

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 souvenant 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, FKR1, 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 GSD III (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}

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

²Centre 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, Roebbling 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 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.

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/CE
Hôpital Pasteur, Strasbourg
France

Soirée Fibromus – 23 mai 2019

Une situation de « double tâche » en santé



Les maladies et ENJEUX

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



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 clinique : adulte

Maladies neuromusculaires / troubles cognitifs développés à l'âge adulte

- Maladie de Becker
- Métaboliques
- DM1 formes adultes/tardives
- Autres myopathies : VLP
 - > manifestations cérébrales associées moindres
 - > vieillissement = composante neuropsychiatrique

DMD - Troubles cognitifs



Observatoire Français des Myopathies Neuromusculaires

Contexte

Une entité multysymptomatique (variabilité symptomatique)

Caractériser une large population de patients (sous groupes homogènes)

Nevois P. & LEBLANC Y. (2016) "Myotonic Dystrophy: 3rd Edition: Major problems in neurology". Elsevier.

Observatoire Français des Myopathies Neuromusculaires

Contexte

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

Evolution de la maladie T « symptômes, qualité de vie » (Valider les critères d'évaluation)

Observatoire Français des Myopathies Neuromusculaires

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

13 centres de soins pédiatriques (collaboration 100%, activité 80%)

Observatoire Français des Myopathies Neuromusculaires

Forte prévalence & comorbidités cliniques neuro-développementales

- Une prévalence cognitive fréquente, sévère
- L'enfant parmi les symptômes le plus fréquents
- Hyperactivité relativement fréquente (25% 20%, absence DSM)
- ASD = population générale mais restreinte aux DSM

(L. Loubser, et al. Neurology 2017)

Considérations à l'âge adulte

- > Etat 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 **arthropathie** / **ostéoporose**
- **Environnement des troubles neuro-développementaux (prévalence et qualité)**
- Evolutivité
- Statut locomoteur: ambulatoire
- Co-existence d'autres manifestations cérébrales : états épileptiques, psychiatriques, comportementales, dépression, trouble psychotique

AFMTELETHON

Journée FILNEMUS

Atteinte cognitive DM1

Contribution du Groupe Steinert AFM-Téléthon

23 Mai 2019

AFMTELETHON

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

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

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

L'information

- Classiques familiaux avec un large volet consacré à l'atteinte psychologique et cognitive
- Ateliers, tables rondes, groupes de parole impliquant aidants et aidés (2 psychologues)
- Partenariats dans le domaine psychologique et cognitif: N. Angeand, M. Gerguilo, S. Sayah, les pairs conseils de l'AFM et les psychologues locales
- 80 à 100 participants par réunion
- 4 à 6 réunions par an (métropoles régionales)



AFMTELETHON

L'information

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



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 DR
- Les professionnels du soin connus du Groupe
- Les chercheurs francophones
- L'équipe DM-Scope



AFMTELETHON Le partage d'expérience entre pairs Steinert

- Un concept axé sur l'AFM, en partie justifié par l'existence cognitive spécifique DM1
- Un accompagnement de GIS (modérateur), quelques familles et c'est tout. Les sujets sont libres, la prise de parole immédiate et spontanée
- Très grande richesse des échanges, un volet cognitif est largement abordé avec l'avis des 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 AUF MARC SAUJOLET, VILLENEUVE D'AYCQ, CENTRE DE COMPÉTENCE DES MALADIES NEURO-MUSCULAIRES

Journée Finemus.
[troubles cognitifs dans les maladies neuro-musculaires, 23 03 2019]

Histoire de la maladie

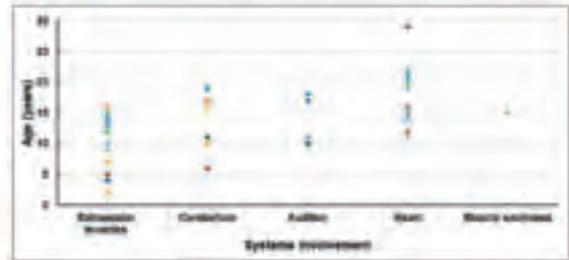
- Née en 2003, scolarisée en 3^e. Droitière.
- Retard statural-pondéral (2012).
- Déficit en GH. Traitée par hormone de croissance, suspendu.
- Ptosis bilatéral (2014), puis ophtalmoplégie.
- Atteinte myopathique. CPK 850 UI/L. Lactates à 3,2 mmol/L.
- Syndrome cérébelleux, dysarthrie, dysmétrie
- lenteur 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 48 kb de l'ADN mitochondrial leucocytaires, à l'état hétéroplasmique (rapport COX II: ATPa à ND4 et ND5)
- Épisode musculaire : fibres rouges déshydratées.
- Signe cardiaque: Nafte ECG: normal.
- Traitement :
 - Benerva, Bifovine, Levamisole, Desferrioxamine anti-fer mal toléré.
 - Régime ad type cétogène: hyperlipidique hypercalorique et pauvre en sucre.



Signes cliniques du syndrome de Kearns Sayre



Signs and symptoms of Kearns-Sayre syndrome. © 1978 by the American Academy of Neurology. All rights reserved. 0000-0625/78/0000-0000\$05.00/0

[Clin Med J \(Engl\). 2018 Jun 20; 128\(12\): 1415-1424.](#)

Signes cliniques du Sd de Kearns Sayre (2)

Table 1. Clinical manifestations and signs (Shimizu et al)

Signs	Number	Clinical manifestations	Lab						
Age (yr)	Female (%)	Sexual maturation	Short stature	Optic atrophy	Heart failure	Seizure	Stroke	Diabetes	Hypertension
1-20	14	40%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
21-30	11	55%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
31-40	8	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
41-50	7	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
51-60	6	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
61-70	5	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
71-80	4	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
81-90	3	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
91-100	2	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
101-110	1	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
111-120	1	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
121-130	1	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
131-140	1	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
141-150	1	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
151-160	1	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
161-170	1	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
171-180	1	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
181-190	1	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
191-200	1	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
201-210	1	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
211-220	1	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
221-230	1	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
231-240	1	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
241-250	1	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
251-260	1	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
261-270	1	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
271-280	1	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
281-290	1	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
291-300	1	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
301-310	1	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
311-320	1	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
321-330	1	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
331-340	1	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
341-350	1	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
351-360	1	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
361-370	1	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
371-380	1	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
381-390	1	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
391-400	1	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
401-410	1	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
411-420	1	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
421-430	1	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
431-440	1	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
441-450	1	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
451-460	1	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
461-470	1	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
471-480	1	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
481-490	1	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
491-500	1	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%

Number of patients with the clinical manifestations at laboratory diagnosis of primary ataxia due to mtDNA deletion.
*P < 0.05 compared with controls. †P < 0.05 compared with controls. ‡P < 0.05 compared with controls.

J Human Gen 2008, Yamashita S and al. 33 | 495-500.

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, régie scanner, Machine portable
 - 1^{er} rang
 - 2^{ème} rang
 - Bilan orthophonique : niveau de langage écrit et oral satisfaisant

Difficultés scolaires 2018

- Difficultés en mathématiques et sciences physiques
- Points forts : l'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 CASSET, Neuropédiatre
 - Dr MENTON, Pédiatre, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme
 - Mme LAMONDY, infirmière coordinatrice
 - Médecin scolaire
 - Infirmière scolaire
- Bilan prévu au 35R Marc Sautet et mai 2018 :
 - Bilan 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^{ème} (3^{ème} en 2 temps)
- 1/3 temps supplémentaire pour les épreuves du brevet
- Éclairage individuel en cas de travail dans une ambiance scotopique
- Ascenseur et casier
- Dispense de sport
- Suivi psychologique (X par 15)

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

- Dysmétrie et tremblements à la tour de cubes : 20 cubes à D, 14 à G.
- Écriture de mauvaise qualité
 - Vitesse en copie : 4,233.0 caractères (11 lettres) (21)
- Gestes (20/20) :
 - 1,8 ET (préhension fine) (10/10)
 - 2,5 à 3,5 ET (préhension globale) (10/10)
- Force : normes bases (0,4 à 1,4 ET) préhension globale et fine
- Peut manier les boucles, faire les lacets et couper la viande.

Bilan neuro-psychologique 2018 :

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

Échelle	Score	Norme
Compréhension verbale (CV)	118	Moyenne supérieure
Échecement perceptif (EP)	92	Moyenne inférieure
Mémoire de travail (MT)	74	20 ^{ème} centile
Index de raisonnement (IR)	92	10 ^{ème} centile



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

- Comparaison des résultats avec les différentes approches : Ergothérapie - neuropsychologie - orthophonie - médecine.
- Interprétation des tests qui doit tenir compte de la maladie.
- Génie graphique importante (Alaxie)
- 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)

- Faiblesse de la Vitesse de Traitement (VT 42)
- Code : NS 2 (attention soutenue)
- Symboles : NS 3 (attention sélective)
- Mots...
- Réponses écrites, chromatées
- « balayage » visuel
- 3 et 10e épreuves
- Aucune erreur



Conclusion des bilans de 2018 (3)

- Troubles des fonctions exécutives ? Difficile à interpréter.

Troubles de planification sur la figure de Neri.
Côté test : troubles favorisés par les difficultés graphiques + les troubles visuels.



Aides à mettre en place au printemps 2018

(MDPH en 2018)

- AEEH
- Ordinateur + logiciel + scanner à main
- Financement de l'ergothérapie, puis 3ESD Morsier
- Auteurs de vie individualisée
- Tier 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. Ordinateur.
- Marche plus difficile.

Bilan d'ergothérapie en avril 19 (1)

Travaux de table : 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)

Peirke's Postboard 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		-1,9 (-0,4 en 2018)	12,5		-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 :

Caligraphie plus importante,
Cherchages de lettres,
Difficultés gestion du tracé

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)



Bilan neuro-psychologique 2019 : fonctions exécutives

Bilan Assomonte en 2019 :
intéret de tester par-ci
tout de l'ordre de 47 des
éléments de la NEPSY.

Conclusion des différents bilans

- Bonne progression de la **mémoire de travail** en 2019
 - Mémoire de travail au langage testé sur WISC V mais pas sur WISC IV
 - AVSL (évaluation) - pas de « tips à l'ère »
 - Recours à un matériel visuel pour les apprentissages proposés 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

- Pris en charge en ergothérapie à débiter au plus vite. Mais :
 - Ergothérapeute idéal non trouvé près du domicile
 - Pas de financement par le complément à la MDPH.
- Orientation en BM. Vité récemment.
 - NE : pas eu le temps d'entrer au SEAD.
- Mise en place d'un accompagnement par un intervenant Forçure 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. fPM et SPECT de 16 patients (25-65 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.

AFM TELETHON
 INSTITUT DE MYOLOGIE
 HÔPITAL UNIVERSITAIRE
 PÔLE SALPÊTRIÈRE
 CHARLES FOIX

Journée FILNEMUS
Jeudi 23 mai 2019

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

Stéphanie Bayot
 Médecin(neurologue) - Chercheur (Inserm) - Praticien(neurologue)

Isabelle de Théding
 Chercheur (Inserm) - Praticien(neurologue)

Les troubles cognitifs dans les MNM

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

Le bilan neuropsychologique

Première étape de la prise en charge

- Evaluation neuropsychologique adaptée à chaque patient
 - La plainte du patient
 - Les atteintes associées
 - L'âge
 - Le niveau scolaire
- 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
 - médecins et/ou soignants
 - la famille
- les intervenants de proximité afin d'optimiser la prise en charge

Et après le bilan?

Étude 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 « *école pas facile* »
 - Était suivi en orthophonie et au CMSP durant l'enfance
 - A réalisé une évaluation cognitive en pédiatrie: pas de CR communiqué au patient sans conclusion à l'absence de troubles des apprentissages
 - M. T qui titulaire d'un BEP, a passé le BAC mais n'a pas obtenu son diplôme

Et après le bilan?Étude 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 « déconcentré »
- Sa mère rapporte une lenteur d'attention et d'attention
- 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?Étude de cas n°1: M.T *Forme infantile de la DMI***Conclusion du bilan****• Profil cognitif mettant en évidence**

- Attentionnelles passives et au premier plan
 - Faiblesse des processus de mémoire de travail et de mémoire à court terme, difficultés attentionnelles +/-, troubles de l'attention continue et sélective (DS-R, WAB-IV)
- Des capacités d'élaboration et de raisonnement faibles
 - Raisonnement à partir d'un matériel verbal déficitaire (Standards WAB-IV)
 - Normes sociales peu intégrées (Comprehension WAB-IV)
 - Difficultés de raisonnement à partir d'un matériel visuel en 2 et 3 dimensions
- Troubles de la planification
- Troubles de la recombinaison des éléments sans troubles de la flexibilité de l'esprit

Et après le bilan?Étude de cas n°1: M.T *Forme infantile de la DMI***Restitution et PEC**

- Ouvrir le dialogue sur les troubles identifiés dans la maladie de Steiner 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 « mauvaise volonté »
- Fiche conseils au quotidien personnalisé
- Prise en charge cognitive proposée auprès d'un orthophoniste en ville (maintenance communicationnelle par le médiateur référent)
- Prise de contact psychologue ^{sp} orthophoniste
 - Orienter la prise en charge cognitive
 - Communication d'informations concernant la DMI

Et après le bilan?Étude 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 45) à l'envers pendant quelques secondes) pour se vider la tête puis reprendre la tâche

Et après le bilan?Étude 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)
- **Hierarchiser 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?Étude 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 difficultés (tapes à réaliser pour y parvenir)
 - Exécuter les étapes une par une
 - Vérifier si tout a bien été réalisé afin d'atteindre le but qu'on s'est fixé

Et après le bilan?

Etude de cas n°2: M, F

Mitochondriopathie

Contexte

- Patient de 50 ans suivi pour une maladie mitochondriale non épileptique
- 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'insensibilité
- 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 psychologue 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 Steiner 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 médicale » et « prise en charge cognitive »
 - Questionnaire de l'institutionnalisation
 - Evolution de l'incapacité 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 pressés en charge des adultes
 - Trouver des orthophonistes avec des cultures adaptées
- 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 Steiner (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

- 2004: Absentéisme scolaire de plus en plus important à partir du 12^{ème} classe de 3^{ème}
- Manque d'intérêt pour les cours scolaires puis tous les cours.
- Ne peut pas multiplier pourquoi mais ne veut pas aller à l'école, ne s'y sent pas bien.
- Fugue de plus en plus souvent de l'école pour aller le plus souvent s'isoler dans les espaces de lecture (bibliothèque, la fleur)

↓

Ca Psychologue → Besoin pédo-psychiatre → Ca supprime psychologue (fin de 3^{ème})
 Ca Pédo-psychiatre : contact étroit, dysmie sociale, direction par intelligence, peu émotif sur ses fugues...

- Symptômes dépressifs sévères ?
- PEC milieu des adolescents avec suivi psychologique et génomique...
- 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^{ème}

- Bonne intégration dans le service, pas de troubles du comportement.
- Très volontaire et impliqué dans les soins proposés.
- Pas de signe psychotique.
- Pas d'isolement 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 cognitifs associés dans votre cas ? (Quoi ?)

– Quelle prise en charge proposez ? (Comment ?)

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

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

Examen par une interne en pédo-psychiatrie bien formée en neuropédiatrie :

- Somnolence diurne et troubles du sommeil surtout depuis le début de l'adolescence.
- Hypométrie.
- Serrement des mains : myotonie |
- Dystrophie musculaire de Steinert ?
- ECG : Flutter auriculaire

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

Consultation de neuropédiatrie en mars 2015

- Hypométrie avec palais ogival, visage longiligne, lentur...
- Myotonie au serrement et à la percussion.
- Discrète faiblesse des flexisseurs du cou et du tronc. Cyphose dorsale haute.
- Père : même visage + myotonie + cataracte + somnolence diurne...
- Tableau typique de maladie de Steinert infantile 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
 - **TT par radiofréquence** (absence de l'interconversionnel)
- 05/2017 : Holter ECG : Bradycardie plus marquée (Freyer : 64bpm)
 - **ESP** : bloc infra-auriculaire
 - 24/10/2017 : Implantation de PMR

Troubles du rythme V/1 avec somnolence diurne, troubles de l'attention...

- 05/2017 3ères explorations
 - **TTE** : Latence moyenne à 10,8 ms, présence de somnolence paroxysmale sur 2 tests dont un endormissement en sommeil paradoxal avec latence < 15 min
 - Polynomographie : signes de dysrégulation du sommeil paradoxal (absence d'endormissement en stade 1 : 8 min, en sommeil paradoxal 70 min)
- 10/2018 : essai de **TT par Mithralab**
 - **mesure de tolérance cardio** avec TDR supra-ventriculaires enregistrées par le PMR.

Quelle prise en charge proposer ? (Comment ?)

Contact et suivi par le Service Régional de TAFM-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 UAA
 - Nouvelle Zde 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 WMS - IV Echelle d'Intelligence de Wechsler pour Adultes, 4^{ème} édition
 - Indice de Compréhension verbale : 118 (100 - 136) : moyenne haute
 - Indice de Raisonnement perceptif : 98 (82 - 114) : moyen
 - Indice de Mémoire de travail : 108 (96 - 120) : moyenne
 - Indice de Vitesse de traitement : 107 (88 - 126) : moyen
 - Score total IQI non interprétable car aléatoire. Scores significatifs avec FCV et TMT entre FCV et TMT.

Capacités intellectuelles globales situées 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 dyséxécutifs, 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, priorité au niveau de la vitesse d'indication pour le soulignement et l'encadrement 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 2016, 17 ans, en fin 5^{ème}

- 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'humeur pendant la nuit
 - apnées, conduites d'évitement, perte de motivation au cours de l'année scolaire
- Profs bienveillants, accompagnement
- Relations sociales relativement pauvres, se décrit comme solitaire
- Mais 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 serrement d'échine 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.
- Équilibre 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 cicatrice au suivi par le neurologue adulte
- Désinvestissement, évitement, fuyant / propositions d'aide
- Décalé dans son rythme sommeil, repas, écart, 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 cognitifs-sociaux dont souffre cette adolescente ? (Quid ?) Etape 1

Complément de bilan: évaluation des capacités socio-éducatives

- VINELAND II Echelles de Comportement Adapté, 2^e édition.
- Entretien semi-directif avec les parents
- Résultats :
 - Communication : 78 : Assez faible
 - Vie Quotidienne : 20 : Faible
 - Socialisation : 20 : Faible

Fonctionnement socio-éducatif 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 l'absence de troubles particuliers inhérents à la DMI touchant l'adaptation et la cognition sociale.

Conclusion de l'évaluation des capacités socio-éducatives

- 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-éducatif constituant un handicap dans l'accès à l'emploi, associent 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 récurrence.
- Proposition d'orientation vers une thérapie cognitive-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 ?)
 - Emergence diagnostique d'angoisse et d'handicap
- Quels sont les troubles cognitifs-sociaux dont souffre cette ado ? (Quid ?)
 - Dissociation entre fonctionnement intellectuel et capacités socio-éducatives
- 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