Saint-Petersbourg et Moscou.

La Myo-Skola, puisque c'est le nom qu'on lui donne, se déroule généralement sur trois jours et alterne cours magistraux et ateliers pratiques. Elle a lieu le plus souvent à Saint-Petersbourg, plus rarement à Moscou, et les frais d'inscription sont suffisamment

modiques pour permettre la participation du plus grand nombre, y compris de ceux qui exercent dans des contrées reculées comme la Sibérie orientale ou la presqu'île du Kamtchatka (comptez sept heures d'avion entre Moscou et ces terres très lointaines...). Le corps enseignant est composé de spécialistes russes mais aussi de cinq à six invités européens (français, finlandais et allemands, pour l'essentiel), dont deux, membres fondateurs de la Myo-Skola, sont issus de l'Institut de Myologie de Paris. Le tout bénéficie d'un soutien fort utile et apprécié des associations de patients (Gaordi et SMA-Russie, l'AFM-Téléthon) et de l'industrie pharmaceutique (Figures 2 et 3).

Les sessions interactives de cas cliniques constituent un temps fort de la Myo-Skola. À la différence de nos habitudes à l'Ouest, notamment en France, le patient et sa famille sont présents lors de la session et se prêtent d'autant plus au jeu qu'ils sont le plus souvent honorés d'avoir affaire, sans bourse délier, à des sommités du domaine. Certains viennent parfois de très loin pour bénéficier d'un deuxième avis, qu'il soit de nature diagnostique ou thérapeutique.



Figure 1
Les intervenants à la première Myo-Skola en 2010 à Saint Pétersbourg, avec autour de l'auteur, Ros Quinlivan, Jean-Thomas Vilquin, Dmitry Rudenko et Tima Stutcheskaya (agenouillés), Valery Kazakov et ses collègues.

J. Andoni Urtizbera
Institut de Myologie,
Paris, France

Contact
Andoni.urtizbera@
gmail.com



Figure 2
La Myo-Skola 2014 où l'auteur est entouré, entre autres, de Pierre Carlier et de Bjarne Udd.



Figure 3
La Myo-Skola 2019 à Saint-Petersbourg. La famille s'est agrandie...

L'examen clinique se déroule, sauf exception, en public et chacun des participants peut poser, tout comme le patient, toutes les questions qu'il souhaite. On notera, avec un certain amusement, que la jeune génération des médecins russes s'est peu à peu affranchie des règles de soumission à l'autorité en n'hésitant plus à contredire les hypothèses, pour ne pas dire les « oukazes », diagnostiques proférées lors des premières Myo-Skolas par la vieille garde *apparatchik* locale.

Il nous faut aussi faire amende honorable quant aux hypothèses diagnostiques que nous-mêmes, tout auréolés de nos réputations de grands spécialistes de pathologie neuromusculaire venus de l'Ouest, avions avancées pour certains cas difficiles. L'erreur et l'ignorance sont et resteront humaines pendant encore longtemps...

Nous en voulons pour preuve l'observation clinique suivante qui s'est avérée très riche d'enseignements.

Une myotonie qui n'en était pas vraiment une...

En 2010, à l'occasion de la première édition de Myo-Skola, Viktoria Minina, une jeune interne de l'équipe de neurologie de Saint-Petersbourg dirigée par Dmitry Rudenko et Tima Stutcheskaya, soumet à la sagacité des participants le cas très étrange d'une adolescente âgée de 18 ans prénommée Anastasia (Figure 4). Cette jeune fille née de parents bien portants a présenté, après un développement psychomoteur initial décrit comme normal, des troubles moteurs depuis l'âge de 7 ans. Ceci se traduit à l'époque par des difficultés à marcher ou courir sur la pointe des pieds, avec une faiblesse ressentie au niveau des jambes et des mains, ces dernières étant souvent l'objet de « crispations », notamment au froid. Plus occasionnellement, la patiente se plaint de myalgies relativement diffuses, sans caractère ni horaire particuliers. Rien enfin n'est notable dans l'histoire familiale : pas d'antécédents neuromusculaires en particulier, ni consanguinité. On signale juste des difficultés d'apprentissage à l'école qui l'ont empêchée d'accéder à l'enseignement supérieur. Elle a un frère cadet bien portant, et elle-même a donné naissance à un enfant bien portant

il y a peu. Un bilan de débrouillage en neurologie aboutit à quelques éléments d'orientation : le taux sérique de CPK est légèrement augmenté à 1,5 fois la normale, l'électro-neuromyogramme révèle la présence de décharges, qualifiées de pseudomyotoniques par l'électrophysiologiste, mais aussi d'un ralentissement des vitesses de conduction nerveuse motrices aux alentours de 38 à 40 m/s selon les segments de membres étudiés. On note une discrète atteinte sensitive. L'ensemble évoque plutôt un processus de dénervation chronique. L'imagerie cérébrale, les fonctions cardiaque et respiratoire sont rapportées comme normales. L'IRM des muscles des membres inférieurs et du bassin révèle des discrètes anomalies de signal au niveau du soléaire droit.

Anastasia se prête volontiers à l'examen neurologique et au jeu des questions. L'examen met en évidence une crispation dynamique des doigts comparable à une myotonie. Ce point fera l'objet d'une discussion très animée entre les cliniciens présents. La marche est difficile, avec un discret steppage, et témoigne d'une atteinte plutôt distale. Les extenseurs des doigts sont également déficitaires. Les réflexes ostéo-tendineux sont abolis et le réflexe



Figure 4
Lors de la session interactive de la Myo-Skola 2010 : Viktoria Minina, Anastasia, la patiente, Dmitry Rudenko et le traducteur.

cutané plantaire est en flexion. Les paires crâniennes sont normales. Il n'y a pas de troubles sensitifs patents. Le visage est expressif, sans troubles de l'oculomotricité ni ptosis ni blépharospasme. La patiente est corpulente mais sans véritable hypertrophie musculaire à l'exception, peut-être, du mollet gauche (Figure 5). On ne note pas de pieds creux. La coexistence de cette myotonie ou pseudo-myotonie, et d'éléments neuropathiques laisse l'assistance perplexe. Plusieurs hypothèses diagnostiques sont proposées mais aucune d'entre elles ne colle véritablement. Une dystrophie myotonique de Steinert paraît peu probable tout comme une banale forme axonale de maladie de Charcot-Marie-Tooth. Une canalopathie est envisageable mais laquelle ? Une myopathie distale de type Laing, un moment évoquée, paraît très improbable. Il est alors conseillé de refaire un EMG en appliquant le protocole élaboré par Emmanuel Fournier (CHU Pitié-Salpêtrière) pour l'exploration des canalopathies musculaires, de faire un EMG aux deux parents, d'éliminer de principe une myotonie de Steinert en biologie moléculaire, et de continuer à suivre la patiente.

On notera qu'à ce moment précis, les études génétiques étaient excessivement compliquées à organiser en Russie. D'abord parce que les autorités russes avaient décrété, depuis de nombreuses années, un embargo total sur l'envoi à l'étranger de tout test génétique à visée diagnostique. Ensuite parce que les laboratoires locaux, publics ou privés, n'étaient pas en mesure d'assurer ces prestations faute d'expertise et de matériel. Concernant les biopsies musculaires, la situation n'était guère plus enviable : très peu de centres experts ou prétendus tels, et une qualité technique très médiocre dans l'ensemble.

À l'époque, nous aurions sans doute pu avancer dans notre réflexion collégiale concernant cette énigme diagnostique si Bjarne Udd avait été là. Ce



Figure 5
Les mollets cliniquement dans les limites de la normale.

grand myologue finlandais de renommée internationale n'est en effet devenu un « invité permanent » et un des piliers de la Myo-Skola qu'à partir de l'année suivante (2011). Bjarne, qui combine les talents d'un clinicien hors pair et ceux d'un chercheur aguerri dans le domaine de la génétique moléculaire des maladies neuromusculaires, mais aussi de l'imagerie et de l'électrophysiologie, n'a pas son pareil, lors des sessions cliniques interactives, pour nous sortir des ornières découlant de l'errance diagnostique. Plusieurs myologues russes en herbe ont été formés à l'histologie musculaire par lui et son équipe du centre de référence neuromusculaire de Tampere. Quelques familles russes en quête d'un diagnostic plus précis ont également fait le déplacement, souvent en voisins (n'oublions pas que la Finlande a longtemps subi la domination de la Russie).

Nous n'avons pas eu de nouvelles d'Anastasia jusqu'en mai 2019, date à laquelle nous fêtons les dix ans de la Myo-Skola à Saint-Petersbourg. Elle faisait partie des patients à revoir lors d'une session interactive dédiée aux *cold cases* résolus. Son état clinique était resté stable tout comme sa gêne fonctionnelle. La carbamazépine, introduite de manière un peu empirique, avait eu une efficacité modérée sur la crispation des doigts. Entre temps, la patiente a pu bénéficier, dans un laboratoire moscovite privé, d'une étude en NGS réalisée sur un panel de gènes ciblant les neuropathies de type CMT et apparentées. Cette étude a révélé la présence d'une mutation homozygote dans le gène *HINT1* (c.110G>C ; p.Arg37Pro ou R37P) ségrégeant parfaitement dans la famille. Le caractère pathogène de ce variant de séquence n'a pas été très difficile à établir, la mutation ayant déjà été rapportée en grand nombre à plusieurs endroits de l'immense territoire de la Fédération de Russie mais aussi en Europe de l'Est suggérant ainsi l'existence d'un effet fondateur dans les populations slaves.

À la lecture de la littérature sur les pathologies liées à *HINT1*, le tableau clinique était tout à fait compatible. Nous nous en voulons d'ailleurs de ne pas y avoir pensé plus tôt. À notre décharge, cette nouvelle entité clinico-génétique, que l'on peut assimiler au groupe des neuromyotonies, n'a été formellement élucidée au niveau moléculaire qu'en 2012 [13]. Les premières descriptions les plus convaincantes de cette neuropathie rare remontent à Hahn en 1991 [4] même si d'autres auteurs avaient précédemment rapporté quelques observations similaires [3,6].

D'un point de vue clinique, il ne s'agit pas d'une vraie myotonie mais d'une neuromyotonie. Les patients présentent certes une difficulté au relâchement musculaire mais ont également une

contraction musculaire persistante en dehors de l'effort, le tout sans l'aspect habituel EMG des canalopathies ni la pseudohypertrophie musculaire qui leur est souvent associée. Sur le plan électrophysiologique, la neuromyotonie correspond à une hyperexcitabilité du nerf périphérique. D'autres auteurs lui préfèrent le terme de décharges myokimiques. De façon générale, une neuromyotonie n'est pas toujours d'origine génétique, des étiologies auto-immunes ayant été rapportées dans la littérature. L'autre élément-clé pour évoquer un diagnostic de neuromyotonie liée à *HINT1* est la présence d'une neuropathie axonale de sévérité variable à nette prédominance motrice ou motrice pure. Cette dernière peut d'ailleurs être isolée et donc révélatrice de l'affection.

Le gène *HINT1* est responsable de trois principaux phénotypes au moins [1,8,10-12] : une forme axonale de CMT, une neuropathie distale motrice pure et une neuromyotonie comme dans l'observation rapportée ici. L'acronyme NMAN (pour *neuromyotonia and axonal neuropathy*, MIM #137200) a été retenu par OMIM pour les désigner. D'un point de vue génétique, il existe au moins trois mutations fondatrices dans le monde (R37P, C84R, H112N) la première étant rapportée avec une grande fréquence dans les populations d'origine slave (Russie, République Tchèque, Slovénie) [2,5,7,9]. L'évolution est très lentement progressive mais il existe des phénotypes plus sévères même avec un génotype identique. Un traitement par des molécules habituellement utilisées dans les neuromyotonies acquises comme la carbamazépine ou la phénylhydantoïne

peut s'avérer efficace sur le phénomène pseudomyotonique mais peu ou pas sur le déficit moteur.

Le gène *HINT1* code une enzyme, une phosphodimérase pour être précis, intervenant, sous la forme d'un homodimère, dans le métabolisme des purines. Ses substrats, et par voie de conséquence, ses fonctions, sont encore mal connus. Chez l'animal, la protéine semble surexprimée au niveau du nerf sciatique. *HINT1* pourrait par ailleurs coder une protéine aux propriétés anti-tumorales.

Morale de l'histoire : la pathologie neuromusculaire s'enrichit chaque année de nouveaux phénotypes et de nouvelles anomalies génétiques. Lutter contre l'errance diagnostique fait partie de nos missions prioritaires de myologues et nous avons désormais des outils performants pour y parvenir. Dans un pays habitué, comme la Russie, aux grandes révolutions, l'avènement du NGS en constitue vraiment une dans le domaine de la génétique médicale. Les malades russes peuvent désormais directement en bénéficier même si son coût représente, pour beaucoup d'entre eux, une charge financière non négligeable. Myo-Skola, dont la prochaine édition aura lieu, si tout va bien, en octobre 2020 à Saint-Petersbourg, a largement contribué à informer les cliniciens russes de l'existence cette forme originale de neuromyotonie dans le monde slave. La mutation fondatrice R37P s'est avérée, et c'est d'ailleurs logique, être une cause majeure de CMT2 axonal en Russie [9] (Figure 6). Les Russes ne sont d'ailleurs pas peu fiers de cette trouvaille, et c'est tant mieux !

Russian chronicles...

Remerciements

Pierre Carlier, Dmitry Rudenko, Tima Stutcheskaya, Viktoria Minina, Bjarne Udd, Hans Goebel, Sergei Nikitin, Svetlana Artemieva, Dmitry Vlodavets, Sergei Kurbatov, Aysulu Murtazina, Sergei Bardakov, Galina Urmancheeva.

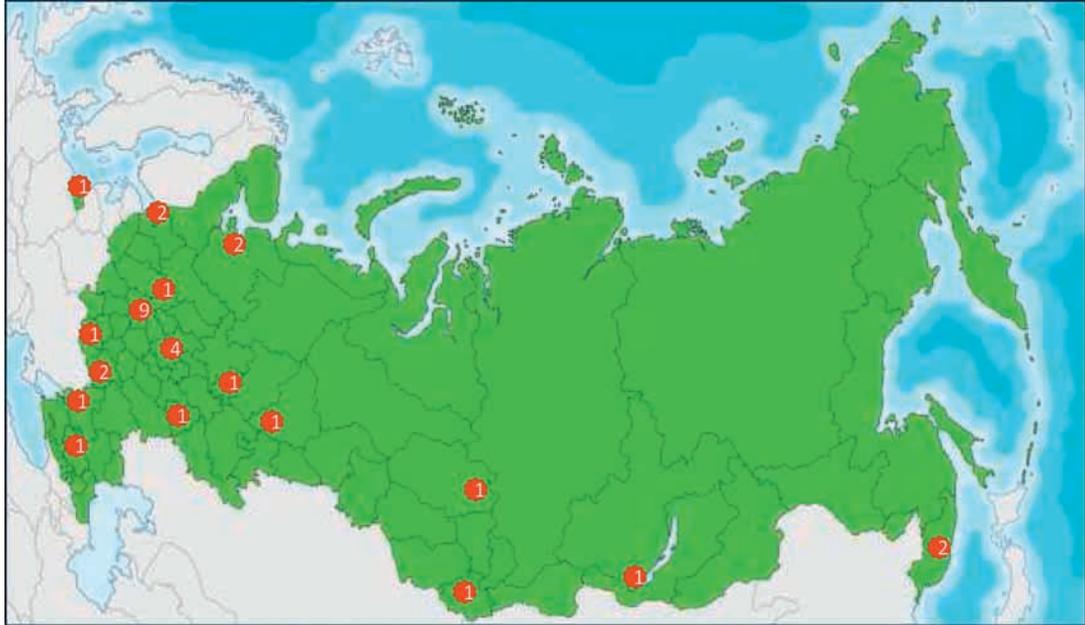


Figure 6
La répartition sur le territoire russe des cas de CMT2 axonal porteurs la mutation fondatrice slave du gène *HINT1* (d'après Shchagina *et al.*, 2020).

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Boaretto F, Cacciavillani M, Mostacciolo ML, *et al.* Novel loss-of-function pathogenic variant of the *HINT1* gene in a patient with distal motor axonal neuropathy without neuromyotonia. *Muscle Nerve* 2015 ; 52 : 688-9.
- Dadali EL, Nikitin SS, Kurbatov SA, *et al.* Clinical and genetic characteristics of autosomal recessive axonal neuropathy with neuromyotonia in Russian patients. *Neuromuscul Dis* 2017 ; 7 : 47-55.
- Gamstorp I, Wohlfart G. A syndrome characterized by myokymia, myotonia, muscular wasting and increased perspiration. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1959 ; 34 : 181-94.
- Hahn AF, Parkes AW, Bolton CF, Stewart SA. Neuromyotonia in hereditary motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991 ; 54 : 230-5.
- Laššuthová P, Brožková DŠ, Krůtová M, *et al.* Pathogenic variants in *HINT1* are one of the most frequent causes of hereditary neuropathy among Czech patients and neuromyotonia is rather an underdiagnosed symptom. *Neurogenetics* 2015 ; 16 : 43-54.
- Mertens HG, Zschocke S. Neuromyotonia. *Klin Wschr* 1965 ; 43 : 917-25.
- Peeters K, Chamova T, Tournev I, Jordanova A. Axonal neuropathy with neuromyotonia: there is a HINT. *Brain* 2017 ; 140 : 868-77.
- Rauchenzauner M, Frühwirth M, Hecht M, Kofler M, Witsch-Baumgartner M, Fauth C. A novel variant in the *HINT1* gene in a girl with autosomal recessive axonal neuropathy with neuromyotonia: thorough neurological examination gives the clue. *Neuropediatrics* 2016 ; 47 : 119-22.
- Shchagina OA, Milovidova TB, Murtazina AF, *et al.* *HINT1* gene pathogenic variants: the most common cause of recessive hereditary motor and sensory neuropathies in Russian patients. *Mol Biol Rep* 2020 ; 47 : 1331-7.
- Veltsista D, Chroni E. A first case report of *HINT1*-related axonal neuropathy with neuromyotonia in a Greek family. *Clin Neurol Neurosurg* 2016 ; 148 : 85-7.
- Wang Z, Lin J, Qiao K, *et al.* Novel pathogenic variants in *HINT1* gene cause the autosomal recessive axonal neuropathy with neuromyotonia. *Eur J Med Genet* 2018 ; 62 : 190-4.
- Zhao H, Race V, Matthijs G, *et al.* Exome sequencing reveals *HINT1* pathogenic variants as a cause of distal hereditary motor neuropathy. *Eur J Hum Genet* 2014 ; 22 : 847-50.
- Zimoň M, Baets J, Almeida-Souza L, *et al.* Loss-of-function pathogenic variants in *HINT1* cause axonal neuropathy with neuromyotonia. *Nat Genet* 2012 ; 44 : 1080-3.

Yann Péréon, Géraldine Merret

Les résumés, textes et diaporamas qui figurent dans les pages suivantes sont issus de la journée de travail organisée le 23 mai 2019 à l'Institut de Myologie par la commission « Accompagnement du Patient » de la filière neuromusculaire FILNEMUS.
Proceedings of the Filnemus Meeting 'Cognitive issues and neuromuscular disorders'

Troubles cognitifs dans les maladies neuromusculaires de l'enfant

Jean-Marie Cuisset
CHU de Lille, 59000 Lille, France

Les maladies neuromusculaires correspondent aux affections chroniques provoquées par des lésions du système nerveux périphérique ou du muscle. Elles se manifestent par des paralysies des muscles, associées ou non à une amyotrophie. Il s'agit d'affections dont l'expression clinique, paralytique, amyotrophique, sensitive ou trophique, dépend d'une atteinte des neurones périphériques, moteurs, sensitifs et autonomes, de la jonction neuromusculaire ou du muscle strié, plus rarement du système nerveux central.

Les maladies du motoneurone sont les amyotrophies spinales (AS), soit typiques et liées au gène SMN1, soit atypiques et en rapport avec d'autres gènes. Les atteintes des neurones sensitivo-moteurs sont responsables des neuropathies périphériques (type Charcot-Marie-Tooth, CMT), démyélinisantes (CMT1) ou axonales (CMT2). Les maladies de la jonction neuromusculaire sont représentées par la myasthénie auto-immune et les syndromes myasthéniques congénitaux. L'atteinte de la fibre musculaire striée provoque des myopathies, dont le champ est très vaste : dystrophies musculaires progressives, dystrophies musculaires congénitales, myopathies congénitales, myopathies métaboliques, myopathies inflammatoires, etc.

Une atteinte cognitive peut accompagner la symptomatologie motrice dans nombre d'entre elles. Un focus sera fait sur quatre d'entre elles : les dystrophinopathies, la dystrophie myotonique de Steinert, les dystrophies musculaires congénitales et l'amyotrophie spinale infantile.

Dystrophinopathies (dystrophies musculaires de Duchenne [DMD] et de Becker [BMD])

Un tiers des garçons atteints de DMD présente un retard mental. En fait, la courbe du QI dévie de 20 à 30 points vers des valeurs plus basses. La description initiale en revient à Duchenne lui-même, qui avait noté chez ces patients une « intelligence souvent obtuse, parfois jusqu'à l'idiotie » (Duchenne. *Arch Gen Med* 1868 ; 2 : 5). Le gène *DYS* codant la *dystrophine* est situé en Xp21. C'est le plus grand gène connu (2,3 Mb - 79 exons, 7 promoteurs), il subit des phénomènes d'épissage alternatif responsables de la production de différents transcrits dont certains exprimés dans le SNC. Parmi ceux-ci, la Dp427 contribue à l'agrégation des récepteurs post-synaptiques GABA A, favorisant la plasticité synaptique du cerveau adulte (Peronnet C, Vaillend C. *J Biomed Biotechnol* 2010 ; 2010 : 849426) ; la Dp71 participe à l'homéostasie hydrique et la perméabilité vasculaire, maturation et plasticité des synapses glutamatergiques. L'implication de ces transcrits explique la sévérité de la déficience intellectuelle (Daoud F *et al. Hum Mol Genet* 2009 ; 18 : 3779-94)

Déficits de l'attention et hyperactivité (TDHA)

Un déficit de l'attention et/ou une hyperactivité sont présents chez 32 % des patients DMD ; une déficience intellectuelle chez 25 % d'entre eux, les deux associés chez 17 %. (Pane M *et al. J Pediatr* 2012 ; 161 : 705-9). Le déficit de l'attention est plus souvent en rapport avec les mutations affectant

Yann Péréon
CHU Nantes, France
Géraldine Merret
AFM-Téléthon, Évry,
France
Au nom de la Commission
Filnemus
« Accompagnement du
patient »
Contact
yann.pereon@
sante.univ-nantes.fr
gmerret@afm-telethon.fr

l'isoforme Dp 140 (exons 45-55) et celle affectant tous les transcrits dont Dp 71 (> exon 62). Il relève d'une prescription de méthylphénidate.

Atteinte cognitive

L'atteinte cognitive des patients DMD est réelle et précoce, se manifestant par des troubles mnésiques (probablement constants) qui prédominent sur la mémoire verbale immédiate (Bresolin N *et al. Neuromuscul Disord* 1994 ; 4 : 359-69), et une atteinte des fonctions exécutives et attentionnelles (Wickel RK *et al. Dev Med Child Neurol* 2004 ; 46 : 154-9).

Autisme

Les troubles du spectre autistique sont présents dans 3-8 % des dystrophinopathies. Le syndrome des gènes contigus (impliquant IL1RAPL1) est à évoquer si les gènes *GK* et *DAX1* sont concernés, avec lésion de la partie distale du gène *DYS* (en aval de l'exon 45) (Wu JY *et al. J Child Neurol* 2005 ; 20 : 790-5).

Dystrophie myotonique de Steinert (DM1)

Les troubles comportementaux et cognitifs sont très fréquents dans la DM1 : phobies (25 %), troubles de l'humeur (21 %), troubles anxieux (18 %), TDHA (29 %) (Douniol M *et al. Dev Med Child Neurol* 2012 ; 54 : 905-11). Les patients DM1 dans la forme infantile présentent fréquemment une alexithymie (incapacité à exprimer ses affects et à reconnaître les émotions d'autrui), un déficit de l'attention visuelle (4/18), une dyspraxie visuo-spatiale (14/24) au test de Samuel corrélée à la taille de l'expansion des triplets CTG (Douniol M *et al. Dev Med Child Neurol* 2012 ; 54 : 905-11). L'intérêt du méthylphénidate dans la DM1 infantile a été souligné (Ishigaki K *et al. Clin Neurol* 2012 ; 52 : 1264-6), médicament qui est efficace dans l'hypersomnolence du patient DM1 adulte (Puymirat J. *Clin Ther* 2012 ; 34 : 1103-11).

Dystrophies musculaires congénitales (DMC)

Les DMC sont des myopathies génétiques dont les gènes codent des protéines intervenant dans la glycosylation (principalement de l' α -dystroglycane), ou constituant des composants de la matrice extra-cellulaire (Messina S *et al. Neurology* 2010 ; 75 : 898-903). 58 % des patients de la série étudiée (92/160) présentent une atteinte cognitive : α dystroglycanopathie histologique : 73/92 (79 %) dont 42 avec confirmation génique (POMT1, POMT2, POMGnT1, FKRP, Large).

Une mérosinopathie histologique était notée chez 6/92 (7 %) dont cinq avec confirmation génique, alors que l'histologie était normale (α -DG, mérosine) chez 13/92 (14 %).

Les troubles cognitifs dans les DMC ne sont donc pas toujours corrélés à une diminution de l'expression musculaire de l' α -DG ou de la mérosine, ou à une IRM cérébrale anormale (leucopathie, troubles de la gyration corticale, anomalie cérébelleuse).

Amyotrophie spinale infantile

L'intelligence des enfants ASI est souvent jugée supra-normale (Ogasawara A. *Am J Ment Retard* 1989 ; 93 : 544-7). En fait, chez les adolescents ASI, seul le QI verbal paraît supérieur à la normale (Von Gontard A. *Neuromuscul Disord* 2002 ; 12 : 130-6). Des modifications de la plasticité cérébrale ont été proposées pour expliquer ce niveau lexical et sémantique supra-normal (Bénoni C. *Eur J Paed Neurol* 2005 ; 9 : 71-6).

Conclusion

Ne jamais rejeter la possibilité d'une atteinte centrale, y compris cognitive dans les maladies neuromusculaires de l'enfant.

Cognitive disorders in children's neuromuscular diseases

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

Troubles cognitifs dans les maladies neuromusculaires de l'adulte

Pascal Laforêt
CHU Raymond Poincaré, Garches, France

L'association maladies musculaires/troubles cognitifs est responsable d'une cohabitation souvent difficile... En effet, les troubles cognitifs sont parfois

méconnus ou insuffisamment diagnostiqués chez ces patients. Leur évaluation est parfois difficile à réaliser en centre de référence neuromusculaire, avec

souvent des réticences parfois du patient et de son entourage, du fait de la lourdeur du bilan neuropsychologique et du vécu comme une « double peine ». Mais ces symptômes doivent être appréhendés pour une meilleure prise en charge des patients et les myologues doivent rester avant tout des neurologues !

Les maladies musculaires au cours desquelles les troubles cognitifs et/ou psychologiques peuvent être au premier plan chez l'adulte sont schématiquement la dystrophie myotonique de Steinert (DM1), les dystrophinopathies (maladie de Becker, BMD), les affections liées aux mutations du gène *VCP*, les maladies mitochondriales (syndromes MERRF, MELAS), la myopathie mégaconiale (mutations *CHKB* ou choline kinase), la glycogénose de type III, et la maladie de Danon.

Trois exemples seront abordés.

Dystrophinopathies (patients BMD et femmes transmettrices DMD)

Une étude réalisée chez 24 patients BMD (Young *et al.*, 2008) a montré un QI moyen normal (95,6), mais des difficultés scolaires significativement plus élevées que dans la population générale (lecture 21 %, orthographe 32 %, arithmétique 26 %) ; des problèmes de comportement chez 67 % ; une plus grande fréquence des troubles du spectre de l'autisme (8,3 %). L'étude de 26 filles transmettrices symptomatiques (Mercier *et al.*, 2013), qui avaient pour signes d'appel une faiblesse musculaire (88 %) et une intolérance à l'effort (27 %) a montré une déficience cognitive dans 27 % des cas. Deux filles transmettrices avaient un déficit intellectuel dont une avec des CK très peu élevées (579U/l) dans un travail rapporté par Heide *et al.* en 2015.

Mitochondriopathies

Une observation clinique de patiente atteinte de MELAS est présentée par P. Laforêt pour souligner l'atteinte cognitive observée.

Déficit en enzyme débranchante (GSD III ou maladie de Cori-Forbes)

Cette maladie à transmission autosomique récessive affecte une enzyme ayant une double activité : glucosidase et glycosyl-transférase. Le gène de l'amylo-1,6 glucosidase (*AGL*) est localisé en

1p21.2. Il comprend 35 exons, avec des ARNm de 34 exons (exon 1 alternatif selon le tissu d'expression), 33 exons codants. Plusieurs formes sont décrites : dans le type IIIa (85 % des patients), le déficit est généralisé, dans le foie, le muscle, le cœur, les fibroblastes. Dans le type IIIb (15 % des patients), l'atteinte est purement hépatique. Il y a également des déficits isolés en activité glucosidase (GSD IIIc) ou transférase (GSD IIIId).

Habituellement, il n'est pas fait mention dans la littérature ni dans les guidelines américaines de troubles épileptiques (sauf en cas d'hypoglycémies sévères), d'anomalies du système nerveux central (CT-scan ou IRM) ou de troubles neuropsychologiques (Kishnani *et al.*, *Genetics in Medicine*, 2010). Mais dans notre pratique clinique, de nombreux patients présentent des difficultés d'adaptation sociale et/ou souffrent de dépression ou d'anxiété. L'accumulation modérée de glycogène dans le cerveau et le cervelet a été rapportée dans un modèle murin de GSDIII (Pagliarani *et al.*, *BBA* 2014). Dans une étude neuropsychologique, tous présentaient des antécédents psychiatriques (dépression, anxiété généralisée, phobie...) (C.C. Michon *et al.*, *JIMD* 2014) portant sur 7 patients (6 F/1 H ; âge : $38.7 \pm 11,6$ ans). Des difficultés attentionnelles majeures étaient observées chez 6/7 patients, avec atteinte de la cognition sociale, syndrome dysexécutif chez 5/7 patients (déficit en mémoire de travail, difficultés de planification et de conceptualisation, ralentissement exécutif...). Les fonctions instrumentales et l'apprentissage en mémoire épisodique étaient préservés, et l'IRM cérébrale était normale dans quatre cas. Ces résultats n'étaient pas corrélés à la dépression. L'hypothèse est celle d'un dysfonctionnement orbito-frontal en rapport avec des perturbations du métabolisme du glycogène cérébral.

Cet exemple souligne l'importance de l'évaluation cognitive dans la plupart des maladies neuromusculaires, en particulier lorsqu'elles sont rares et moins bien connues.

Cognitive disorders in adult neuromuscular diseases

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

Bilan de l'atteinte cognitive dans la dystrophie myotonique de Steinert (DM1)

Nathalie Angeard^{1,2}

¹ Laboratoire Mémoire, Cerveau et Cognition (MC² Lab, EA 7536) - Université de Paris, France

² Centre de Référence des maladies neuromusculaires Nord - Est - Île-de-France, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France
nathalie.angeard@parisdescartes.fr

La dystrophie myotonique de type 1 (DM1) ou maladie de Steinert est la plus fréquente des affections neuromusculaires héréditaires à transmission non liée au sexe. Il s'agit d'une maladie multi-systémique associant une myotonie, une dystrophie musculaire progressive et d'autres atteintes pluri-viscérales (cardiaque en particulier) qui font toute la gravité de la maladie et qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital. La DM1 est liée à une expansion de triplets CTG dans le gène *DMPK* localisé sur le chromosome 19q13.3. Jusqu'à récemment, on distinguait quatre formes cliniques : une forme congénitale grave, une forme infantile, une forme de l'adulte et enfin une forme *pauci* symptomatique d'apparition tardive. Une cinquième forme, juvénile, a été décrite plus récemment [1].

Il est aujourd'hui bien établi que la DM1 est une maladie neuromusculaire affectant également le système nerveux central (SNC). La protéine kinase codée par le gène altéré dans la DM1 a été trouvée à des niveaux élevés dans le cœur et les muscles squelettiques mais aussi dans le cerveau [2]. L'impact sur le SNC varie selon le type de DM1 et c'est cette grande hétérogénéité qui en fait toute la complexité. La perturbation engendrée par l'ARN muté sur la production d'autres molécules peut survenir à différentes étapes neurodéveloppementales donnant ainsi lieu à un vaste répertoire de manifestations comportementales et cognitives allant d'une déficience intellectuelle sévère jusqu'à des troubles relativement sélectifs.

À l'inverse de la forme congénitale, les manifestations associées au phénotype infantile peuvent demeurer relativement discrètes au cours de la petite enfance. Ce sont l'échec ou les difficultés scolaires, extrêmement fréquents, qui sont considérés, aujourd'hui, comme un des signes d'appel de la maladie [2, 3]. Ces difficultés apparaissent dès la maternelle et sont majorées par une fatigabilité, une lenteur, parfois une somnolence. L'hypotonie des muscles du visage peut conduire à une certaine inexpressivité faciale et à une dysarthrie [4]. En l'absence

d'actions spécifiques en termes d'évaluation neuropsychologique et de prise en charge ciblée, ces enfants se trouvent dans une situation d'isolement social et d'exclusion des apprentissages. Cette pathologie neuromusculaire fait ainsi partie des maladies rares à l'origine de situations complexes de handicap.

Une synthèse des travaux récents s'inspirant des modèles de la neuropsychologie du développement et des outils classiques standardisés en pédiatrie distingue, d'une part, un tableau de déficience intellectuelle et une comorbidité à type de troubles du spectre autistique (ce diagnostic restant toutefois encore largement débattu) qui serait associé de manière spécifique à la forme congénitale, et d'autre part, un ensemble de dysfonctionnements touchant principalement les sphères attentionnelles, exécutives et visuo-spatiales dans la forme infantile de la DM1. En ce qui concerne les fonctions cognitives plus spécifiques, les processus visuo-attentionnels semblent particulièrement altérés [5] et pourraient en grande partie expliquer les difficultés d'apprentissage de la lecture retrouvées chez des enfants atteints de DM1 et d'intelligence subnormale [6]. Des disparités entre les capacités de mémoire verbale et visuelle ont été rapportées [7] ainsi que des déficits visuo-spatiaux constructifs, en mémoire de travail auditivo-verbal [5, 7, 8], en flexibilité cognitive et dans le fonctionnement exécutif en vie quotidienne (BRIEF) [9]. En imagerie cérébrale, les rares études centrées sur ce phénotype soulignent des anomalies diffuses de la substance blanche [9, 10] ou localisées au niveau des régions temporales bilatérales [11] sans que des corrélations fortes avec la nature ou le degré d'atteinte cognitive aient encore pu être clairement démontrées.

Dans les formes de l'adulte, y compris les formes tardives de la maladie, les études neuropsychologiques et d'imagerie cérébrale, anatomique ou fonctionnelle, plaident en faveur d'une altération progressive des capacités exécutives, des habiletés visuo-spatiales [12] et de la mémoire [13, 14]. Ces

fonctions cognitives, sous-tendues par les régions fronto-pariétales et temporales, semblent se détériorer à mesure de la progression de la pathologie selon un gradient antéro-postérieur [15, 16]. On observe ainsi des atrophies de la substance blanche et/ou des hypoperfusions au niveau pariétal, frontal et temporal [17-20]. Des études récentes ont, de plus, montré des lésions au niveau du système limbique et des régions orbitofrontales [21]. Une équipe japonaise a, en particulier, démontré une association significative entre les lésions du système limbique et un dysfonctionnement dans la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles et, en particulier, celles de valence négative (par exemple, la peur et la colère) [22]. Ces travaux s'inscrivent dans le prolongement des recherches initiées par une équipe suédoise qui avait déjà rapporté un déficit de la reconnaissance des émotions corrélé au marqueur génétique de la DM1 (nombre de répétition du triplet CTG) [23]. Toujours dans le domaine de la cognition sociale, Kobayakawa et coll. rapportent une altération spécifique de la composante affective de la Théorie de l'Esprit (TdE), c'est-à-dire de la capacité à comprendre la conséquence émotionnelle liée à l'attribution de croyances, d'intentions ou de désirs à autrui, chez des patients atteints de DM1 comparés à des sujets contrôles [24]. La caractérisation de troubles de la cognition sociale dans la forme adulte [25] et la mise en évidence de dysfonctionnements voire de déficits dans la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles et de la théorie de l'esprit (en l'absence de prise en compte d'indices contextuels) chez l'enfant [26], soulignent non seulement le caractère central et primaire de cette atteinte mais renforcent l'idée d'une vulnérabilité précoce dans une perspective neurodéveloppementale.

Cette synthèse rapide des travaux réalisés depuis plus de deux décennies sur l'atteinte cognitive et socio-émotionnelle (sous-tendue par des lésions ou dysfonctionnements cérébraux) dans la DM1 souligne une certaine similarité entre déficits cognitifs observés dans les formes de l'adulte (structuration visuo-spatiale et fonctions exécutives) et ceux de l'enfant. Aussi, la conception de la DM1 comme une pathologie neurodéveloppementale où existerait un continuum entre les atteintes neurocognitives émergent pendant l'enfance et celles survenant de manière plus tardive (et visible) chez l'adulte, est aujourd'hui adoptée par un nombre croissant de chercheurs [27-29].

Au final, il apparaît crucial de s'adosser aux recommandations internationales récentes concernant le screening précoce et l'évaluation (cognitive, comportementale et socio-émotionnelle) des

patients atteints des formes pédiatriques [30] ou de l'adulte [31] de DM1 afin de proposer une prise en charge précoce et adaptée pour chaque malade.

Assessment of cognitive impairment in Steinert's myotonic dystrophy (DM1)

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Gagnon C, Heatwole C, Hébert LJ, Hogrel JY, Laberge L, Leone M, Meola G, Richer L, Sansone V, Kierkegaard M. Report of the third outcome measures in myotonic dystrophy type 1 (OMMYD-3) international workshop Paris, France, June 8, 2015. *J Neuromuscul Dis* 2018 ; 5 : 523-37.
- Gourdon G, Meola G. Myotonic dystrophies: state of the art of new therapeutic developments for the CNS. *Fron Neurosci* 2017 ; 11 : 101.
- Angeard N. A neurodevelopmental approach to myotonic dystrophy type 1. *Dev Med Child Neurol* 2019. doi:10.1111/dmcn.14194.
- De Die-Smulders C. Congenital and childhood-onset myotonic dystrophy. In : Harper PS, van Engelen B, Eymard B, Wilcox, DE eds. *Myotonic dystrophy: present management, future therapy*. Oxford University, 2004 : 162-75.
- Douniol M, Jacquette A, Cohen D, Bodeau N, Rachidi L, Angeard N, et al. Psychiatric and cognitive phenotype of childhood myotonic dystrophy type 1. *Dev Med Child Neurol* 2012 ; 54 : 905-11.
- Cohen D, Plaza M, Angeard N, Lanthier-Gazzano O, Baraud P, Rivière J P, et al. Reading and spelling impairments in children and adolescents with infantile myotonic dystrophy. *J Neurolinguistics* 2006 ; 19 : 455-65.
- Angeard N, Jacquette A, Gargiulo M, Radvanyi H, Moutier S, Eymard B, Héron D. A new window on neurocognitive dysfunction in the childhood form of myotonic dystrophy type 1 (DM1). *Neuromusc Disord* 2011 ; 21 : 468-76.
- Angeard N, Gargiulo M, Jacquette A, Radvanyi H, Eymard B, Héron D. Cognitive profile in childhood myotonic dystrophy type 1: is there a global impairment? *Neuromusc Disord* 2007 ; 17 : 451-8.
- Wozniak JR, Mueller BA, Bell CJ, Muetzel RL, Lim KO, Day JW. Diffusion tensor imaging reveals widespread white matter abnormalities in children and adolescents with myotonic dystrophy type 1. *J Neurol* 2013 ; 260 : 1122-31.
- Wozniak JR, Mueller BA, Ward EE, Lim KO, Day JW. White matter abnormalities and neurocognitive correlates in children and adolescents with myotonic dystrophy type 1: a diffusion tensor imaging study. *Neuromusc Disord* 2011 ; 21 : 89-96.
- Jacquette A, Lemaitre H, Angeard N, Eymard B, Whalen S, Desguerre I, Brunelle F, Zilbovicius M, Héron D, Boddaert N. *Neuroradiologic findings in a series of 9 patients with childhood-onset form of DM1*. Lille, France : 4^e Congrès International de Myologie, 2011 May : 9-13.
- Meola G, Sansone V, Perani D, Scarone S, Cappa S, Dragoni C, et al. Executive dysfunction and avoidant personality trait in myotonic dystrophy type 1 (DM-1) and in proximal myotonic myopathy (PROMM/DM-2). *Neuromusc Disord* 2003 ; 13 : 813-21.
- Rubinsztein JS, Rubinsztein DC, McKenna PJ, Goodburn S, Holland, AJ. Mild myotonic dystrophy is associated with memory impairment in the context of normal general intelligence. *J Med Genet* 1997 ; 34 : 229-33.
- Weber YG, Roebing R, Kassubek J, Hoffmann S, Rosenbohm A, Wolf M, et al. Comparative analysis of brain structure, metabolism, and cognition in myotonic dystrophy 1 and 2. *Neurology* 2010 ; 74 : 1108-17.
- Modoni A, Silvestri G, Pomponi MG, Mangiola F, Tonali PA, Marra C. Characterization of the pattern of cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1. *Arch Neurol* 2004 ; 61 : 1943-7.

16. Minnerop M, Gliem C, Kornblum C. Current progress in CNS imaging of myotonic dystrophy. *Front Neurol* 2018 ; 9.
17. Meola G, Sansone V, Perani D, Colleluori A, Cappa S, Cotelli M, *et al*. Reduced cerebral blood flow and impaired visual-spatial function in proximal myotonic myopathy. *Neurology* 1999 ; 53 : 1042.
18. Meola G, Sansone V. Cerebral involvement in myotonic dystrophies. *Muscle Nerve* 2007 ; 36 : 294-306.
19. Romeo V, Pegoraro E, Ferrati C, Squarzanti F, Soraru G, Palmieri A, *et al*. Brain involvement in myotonic dystrophies: neuroimaging and neuropsychological comparative study in DM1 and DM2. *J Neurol* 2010 ; 257 : 1246-55.
20. Weber YG, Roebing R, Kassubek J, Hoffmann S, Rosenbohm A, Wolf M, *et al*. Comparative analysis of brain structure, metabolism, and cognition in myotonic dystrophy type 1 and 2. *Neurology* 2010 ; 74 : 1108-17.
21. Takeda A, Kobayakawa M, Suzuki A, Tsuruya N, Kawamura M. Lowered sensitivity to facial emotions in myotonic dystrophy type 1. *J Neurol Sci* 2009 ; 280 : 35-9.
22. Kobayakawa M, Tsuruya N, Takeda A, Suzuki A, Kawamura M. Facial emotion recognition and cerebral white matter lesions in myotonic dystrophy type 1. *J Neurol Sci* 2010 ; 290 : 48-51.
23. Winblad S, Lindberg C, Hansen S. Cognitive deficits and CTG repeat expansion size in classical myotonic dystrophy type 1 (DM1). *Behav Brain Functions* 2006 ; 2 : 16.
24. Kobayakawa M, Tsuruya N, Kawamura M. Theory of mind impairment in adult-onset myotonic dystrophy type 1. *Neurosci Res* 2012 ; 72 : 341-6.
25. Labayru G, Arenzana I, Aliri J, Zulaica M, de Munain AL, Sistiaga A. Social cognition in myotonic dystrophy type 1: Specific or secondary impairment? *PLoS One* 2018 ; 13 : e0204227.
26. Angeard N. *Troubles de la cognition sociale dans la forme infantile de la dystrophie myotonique de type 1*. Bordeaux : 28^e Congrès de la Société Française de Neurologie Pédiatrique, 31 janvier-2 février 2018.
27. Angeard N, Huerta E, Jacquette A, Cohen D, Xavier J, Gargiulo M, *et al*. Childhood-onset form of myotonic dystrophy type 1 and autism spectrum disorder: Is there comorbidity? *Neuromusc Disord* 2018 ; 28 : 216-21.
28. Ekström AB, Hakenäs-Plate L, Tulinius M, Wentz E. Cognition and adaptive skills in myotonic dystrophy type 1: a study of 55 individuals with congenital and childhood forms. *Dev Med Child Neurol* 2009 ; 51 : 982-90.
29. Gourdon G, Meola G. Myotonic dystrophies: state of the art of new therapeutic developments for the CNS. *Front Cell Neurosci* 2017 ; 11 : 101.
30. Johnson NE, Aldana EZ, Angeard N, *et al*. Consensus-based care recommendations for congenital and childhood-onset myotonic dystrophy type 1. *Neurol Clin Pract* 2019 ; 10 : 1212.
31. Ashizawa T, Gagnon C, Groh WJ, *et al*. Consensus-based care recommendations for adults with myotonic dystrophy type 1. *Neurol Clin Pract* 2018 ; 8 : 507-20.

m/s
médecine/sciences

Avec *m/s*, vivez en direct
les progrès et débats
de la biologie et de la médecine

CHAQUE MOIS / AVEC LES ARTICLES DE RÉFÉRENCE DE *M/S*
CHAQUE JOUR / SUR WWW.MEDECINESCIENCES.ORG

Abonnez-vous sur
www.medecinesciences.org

Troubles cognitifs dans les maladies neuromusculaires adultes

Guillaume BASSEZ

Centre de Référence maladies neuromusculaires Nord/Est/IDF
Hôpital Pitié-Salpêtrière
Paris

Journée Filnemus – 23 mai 2019

Une situation de « double tâche » en santé



Dystrophies Musculaires

Les maladies et ENJEUX

- Maladies **peu nombreuses**
- **Fréquence** (1^{ère} dystrophie musculaire de l'enfant - de l'adulte)
- Atteinte **pluri-organes** : cœur, respiration, cerveau
- **Sévérité**
 - individuelle > risque vital
 - Familiale > anticipation



Maladie de Duchenne
Maladie de Steinert
Maladies mitochondriales

Maladies neuromusculaires / troubles cognitifs infantiles à l'âge adulte

- Maladie de Duchenne
 - Dystrophies musculaires congénitales
 - Myop. **métaboliques**
 - DM1 formes précoces
- > typologie : déficience intellectuelle, encéphalopathie ...
- > transition **pédiatrie - adulte**

Maladies neuromusculaires / troubles cognitifs développés à l'âge adulte

- Maladie de **Becker**
 - **Métaboliques**
 - DM1 formes adultes/tardives
 - Autres myopathies : **VCP**
- > manifestations cérébrales associées moindres
- > vieillissement – composante **neuro-dégénérative**

DMD - Troubles cognitifs



Observatoire Français des **Dystrophies Myotoniques**

Contexte

Une atteinte **multisystémique**
(Variabilité symptômes)

Caractériser une **large population** de patients
(sous groupes homogènes)

Harper, P. S. (2001) "Myotonic Dystrophy, 3rd Edition-Major problems in neurology." Medicine

DM / scope

Observatoire Français des **Dystrophies Myotoniques**

Contexte

Maladie de Steinert = **large spectre clinique** (naissance-adulte tardif)

Anticipation

Harper PS et al, Am J Hum Genet, 1992

Évolution de la maladie ? « symptômes, qualité de vie »
(Valider les critères d'évaluation)

D4

DM / scope

DM / scope

Myotonic Dystrophy Registry

The Ped-DMscope study: A national registry based prospective study in children with myotonic dystrophy type 1

55 consultations neuromusculaires
(adultes 78%, enfants 80%)

sfnp AFMTELETHON

Observatoire Français des **Dystrophies Myotoniques**

Forte prévalence & continuum : altérations neuro-développementales

Altération	DMc (%)	Population (%)
Épilepsie	~90	~50
Troubles de l'écriture	~80	~40
Troubles de la parole	~75	~35
Déficit d'attention	~70	~40
Troubles des habiletés motrices fines	~65	~35
Dyspraxie	~55	~25
Hyperactivité	~45	~15
ASD	~35	~10
Psychiatrie, except ASD	~25	~10

- Une atteinte cognitive fréquente, sévère
- Lenteur parmi les symptômes le plus fréquents
- Hyperactivité relativement fréquente (DMc 20%, absente DM)
- ASD > population générale mais restreinte aux DMc

E. LAGRUE, et al, Neurology 2019

sfnp AFMTELETHON

Considérations à l'âge adulte

- > État des lieux
- > Impact sur la prise en charge médico-psycho-sociale

- Estimation « chiffrée », proportion de patients neuromusculaires avec troubles cognitifs
- nombre de patients : limites de l'indicateur
- << charge de travail, ressources professionnels de santé, temps d'intervention
- Sociétales, médico-économiques,...

Facteurs à l'âge adulte

- > Impact sur la prise en charge médico-psycho-sociale

- Présence d'une **déficience intellectuelle**
- Ancienneté des troubles cognitifs (enfance vs tardive)
- Evolutivité
- Statut locomoteur: ambulatoire
- Co-existence d'autres manifestations cérébrales : ataxie, épilepsie, psychiatriques, comportementales, dépression, trouble psychotique

PARTENARIATS

AFMTELETHON
FINANCER POUR GUÉRIR

Journée FILNEMUS

Atteinte cognitive DM1

Contribution du Groupe Steinert AFM-Téléthon

23 Mai 2019

AFMTELETHON
FINANCER POUR GUÉRIR

Le constat

- Des malades non conscients de leur atteinte cognitive alors qu'ils ont une bonne connaissance de leur atteinte clinique
- Des intervenants professionnels et des aidants familiaux démunis → canaux de communication très perturbés
- Un écart considérable entre l'atteinte cognitive liée à la forme congénitale et celle présente dans toutes les autres formes.

AFMTELETHON
FINANCER POUR GUÉRIR

Deux symptômes, très représentés... parmi d'autres

- Mauvaise reconnaissance de l'image transmise par les malades aux autres
 - Impact familial
 - Impact socio-professionnel
 - Impact scolaire
- Flexibilité cognitive diminuée
 - Impact familial

AFMTELETHON
FINANCER POUR GUÉRIR

La contribution du GI Steinert

- Diffusion d'une large information à destination de tous les intervenants
- Réunions de partage d'expérience entre pairs Steinert
- Réunions avec les professionnels pour faire émerger de nouveaux axes d'études (GRAS)

AFMTELETHON
FINANCER POUR GUÉRIR

L'information

- Journées familles avec un large volet consacré à l'atteinte psychologique et cognitive.
- Ateliers, tables rondes, groupes de paroles séparant aidants et aidés (2 psychologues).
- Partenaires dans le domaine psychologique et cognitif: N. Angeard, M. Gargiulo, S. Sayah, les psys conseillers de l'AFM et les psychologues locaux.
- 50 à 100 participants par réunion
- 4 à 6 réunions par an (métropoles régionales)



AFMTELETHON
FINANCER POUR GUÉRIR

L'information

- Hotline téléphonique du Groupe
- Documentation vers les familles
- Documentation vers les professionnels
- Blog Steinert
- FAQ
- Newsletter



PARTENARIATS

AFMTELETHON Zoom sur la newsletter GIS

- Un même support regroupant des infos et des témoignages à destination de la « communauté » Steinert
- Périodicité trimestrielle
- Diffusion très large (>2000)
- Les familles en direct ou via les SR
- Les professionnels du soin connus du Groupe
- Les chercheurs francophones
- L'équipe DM-Scope



AFMTELETHON Le partage d'expérience entre pairs Steinert

- Un concept unique à l'AFM, en partie justifié par l'atteinte cognitive spécifique DMI
- Un représentant du GIS (modérateur), quelques familles et c'est tout. Les sujets sont libres, la prise de parole immédiate et spontanée
- Très grande richesse des échanges. Le volet cognitif est largement abordé entre familles concernées en l'absence de tout professionnel
- Approche complémentaire des autres formats AFM. Très large adhésion des familles participantes
- 2 à 3 réunions par an, dans une dizaine de villes de France, au fil des disponibilités des membres du Groupe. Effort particulier vers les zones géographiques où les situations de détresse sont identifiées

AFMTELETHON Quelques axes d'amélioration possibles de la prise en charge professionnelle

- Présence d'un psychologue systématique dans les consultations pluridisciplinaires
- Amélioration de la prise en charge psychologique en libéral (remboursement CPAM)
- Prise en charge clinique: Passage enfant/adulte
- Amélioration de la transversalité entre les filières de soins neuromusculaires et psychologiques

Cas clinique : Eva

ENCEPHALO-MYOPATHIE MITOCHONDRIALE

DR GELLEZ-LEMAN MC,

MÉDECINE PHYSIQUE ET DE RÉADAPTATION,

SSR PÉDIATRIQUE APF MARC SAULETEL, VILLENEUVE D'ASCQ, CENTRE DE COMPÉTENCE DES MALADIES NEURO-MUSCULAIRES

Journée Filnemus,
Troubles cognitifs dans les maladies neuro-musculaires, 23 05 2019

Histoire de la maladie

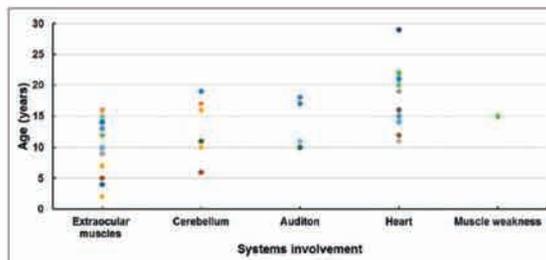
- Née en 2003, scolarisée en 3^e. Droitière.
- Retard staturo-pondéral (2012).
- Déficit en GH. Traitée par hormone de croissance, suspendu.
- Ptosis bilatéral (2016), puis ophtalmoplégie.
- Atteinte myopathique. CPK 850 UI/l. Lactates à 3,2 mmol/l.
- Syndrome cérébelleux, dysarthrie, dysmétrie
- + lenteur exécutive, fatigabilité et troubles de l'attention
- Rétinopathie pigmentaire prédominant sur les bâtonnets.

Histoire de la maladie (2)

- Diagnostic **Syndrôme de Kearns-Sayre** (cytopathie mitochondriale)
 - longue délétion de 6K base de l'ADN mitochondrial leucocytaire, à l'état hétéroplasmique (emportant COX II, ATP6 à ND4 et ND5)
- Biopsie musculaire : fibres rouges déchiquetées
- Suivi cardiaque, holter ECG : normaux
- Traitements :
 - Benerva, Beffavine, Levocamfil, Decorenone arrêté car mal toléré.
 - Régime de type cétogène: hyperlipidique, hypercalorique et pauvre en sucre.



Signes cliniques du syndrome de Kearns Sayre



The developing age of different symptoms in 19 KSS patients. Different spot colors represent different individuals. KSS, Kearns-Sayre syndrome.

[Chin Med J \(Engl\). 2016 Jun 20; 129\(12\): 1419-1424.](#)

Signes cliniques du Sd de Kearns Sayre (2)

Table 1 Clinical manifestations and major laboratory data

Clinical diagnosis	Number	Clinical manifestation								Labo High
		Prosis/PEO	Muscle weakness	Retinopathy	Heart conduction block	Deafness	Short stature	Anemia	IDDM	
CPEO (%)	94	94/94 (100)	76/94 (81)	5/71 (7)	8/78 (10)	15/83 (18)	13/94 (14)	0/94 (0)	1/94 (1)	27/83
KSS (%)	33	33/33 (100)	26/33 (79)	33/33 (100)	20/33 (61)	21/33 (64)	23/33 (70)	0/33 (0)	5/33 (15)	9/26
PS	6	1/6	1/3	0/2	0/3	0/3	0/6	6/6	1/6	0/4
Others	3	0/3	3/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3	0/3
Total (%)	136	128/136 (94)	116/133 (87)	37/109 (34)	28/117 (24)	36/120 (30)	36/136 (26)	7/136 (5)	7/136 (5)	36/11

Number of patients who had clinical manifestation or laboratory data/number of patients whose data we obtained
PEO progressive external ophthalmoplegia, KSS Kearns-Sayre syndrome, PS Pearson syndrome, IDDM insulin-dependent diabetes mellitus.

J Human Gen 2008, Yamashita S and al. 53 : 598-606.

Difficultés scolaires fin 2016

- Maladresse, lenteur, fatigue, en 4^e
- + Difficultés en géométrie
- Médecin scolaire :
 - Mise en place d'un tiers temps supplémentaire
 - Allègement de la tâche écrite : photocopies, USB, règle scanner, téléphone portable
 - 1^{er} rang
 - Binôme
 - Bilan orthophonique : niveau de langage écrit et oral satisfaisant

Difficultés scolaires 2018

- ▶ Difficultés en mathématiques et sciences physiques.
- ▶ Points forts : histoire, français, sciences et vie de la terre.
- ▶ Fatigabilité dès le matin
- ▶ Ecriture : lenteur, tremblements, difficile à relire
- ▶ Difficultés d'utilisation des outils scolaires
- ▶ Difficultés de lecture.
- ▶ Parfois difficultés de compréhension.

Difficultés scolaires : le parcours d'Eva début 2018

- ▶ **Consultation multidisciplinaire au Centre de Référence des Maladies Neuro-musculaires du CHU Lille**
 - ▶ Dr CUISSET, Neuropédiatre
 - ▶ Dr MENTION, Pédiatre, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme,
 - ▶ Mme LANNOY, Infirmière coordinatrice
 - ▶ Médecin scolaire
 - ▶ Infirmière scolaire,
- ▶ **Bilans prévus au SSR Marc Sautetlet mai 2018 :**
bilans orthophonique, neuro-psychologique, bilan d'ergothérapie

Difficultés scolaires : adaptations début 2018

Adaptations mises en place début 2018 :

- ▶ Aménagement de l'emploi du temps en 3e : matières prioritaires
- ▶ Redoublement de la 3^e (3^e en 2 temps)
- ▶ 1/3 temps supplémentaire pour les épreuves du brevet
- ▶ Eclairage individuel en cas de travail dans une ambiance scotopique
- ▶ Ascenseur et casier
- ▶ Dispense de sport
- ▶ Suivi psychologique 1X par 15J

Bilan d'orthophonie mai 2018

- ▶ Hypophonie.
- ▶ Maintien des sons « S » et « Z » difficile
- ▶ NB : chant une fois par semaine, très adapté !
- ▶ → Pas d'indication à une prise en charge en orthophonie de la dysarthrie

Bilan d'ergothérapie mai 2018

- ▶ Dymétrie et tremblements à la tour de cube. 20 cubes à D, 14 à G.
- ▶ Ecriture de mauvaise qualité.
Vitesse en copie : -2.2 ET à la main. (11 mots/mn (21))
- ▶ Gestes ralentis :
 - ▶ > - 2.5 ET au Box and blocks test
 - ▶ Purdue Pegboard Test (dextérité) : - 2.5 à - 3.5 ET.
- ▶ Force : normes basses (-0.4 à -1.4 ET, préhension globale et pince)
- ▶ Peut mettre les boutons, faire les lacets et couper sa viande

Bilan neuro-psychologique 2018 :

WISC IV, Color Trail, Child Memory scale, figure de Rey, fluences

Indices de la WISC-IV	Notes composites	Interprétations
Compréhension verbale (ICV)	116	Moyenne supérieure
Raisonnement perceptif (IRP)	82	Moyenne inférieure
Mémoire de travail (MT)	76	Déficitaire
Vitesse de traitement (VT)	62	Déficitaire



Synthèse pluri-disciplinaire et conclusion des bilans de 2018 (1)

- ▶ Comparaison des résultats avec les différentes approches : Ergothérapeute- neuropsychologue – orthophoniste – médecin.
- ▶ Interprétation des tests qui doit tenir compte de la maladie.
- ▶ Gêne graphique importante (Ataxie)
- ▶ Déficit de la vitesse de traitement et des fonctions exécutives
- ▶ Déficit en mémoire épisodique verbale. Meilleure pour le matériel visuel. (Child Memory Scale).
- ▶ Déficit de la mémoire de travail notamment pour le matériel verbal.

Conclusion des bilans de 2018 (2)

Ralentissement de la Vitesse de traitement (IVT 62)

- ▶ Code : NS 2 (attention soutenue)
- ▶ Symboles : NS 3 (attention sélective)

Mais...

- ▶ Réponses écrites, chronométrées
- ▶ « balayage » visuel
- ▶ 5^e et 10^e épreuves
- ▶ Aucune erreur

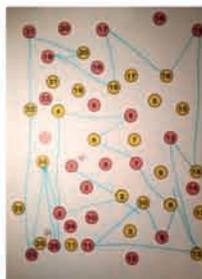
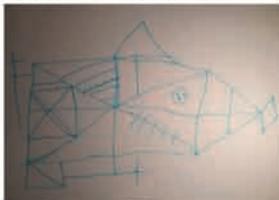


Conclusion des bilans de 2018 (3)

- ▶ **Troubles des fonctions exécutives ?** Difficiles à interpréter.

Troubles de planification sur la figure de Rey.

Color trail : troubles favorisés par les difficultés graphiques → les troubles visuels.



Aides à mettre en place au printemps 2018

- MDPH en 2018 :

- ▶ AEEH
- ▶ Ordi-tablette + logiciels + scanner à main
- ▶ Financement de l'ergothérapie, puis SESSD Moteur
- ▶ Auxiliaire de vie individualisée
- ▶ Tiers temps (examens) + secrétaire
- ▶ Financements des vitamines

- Kinésithérapie
- Orthoptie à poursuivre
- Suivi, nouveaux bilans adaptés dans un an

Evolution en 2018

- ▶ Prise de poids, amélioration de l'état général avec le régime (été 2018).
- ▶ Septembre 2018 : diabète type 1, acido-cétose avec choc hypovolémique.
 - ▶ Pompe à Insuline.
- ▶ Découverte d'une tubulopathie avec hypokaliémie, hypomagnésémie (supplémentées) sans hypoparathyroïdie.

Difficultés scolaires un an après (2019)

- ▶ Tremblements et difficultés graphiques plus importants.
- ▶ Fatigabilité et troubles de concentration
- ▶ Absentéisme
- ▶ Redoublement de la 3^e + Cours au domicile
- ▶ AVS 13 heures. Prise de notes + organisation du travail + reprise des consignes.
- ▶ N'écrit plus à la main au collège. Ordi-tablette.
- ▶ Marche plus difficile.

Bilan d'ergothérapie en avril 19 (1)

Tours de cube : 7-8 cubes



Compensation :



Bilan d'ergothérapie en avril 19 (2)

	Scores	Ecart-type
Main dominante	46	-5,1 (-2.6 en 2018)
Main non dominante	38	-6 (-2.7 en 2018)

Box and block test

	Scores	Ecart-type
Main dominante	6	-7,1 (-3.5 en 2018)
Main non dominante	6	-6,35 (-3.4 en 2018)
Les 2 mains	6	-4,2 (-2.8 en 2018)

Purdue Pegboard test

Bilan d'ergothérapie en avril 19 (3)

Force	Main dominante			Main non dominante		
	Scores	Moyenne	Ecart type	Scores	Moyenne	Ecart type
PINCH	15.9		-1.3 (-0.4 en 2018)	12.3		-2.2 (-1.4 en 2018)
JAMAR	44.5		-2.1 (-0.8 en 2018)	34.7		-2 (-0.7 en 2018)

Ecriture	A la main		Norme	Ecart-type a la main
Copie	11 mots/min	(11 en 2018)	21	-2.5

Evolution de l'écriture



Qualité de l'écriture :

Cabossages plus importants,
Chevauchages de lettres,
Difficultés gestion du frein +++

Ecriture avril 2019

Ecriture :



Compensation :



Bilan neuro-psychologique en 2019 WISC V, Child memory scale, BREF,



Bilan neuro-psychologique : WISC IV en 2018 et WISC V en 2019 (2)

- Progrès aux cubes.
- Révèle **le point fort** d'Eva : performante en mémoire épisodique visuelle (Child memory scale) et en **mémoire de travail sur matériel visuel**



Bilan neuro-psychologique 2019 : fonctions exécutives

Bref rassurante en 2019.
Intérêt de tester par la Tour de Londres, et des éléments de la NEPSY.

Destination	Instruction	Score
1. Intelligence
2. Profil verbal
3. Profil visuel
4. Profil de profil
5. Profil de profil
6. Profil de profil
7. Profil de profil
8. Profil de profil
9. Profil de profil
10. Profil de profil

Conclusion des différents bilans

- Bonne progression de la **mémoire de travail** en 2019
 - Mémoire de travail sur Images testable sur WISC V mais pas sur WISC IV
 - AVSl, l'ordi-tablette : pas de « triple tâche »
 - Recours à un matériel visuel pour les apprentissages proposé suite au bilan de 2018.
- **Faiblesse de la vitesse de traitement. Performances attentionnelles difficiles à interpréter.**
- **Capacités visuo-constructives** dans la norme en 2019.
- **Déficit de mémoire épisodique verbale.**
- **Bonnes capacités de compréhension verbale et d'abstraction.**

Aides à mettre en place en 2019

- Prise en charge en ergothérapie à débiter au plus vite. Mais :
 - Ergothérapeute libéral non trouvé près du domicile.
 - Pas de financement par le complément à la MDPH.
- Orientation en IEM. Visité récemment.
 - NB : pas eu le temps d'entrer au SESAD.
- Mise en place d'un accompagnement par un Référent Parcours Santé (RPS) de l'AFM.
- Bilan auditif prévu
- Nouveau bilan orthophonique
- Prochain bilan : nouveaux tests pour fonctions exécutives et attention

Troubles cognitifs et sd de Kearns-Sayre

- **Brain. 2003 May;126(Pt 5):1231-40. Executive and visuospatial deficits in patients with chronic progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome.** Bosbach S(1), and al.
 - N = 22 patients CPEO ou KSS
 - Déficits spécifiques visuo-constructifs, attentionnels, troubles d'abstraction et de flexibilité mentale.
- **J of the Neurological sciences. 1999 November ; 170 (issue1) : 57-63. Focal cognitive impairment in mitochondrial encephalomyopathies : a neuropsychological and neuroimaging study.** Turconi AC and al.
 - Profil neuropsychologique, IRM et SPECT de 16 patients (25 -68 A, moy 45,2 A)
 - Tâches visuo-spatiales et mémoire à court terme déficitaires, Hypoperfusion des lobes temporaux au SPECT.

Conclusion

- Intérêt de la multi disciplinarité :
 - au Centre de référence, au SSR, ...
- Adaptations des bilans au handicap physique et sensoriel
- Rôle du médecin scolaire important
- Importance du suivi, ajustements des aides selon l'évolution de la maladie
- Freins : délais... des RDV, des réponses MDPH,...
 - Difficultés des démarches
- Clarifier le parcours de soins, en fonction des possibilités locales.

AFMTELETHON
INNOVER POUR CUIRIR


INSTITUT DE MYOLOGIE
BIEN ÊTRE POUR CUIRIR


**HÔPITAUX UNIVERSITAIRES
 PITIÉ-SALPÊTRIÈRE
 CHARLES FOIX**


Journée FILNEMUS
Jeudi 23 mai 2019


**Prise en charge des troubles cognitifs dans
 les maladies neuromusculaires**
Etat des lieux et perspectives

Sabrina Sayah Institut de Myologie
Psychologue neuropsychologue Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière

Les troubles cognitifs dans les MNM

- ▶ **Quelles pathologies ?**
 - ▶ Dystrophie myotonique de type I
 - ▶ Dystrophie myotonique de type II
 - ▶ Mitochondriopathie
 - ▶ Glycogénose de type III
 - ▶ Mutations VCP
 - ▶ Autres
- ▶ **Origine de la demande de bilan neuropsychologique**
 - ▶ Plainte spontanée du patient
 - ▶ Observation du médecin en consultation
 - ▶ Orientation scolaire et professionnelle
 - ▶ Demande du Référent Parcours de Santé

Le bilan neuropsychologique

Première étape de la prise en charge

- ▶ **Evaluation neuropsychologique adapté à chaque patient**
 - ▶ La plainte du patient
 - ▶ Les atteintes musculaires
 - ▶ L'âge
 - ▶ Le niveau socio-culturel
- ▶ **Evaluation QI (WAIS-IV) ≠ Evaluation des fonctions cognitives spécifiques**
- ▶ **Bilan QI: 1h30**
- ▶ **Bilan des fonctions cognitives spécifiques: 2h**

Après le bilan

La restitution neuropsychologique

- ▶ **A distance de l'évaluation**
- ▶ **Etape essentielle permettant de revenir sur l'évaluation**
- ▶ **Les processus atteints ET les processus préservés**
- ▶ **Explication à l'aide de schémas simples**
- ▶ **Question de l'origine des troubles** : peut permettre d'ouvrir le dialogue sur les troubles cognitifs dans une maladie (ex. DM1)
- ▶ **Donner du sens**: comprendre les difficultés au quotidien « déculpabiliser » « réhabiliter »

Après le bilan

La restitution neuropsychologique

- ▶ **Le bilan peut amener les proches à « penser » le patient** (enfant ou adulte), les sensibiliser à son fonctionnement psychique, cognitif et leur permettre de reconnaître la souffrance au-delà du visible
- ▶ **Effet d'annonce à prendre en compte**
- ▶ **Communication des résultats**
 - ▶ patient
 - ▶ médecin référent
 - ▶ la famille
 - ▶ les intervenants de proximité afin d'optimiser la prise en charge

Et après le bilan?

Etude de cas n°1: M.T *Forme infantile de la DM1*

Contexte

- ▶ Patient atteint d'une forme infantile de DM1, 26 ans, sans emploi
- ▶ Bilan neuropsychologique demandé par la RPS de M. T pour une réflexion autour de son orientation professionnelle
- ▶ A suivi une scolarité en milieu ordinaire mais décrit une « scolarité pas facile »
- ▶ Était suivi en orthophonie et au CMPP durant l'enfance
- ▶ A réalisé une évaluation cognitive en pédiatrie: pas de CR communiqué au patient mais conclusion à l'absence de troubles des apprentissages
- ▶ M. T est titulaire d'un BEP, a passé le BAC mais n'a pas obtenu son diplôme

Et après le bilan?

Etude de cas n°1: M.T *Forme infantile de la DMI*

Anamnèse

- ▶ Accompagné de sa mère lors de la consultation
- ▶ M. T rapporte des difficultés de compréhension lors de sa scolarité (difficultés à comprendre ses professeurs notamment lorsqu'il y avait trop d'infos)
- ▶ Parfois, se « déconnectait »
- ▶ Sa mère rapporte une lenteur d'exécution et d'initiation
- ▶ Les difficultés attentionnelles persistent et M. T décrit des difficultés de mémoire et d'organisation
- ▶ Sur le plan moteur: présence de myotonie
- ▶ Sommeil: VNI bien supportée entraînant moins de fatigue et de somnolence diurne

Et après le bilan?

Etude de cas n°1: M.T *Forme infantile de la DMI*

Conclusion du bilan

- ▶ Profil cognitif mettant en évidence
 - Atteinte attentionnelle patente et au premier plan
 - Faiblesse des processus de mémoire de travail et de mémoire à court terme, fluctuations attentionnelles ++, troubles de l'attention soutenue et ralentissement massif (d2-R; WAIS-IV)
 - Des capacités d'élaboration et de raisonnement faibles
 - Raisonnement à partir d'un matériel verbal déficitaire (Similitudes WAIS-IV)
 - Normes sociales peu intégrées (Compréhension WAIS-IV)
 - Difficultés de raisonnement à partir d'un matériel visuel en 2 et 3 dimensions
- ▶ Troubles de la planification
- ▶ Troubles de la reconnaissance des émotions sans troubles de la théorie de l'esprit

Et après le bilan?

Etude de cas n°1: M.T *Forme infantile de la DMI*

Restitution et PEC

- ▶ Ouvrir le dialogue sur les troubles cognitifs dans la maladie de Steinert avec M. T mais également avec sa mère
- ▶ Lors de la restitution, M. T trouve un espace pour communiquer autour de ses frustrations et limitations en lien avec la pathologie
- ▶ Explication des difficultés scolaires par le bilan neuropsychologique: les difficultés scolaires n'étaient pas le fruit de sa mauvaise volonté !
- ▶ Fiche conseils au quotidien communiqué
- ▶ Prise en charge cognitive proposée auprès d'un orthophoniste en ville (ordonnance communiquée par le médecin référent)
- ▶ Prise de contact psychologue → orthophoniste
 - Orienter la prise en charge cognitive
 - Communication d'informations concernant la DMI

Et après le bilan?

Etude de cas n°1: M.T *Forme infantile de la DMI*

Les conseils au quotidien

- ◆ **Faire une seule activité à la fois**
 - Dans un endroit calme si possible
 - Se concentrer uniquement sur l'activité à faire
- ◆ **Prendre le temps qu'il faut pour réaliser une tâche**
 - Surtout pour les tâches nouvelles
- ◆ **Faire des pauses**
 - Se rendre compte quand on a décroché et qu'on n'est plus concentré sur ce qu'on fait
 - Compter à l'envers à partir d'un grand chiffre (ex : compter à partir de 451 à l'envers pendant quelques secondes) pour se vider la tête puis reprendre la tâche

Et après le bilan?

Etude de cas n°1: M.T *Forme infantile de la DMI*

Les conseils au quotidien

- ◆ **Répéter plusieurs fois une action pour la rendre automatique**
- ◆ **S'appuyer sur un agenda, un cahier, le calendrier sur téléphone**
 - Planifier sa journée dessus
 - Mettre des rappels pour tout ce qui est important par journée (ex : les rdv importants)
- ◆ **Hiérarchiser les tâches à faire dans la journée**
 - Commencer par les tâches les plus urgentes, les plus importantes, les plus longues
 - Laisser pour plus tard les tâches moins urgentes et importantes

Et après le bilan?

Etude de cas n°1: M.T *Forme infantile de la DMI*

Les conseils au quotidien

- ◆ **Utiliser un code couleur**
 - Par exemple, mettre en rouge toutes les tâches vraiment importantes à faire (ex : les rendez-vous)
 - Mettre en jaune les tâches moins importantes mais qui sont à faire (ex : faire les courses)
 - Dans une autre couleur ce qui est le moins important, ou qui peut être reporté à demain
- ◆ **Conseils pour la réalisation des tâches difficiles et longues**
 - Définir le but à atteindre à la fin
 - Planifier les différentes étapes à réaliser pour y parvenir
 - Exécuter les étapes une par une
 - Vérifier si tout a bien été réalisé afin d'attendre le but qu'on s'est défini

Et après le bilan?

Etude de cas n°2: M. F *Mitochondriopathie*

Contexte

- ▶ Patient de 50 ans suivi pour une maladie mitochondriale non étiquetée
- ▶ Reçu en bilan neuropsychologique de suivi dans le cadre de son HDJ à l'Institut de Myologie en 2018
- ▶ **Première évaluation en 2016**: difficultés attentionnelles, syndrome dysexécutif modéré
- ▶ Syndrome anxio-dépressif
- ▶ Comportements de vérification ++
- ▶ Suivi par un psychiatre + traitement antidépresseurs
- ▶ Plainte mnésique : oublis fréquents et pertes d'objets
- ▶ Impression d'aggravation des difficultés cognitives
- ▶ Anxiété +++ lors du bilan

Et après le bilan?

Etude de cas n°2: M. F *Mitochondriopathie*

Résultats du bilan

- ▶ Stabilité du profil
- ▶ Difficultés de mobilisation attentionnelle et ralentissement psychomoteur
- ▶ **Syndrôme dysexécutif modéré**: troubles de la flexibilité, ralentissement exécutif, persévérations verbales, troubles de la programmation motrice, troubles de récupération de l'information
- ▶ Difficultés mnésiques sur entrée verbale (dissociation visuo-verbale)

Et après le bilan?

Etude de cas n°2: M. F *Mitochondriopathie*

Prise en charge

- ▶ **En priorité**: prise en charge du syndrome anxieux et des comportements de vérification avec la mise en place d'une thérapie cognitivo-comportementale
- ▶ Aide à la recherche d'un psychothérapeute adapté près du domicile
- ▶ **Rééducation en orthophonie** centrée sur les fonctions exécutives et attentionnelles
- ▶ Contact avec l'orthophoniste de ville et communication du compte rendu du BNP
- ▶ Mise en place de 50 séances d'orthophonie avec comme objectif thérapeutique de renforcer les compétences et trouver avec le patient des mécanismes de compensation

Et après le bilan?

Etude de cas n°3: Mme B *Forme adulte de la DM1*

Contexte et Bilan

- ▶ Patiente de 71 ans suivie pour une maladie de Steinert à l'Institut de Myologie
- ▶ Le jour de son HDJ : l'équipe médicale remarque des propos incohérents, des difficultés à exprimer sa pensée, une déambulation
- ▶ Proposition d'un bilan neuropsychologique 3 mois après l'HDJ
- ▶ Difficultés à venir à la consultation : anosodiaphorie
- ▶ Mme B vient accompagnée de son époux qui souligne d'importantes difficultés de mémoire et de concentration à la maison
- ▶ Mise en évidence d'un profil cognitif caractérisé par une efficacité cognitive déficitaire (vieillesse pathologique), des troubles attentionnels massifs et des troubles exécutifs

Et après le bilan?

Etude de cas n°3: Mme B *Forme adulte de la DM1*

Restitution et PEC

- ▶ Rendre compte des difficultés de la patiente en donnant des exemples concrets du bilan neuropsychologique
- ▶ Rendre compte des difficultés de Mme B avec son époux
- ▶ **Adaptation du quotidien** : fermer le gaz quand M. B est absent, préparer les repas en avance, mettre en place des aides à domicile
- ▶ Bilan neuropsychologique de suivi dans un délai plus rapproché pour apprécier une potentielle évolution (6 mois après)
- ▶ **Prise de contact avec l'Institut de la Mémoire** pour la prise en charge médico-sociale
 - ▶ Permet de dissocier « prise en charge musculaire » et « prise en charge cognitive »
 - ▶ Question autour de l'institutionnalisation
 - ▶ Evolution de l'atteinte cognitive de la DM1? Autre pathologie du vieillissement associée? Hospitalisation organisée

Prise en charge cognitive

Difficultés et perspectives

- ▶ Difficultés pour certains patients de trouver des orthophonistes en ville
 - ▶ Trouver des orthophonistes prenant en charge des adultes
 - ▶ Trouver des orthophonistes avec des cabinets adaptés
- ▶ Temps d'attente long
- ▶ Peu de structures adaptées
- ▶ Création d'un réseau d'orthophonie ?
- ▶ Et après l'orthophonie ?
- ▶ Idée de mise en place d'un **groupe de remédiation cognitive** auprès des patients atteints de maladie de Steinert (travaux de Nicolas Franck)
- ▶ Lien avec l'Institut de la Mémoire pour ouverture d'une consultation dédiée aux patients MNM vieillissants
- ▶ Idée d'une fiche « *Troubles cognitifs et MNM* » à distribuer aux intervenants de ville



Pedro né en 1999

- 2^{ème} enfant sans antécédent personnel ni familial particulier
- Mère cadre supérieure – Père au foyer par choix.
- Neurodéveloppement normal.
- Scolarité normale avec résultats moyens.
- CM2 apparition de difficultés en graphisme, moqueries de la part de ses pairs.
- 2013 : à partir de la classe de 4^{ème}
- Difficultés scolaires modérées
- Premiers épisodes d'absentéisme scolaire, fugues,
- Sur des courtes périodes

Pedro né en 1999

- 2014: Absentéisme scolaire de plus en plus important à partir du T2 classe de 3^{ème}.
- Manque d'intérêt pour les cours littéraires puis tous les cours.
- Ne peut pas expliquer pourquoi mais ne veut pas aller à l'école, ne s'y sent pas bien.
- Fugue de plus en plus souvent du collège pour aller le plus souvent s'isoler dans des endroits de lecture (bibliothèque, La Fnac).

↓

Cs Psychologue → besoin avis pédopsychiatre → Cs urgences pédiatriques (fin de 3^{ème})
 Cs Pédopsychiatre : contact distant, thymie neutre, élocution peu intelligible, peu expressif sur ses fugues...

- Symptômes dépressifs subcliniques ?
- PEC maison des adolescents avec suivi psychologique et pédopsychiatrique...
- Troubles anxieux nécessitant une hospitalisation en milieu psychiatrique adapté.
- PEC à partir de début janvier 2015 en Psychiatrie jeunes adultes

Pedro né en 1999

PEC à partir de début janvier 2015 en Psychiatrie jeunes adultes – Classe de 2^{de}

- Bonne intégration dans le service, pas de troubles du comportement,
- Très volontaire et impliqué dans les soins proposés.
- Pas de signe psychotique,
- Pas d'élément en faveur d'un état dépressif,
- Pas d'expression d'affect.
- Pas de diagnostic psy précis...

- De quelle maladie s'agit-il ? (Pourquoi ?)
- Quels sont les troubles cognitivo-sociaux dont souffre cette ado ? (Quid ?)
- Quelle prise en charge proposer ? (Comment ?)

➢ De quelle maladie s'agit-il ? (Pourquoi ?)

PEC à partir de début janvier 2015 en Psychiatrie jeunes adultes – Classe de 2^{de}

Examen par une interne en pédopsychiatrie bien formée en neuropédiatrie :

- Somnolence diurne et troubles du sommeil surtout depuis le début de l'adolescence.
- Hypomimie.
- Serrement des mains : myotonie !

- **Dystrophie musculaire de Steinert ?**
- ECG : Flutter auriculaire

➢ De quelle maladie s'agit-il ? (Pourquoi ?)

Consultation de neuropédiatrie en mars 2015

- Hypomimie avec palais ogival, visage longiligne, lenteur...
- Myotonie au serrement et à la percussion.
- Discrète faiblesse des fléchisseurs du cou et du tronc. Cyphose dorsale haute.
- Père : même visage + myotonie + cataracte + somnolence diurne...

- Tableau typique de maladie de Steinert infanto juvénile
- Génétique moléculaire : Environ 350 répétitions CTG transmission par le père

➤ De quelle maladie s'agit-il ? (Pourquoi ?)

Complications cardiaques dès le diagnostic suspecté

- 02/2015 : Flutter auriculaire
 - ➔ ttt par radiofréquence (ablation de l'isthme cavotricuspidien)
- 05/2017 : Holter ECG : Bradycardie plus marquée (Fcmoy : 64bpm)
 - ➔ EEP : bloc Infrahissien
 - ➔ 24/10/2017 : Implantation de PMK

Troubles du rythme V/S avec somnolence diurne, troubles de l'attention...

- 05/2017 1ères explorations
 - ➔ TILE : Latence moyenne à 10.6 min, présence de sommeil paradoxal sur 2 tests dont un endormissement en sommeil paradoxal avec latence < 15 min
 - ➔ Polysomnographie : signes de dysrégulation du sommeil paradoxal (Latence d'endormissement en stade 1 : 8 min, en sommeil paradoxal 70 min.
- 10/2018 : essai de ttt par Modiodal
 - ➔ mauvaise tolérance cardio avec TDR supra-ventriculaires enregistrés par le PMK.

➤ Quelle prise en charge proposer ? (Comment ?)

Contact et suivi par le Service Régional de l'AFM-Téléthon

- **Accompagnement dans les suites du diagnostic**
 - ➔ Décalé par la famille
 - ➔ Informations sur la maladie
 - ➔ Accompagnement et aménagement de la scolarité
 - ➔ Constitution dossier MDPH
- **Demande d'évaluation cognitive et pédagogique complémentaire**
- **Lien avec aller-retour entre RPS et Psychologue du CR**
 - ➔ Arrêt PEC psychiatrique UJA
 - ➔ Nouvelle 2de en 2015-2016
 - ➔ Intégration ULIS TFM début 2016

➤ Quels sont les troubles cognitivo-sociaux dont souffre cette adolescente ? (Quid ?) Etape 1

Bilan neuropsychologique Avril 2016, 16 ans 11 mois

- ▶ Adolescent volontaire, capable de mobiliser des ressources attentionnelles et exécutives satisfaisantes en situation de bilan.
- ▶ Bilan cognitif: WAIS - IV Echelle d'Intelligence de Wechsler pour Adultes, 4^{ème} édition
 - ▶ Indice de Compréhension verbale : 118 (110 - 124) : moyenne haute
 - ▶ Indice de Raisonnement perceptif : 98 (92 - 104) : moyenne
 - ▶ Indice de Mémoire de travail : 106 (98 - 113) : moyenne
 - ▶ Indice de Vitesse de traitement : 97 (88 - 106) : moyenne
 - ▶ Score total (QI) non interprétable car dissocié. Ecarts significatifs entre l'ICV et l'IRP, entre l'ICV et l'IVT.

Capacités intellectuelles globales situables dans la moyenne, voire moyenne haute dans la sphère verbale.

Conclusion du bilan cognitif

- ▶ « Evaluation retrouvant **une relative lenteur d'exécution, une alerte un peu faible**, chez un adolescent présentant de bonnes ressources intellectuelles et capable de compensations, dans des conditions favorables (relation duelle, temps alloué, environnement calme). »
- ▶ « **Pas d'éléments dysexécutifs, pas de trouble visuo-spatial/visuo-attentionnel significatif**, en dehors d'une fragilité compensée dans la mise en œuvre en mémoire de travail »
- ▶ « **Fatigabilité modérée**, incidence seulement sur les épreuves les plus exigeantes »

Conclusion du bilan pédagogique

- ▶ « Adolescent pertinent avec de bons acquis de fin de collège »
- ▶ « Difficultés lorsqu'il y a une grande quantité d'écrit à traiter, pénalisé au niveau de la vitesse d'exécution pour le décodage et l'encodage et pour l'écriture manuscrite »
- ▶ « Exécution irrégulière des tâches, lenteur et attention fluctuante, fatigable »
- ▶ **Propositions pédagogiques:**
 - ➔ Utilisation de l'ordinateur à favoriser surtout pour des tâches écrites longues
 - ➔ Photocopies et documents sur clé USB, ou utilisation de scanner pour aider à la prise de notes
 - ➔ Tiers temps pour les contrôles et les évaluations

➤ Quels sont les troubles cognitivo-sociaux dont souffre cette adolescente ? (Quid ?) - Etape 2

Consultation psychologique Avril 2017, 17 ans, en 1ère STL

- ▶ Troubles du sommeil, somnolence, fatigabilité:
 - ➔ difficulté à se réveiller le matin et à tenir le rythme scolaire
 - ➔ capacité d'attention et de concentration très fluctuante selon l'intérêt porté au cours
 - ➔ absentéisme, conduites d'évitement, perte de motivation au bout du 1^{er} trimestre
- ▶ Profs bienveillants, accompagnement
- ▶ Relations sociales relativement pauvres, se décrit comme solitaire
- ▶ Nous avons pu évoquer le vécu de l'annonce diagnostique
- ▶ Pour les parents: le diagnostic a apporté une explication aux fluctuations d'humeur, difficultés motivationnelles et vulnérabilité psychosociale repérés et ils ont adapté leurs attitudes éducatives

2018: 18 ans, Année de Terminale

- ▶ Entretien avec la mère: Pedro ne veut plus aller en cours, se renferme sur lui +++, humeur taciturne, ne parvient pas à se projeter, veut arrêter l'école; surveillance de ses dépenses, de son accès à internet
- ▶ Difficulté pour la mère de faire la part entre ce qui relève de la maladie, de son caractère, de l'adolescence.... Et sentiment d'échec chez les parents. Ils ne souhaitent pas que Pedro arrête les études.
- ▶ Problèmes de santé chez le père: cataracte, diabète, fatigue, ne travaille plus depuis longtemps. Le père est très affecté par les difficultés de son fils.
- ▶ Equilibre familial très fragilisé
- ▶ Proposition de soutien pour Pedro, sans suite
- ▶ Accompagnement par le RPS qui est très en lien avec le lycée et la responsable de l'ULIS : aménagement de la terminale sur deux ans

Février 2019: 19 ans, deuxième année de Terminale

- ▶ Passage de la pédiatrie au suivi par le neurologue adultes
- ▶ Désinvestissement, évitement, fuyant / propositions d'aide
- ▶ Décalé dans son rythme sommeil, repas, écrans, relations sociales
- ▶ Parle assez ouvertement de sa maladie/ entourage
- ▶ **Contact RPS AFM: demande de complément de bilan dans le contexte de projet d'orientation professionnelle et demande de d'AAH et de RQTH auprès de la MDPH**
- ▶ Cette démarche a été initiée et accompagnée par le RPS AFM
- ▶ Projet d'accès à l'emploi (stages, formations) ou d'expérience de service civique. Veut obtenir son Bac.

Quels sont les troubles cognitivo-sociaux dont souffre cette adolescente ? (Quid ?) Etape 3

Complément de bilan: évaluation des capacités socio-adaptatives

- ▶ VINELAND II Echelles de Comportement Adaptatif, 2^e édition.
- ▶ Entretien semi-directif avec les parents
- ▶ Résultats :
 - ▶ Communication : 73: Assez faible
 - ▶ Vie Quotidienne : 20 : Faible
 - ▶ Socialisation : 20 : Faible

Fonctionnement socio-adaptatif globalement en retrait par rapport aux attentes à son âge, et des disparités entre les capacités évaluées. Contraste fortement avec le bon niveau du fonctionnement intellectuel et témoigne de troubles particuliers inhérents à la DM1 touchant l'adaptation et la cognition sociale.

Conclusion de l'évaluation des capacités socio-adaptatives

- ▶ Capacités expressives de bon niveau, autonomie dans ses déplacements et ses activités
- ▶ Altération des capacités d'écoute et d'attention
- ▶ Altération dans les relations interpersonnelles, l'adaptation à l'environnement et aux exigences sociales
- ▶ Les contraintes sont sources de stress et d'évitement
- ▶ Fluctuations de l'humeur, difficultés à reconnaître et à exprimer les émotions, à expliquer son comportement et analyser ses actes
- ▶ Vulnérabilité psychosociale, naïveté, défaut de prudence dans le comportement social, difficulté à comprendre et à attribuer les intentions aux autres

Quelle prise en charge proposer ? (Comment ?)

Accompagnement

- ▶ Troubles du comportement socio-adaptatif constituant un handicap dans l'accès à l'emploi, associant les troubles de la vigilance et la fatigue chronique
- ▶ Accompagnement dans l'élaboration du projet professionnel et les démarches à effectuer
- ▶ Adaptations à prévoir dans les stages et emploi à venir
- ▶ Sur le plan psychologique: accompagnement dans la compréhension et la perception de ses propres difficultés et leur répercussions
- ▶ Proposition d'orientation vers une thérapie cognitivo-comportementale afin d'améliorer la gestion des troubles du sommeil, de la fatigue, et l'aide dans la mise en œuvre concrète des compétences

Conclusions

- ▶ De quelle maladie s'agit-il ? (Pourquoi ?)
 - Errance diagnostique dangereuse et handicapante
- ▶ Quels sont les troubles cognitivo-sociaux dont souffre cette ado ? (Quid ?)
 - Dissociation entre fonctionnement intellectuel et capacités socio-adaptatives
- ▶ Quelle prise en charge proposer ? (Comment ?)
 - Reconnaissance et précision des troubles
 - Adaptations scolaires et du parcours professionnel
 - Suivi médico-psychologique

Importance du dialogue entre Service Régional AFM-Téléthon et Centre de Référence +++

- Pour la prise en charge
- Pour le diagnostic

AGENDA

En raison de la pandémie de COVID-19 en cours, les dates des événements cités ici sont données à titre indicatif. Il s'agit pour la plupart d'événements en présentiel.

2020

25-28 août 2020 (Lyon, France)

Journées de Neurologie de Langue Française
www.jnlf.fr

24 septembre 2020 (Institut de Myologie, Paris, France)

Journée Interdisciplinaire du Muscle Inflammatoire (JIMI) - 12^e édition
journeejimi@gmail.com

1^{er} septembre 2020 (Saint-Malo, France)

Congrès CMT-France
https://www.cmt-france.org/

30 septembre-2 octobre 2020 (en ligne)

World Muscle Society - Virtual Meeting
www.worldmusclesociety.org

1^{er} octobre 2020 (Cité Universitaire, Paris, France)

Neuropathies Périphériques - « 3^{es} Rencontres Professionnels de Santé & Patients »
info@rencontres-neuropathies.com

7-8 octobre 2020 (Marseille, France)

Journées Neuromusculaires de Marseille - 24^e édition
https://www.neuromusculaire.fr/

9 octobre 2020 (Marseille, France)

Filnemus - 7^e journée annuelle
www.filnemus.org

18-20 novembre 2020 (Budapest, Hongrie, France)

Euro-NMD Annual Meeting
https://em-euro-nmd.eu

19-20 novembre 2020 (Boulogne-Billancourt, France)

Entretiens de la Fondation Garches (33^e édition)
www.handicap.org

20 novembre 2020 (ICM, Paris, France)

8th translational research meeting on peripheral neuropathies
crm.n@chu-limoges.fr

25-27 novembre 2020 (Saint-Étienne, France)

Journées de la Société Française de Myologie
www.sfmyologie.org

4-5 décembre 2020 (partout en France)

Téléthon
www.afm-telethon.fr

2021

3-5 février 2021 (Angers, France)

Congrès de la Société Française de Neuropédiatrie - 31^e édition
www.sfneuroped.fr

17-23 avril 2021 (San Francisco, USA)

American Academy of Neurology
www.aan.com

20 mai-1^{er} juin 2021 (Valencia, Espagne)

International Congress on Neuromuscular Disorders (ICNMD)
www.icnmd.org

1^{er}-5 juin 2021 (Glasgow, Royaume-Uni)

European Pediatric Neurology (EPNS) - Annual Meeting
www.epns-congress.com

10-12 juin 2021 (Busan, Corée du Sud)

Asian-Ocean Myology Center (AOMC) Annual Meeting
www.aomc2020.com

19-22 juin 2021 (Vienne, Autriche)

European Academy of Neurology
www.ean.org/congress-2021

21-29 juin 2021 (Institut de Myologie, Paris, France)

École d'Été de Myologie de Paris (23^e édition)
www.institut-myologie.org

21-25 septembre 2021 (Prague, République Tchèque)

World Muscle Society - Annual Meeting
www.worldmusclesociety.org



REJOIGNEZ

L'AFM-TÉLÉTHON

SUR LES RÉSEAUX SOCIAUX!



Téléthon

@téléthon_france

AFM Téléthon

Des informations en temps réel / Des partages / Une communauté