



HAL
open science

Enquête sur l'exhaustivité du suivi multidisciplinaire de patients adultes atteints de dystrophie myotonique de type 1 dans le Sud Aquitain

Thomas Bisson

► **To cite this version:**

Thomas Bisson. Enquête sur l'exhaustivité du suivi multidisciplinaire de patients adultes atteints de dystrophie myotonique de type 1 dans le Sud Aquitain. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03211527

HAL Id: dumas-03211527

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03211527>

Submitted on 28 Apr 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
Discipline : MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement

Le 08 avril 2021 à Bordeaux par

Thomas BISSON

Né le 25 juin 1987 à Talence (33)

Enquête sur l'exhaustivité du suivi multidisciplinaire de patients adultes atteints de dystrophie myotonique de type 1 dans le Sud Aquitain

Directeur de thèse :

Docteur Olivier FLABEAU

Membres du jury:

Professeur Gwendal LE MASSON

Président

Professeur Vincent TIFFREAU

Rapporteur

Docteur William DURIEUX

Juge

Docteur Guilhem SOLE

Juge

Docteur J. Andoni URTIZBEREA

Juge

Docteur Olivier FLABEAU

Directeur

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Gwendal LE MASSON,

Pour me faire l'honneur de présider le jury de ma thèse. Je me souviens de vous comme un médecin extrêmement bienveillant, à l'écoute de ses patients, et de ses collègues. Veuillez trouver ici l'expression de ma plus sincère gratitude.

À Monsieur le Professeur Vincent TIFFREAU,

Pour avoir accepté d'être rapporteur de ma thèse, et de la juger. Je vous remercie sincèrement pour votre disponibilité, votre réactivité, et votre gentillesse.

À Monsieur le Docteur William DURIEUX,

Pour avoir accepté de juger ma thèse, et pour votre engagement auprès du Département de médecine générale, notamment en matière d'enseignement. Veuillez trouver ici mes remerciements les plus respectueux.

À Monsieur le Docteur Guilhem SOLE,

Pour avoir accepté de juger ma thèse, et pour votre implication auprès des patients atteints de maladie de Steinert. Je vous suis très reconnaissant de l'intérêt que vous portez à ce travail.

À Monsieur le Docteur J. Andoni URTIZBEREA,

Pour votre grande contribution à ce travail, votre expertise en myologie au niveau national et international, et votre sympathie. Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de juger ma thèse.

À Monsieur le Docteur Olivier FLABEAU,

Pour avoir accepté la direction de ma thèse, et pour tous ces moments passés ensemble. Je te remercie pour ta confiance, ta disponibilité, ton soutien, et pour tes conseils avisés qui m'ont permis de mener à bien ce travail. Merci également pour ton écoute, ton respect, et pour m'avoir valorisé. Ce fut un honneur pour moi d'être ton premier thésard. On a commencé ensemble, on finit ensemble !

Au Docteur Ana María COBO ESTEBAN et à Laurence CORIDON, pour leur aide précieuse au début de ce projet.

À mes anciens chefs, **les Docteurs Pierre LABADENS, Franck LAMOULIATTE, Antoine ARNARD, Carine LABAT-BEZEAUD, Corinne DEBRAS, Virginie HEYDEL,** pour leur esprit de franche camaraderie !

Aux équipes paramédicales du service de neurologie B1 de Haut-Lévêque, du service de neurologie du CH de Périgueux, du SAU d'Arcachon, du service de court séjour gériatrique du CHCB, et du service de pédiatrie du CH de Dax, pour leur aide au quotidien et tous ses beaux moments partagés.

À **ma Mère**, pour son amour et son soutien inconditionnel. Toi qui as toujours cru en moi, toi qui as tant fait pour nous, en t'oubliant parfois, je te remercie du fond du cœur. Tu es ma magnifique Maman, mais aussi une très belle personne, pleine d'intelligence, de courage, et d'empathie. Je nous souhaite le meilleur.

À **mon Père**, pour son amour et tout ce qu'il m'a transmis. Merci pour ton humour « ravaZèr », ta fraîcheur d'esprit, et surtout pour tous ces moments père-fils et ces longues conversations décousues mais enrichissantes. Tu es mon Papa, mon premier héros.

À **ma sœur Marion**, pour son amour et notre complicité. Merci pour ton soutien ces années durant, je suis très fier de la jeune femme et de la maman que tu es devenue. À **Simon**, et à **Zack**, mon p'ti chéri, que ta vie soit belle.

À **mon frère Kévin**, pour son amour et sa belle âme. J'ai beaucoup d'admiration pour toi, et je suis très heureux qu'on soit si proches. À **Sophie**.

À **ma sœur Karine**, pour son amour, son enthousiasme, et son courage. À **Baptiste**, je te souhaite tout le bonheur du monde.

À **Mamie Céline**, pour sa bienveillance, sa tendresse, et ses bons caris !

À **Pépé Abdoul**, j'espère que tu as trouvé ce que tu cherchais. Tu nous manques.

À **Mamie Rosalie et Papi Georges**, j'aurais tant aimé mieux vous connaître, mais je garde en moi un peu de vous.

À **mes tantes et mes oncles**, et plus particulièrement à **Tonton Philippe**, pour ce lien entre nous. À **mes cousines et cousins**, et plus spécialement à **Dimitri**, pour son ouverture d'esprit et son authenticité.

À **ma belle famille, Fernande, Manu, David, et Nelson**, pour m'avoir accueilli si chaleureusement parmi vous, et pour votre soutien sincère.

Aux amis de la famille, **Martine, Noël, Lisa, Marie-France, Laurent, Xavier, Stoyan, Kim, Sarah, Clémence, Corinne, Christian, Richard, et Catherine**. Vous êtes chers à mon cœur.

À **Jeannette et Claude**, merci de m'avoir réchauffé le cœur lors des longs hivers bordelais.

À **Brigitte**, pour ton écoute attentive, ta bienveillance, et ton amitié.

À **Nicolas**, pour ton amitié et notre passion commune.

À **Pierre BREST**, un professeur hors-norme et un homme d'exception. Merci de m'avoir fait rêver, je ne vous oublierai jamais.

À **La Réunion**, mon fonnkèr, pour cette enfance privilégiée, si riche en couleurs et en saveurs.

Au Pays Basque, pour sa beauté et son hospitalité.

À mon cher **Mati**, mon compagnon de route depuis maintenant quinze ans, pour son amitié si rassurante. Tu m'as connu dans mes meilleurs comme dans mes pires moments, et tu as toujours été là, alors un grand merci pour ça. À **Anaïs**, pour ton incroyable gentillesse et ton soutien au quotidien. À **Hugo**, le futur meilleur pote de mon fils.

À **Stephen**, pour notre amitié fraternelle, insensible aux années et à la distance. À **Salomé et Sandro**.

À **Jérôme**, mon plus vieil ami, je n'oublierai pas ces deux années post-bac exceptionnelles. À **Lisa et Marius**.

À **Muriel**, pour notre amitié indestructible, et ces moments magiques, passés et à venir...

À mes amis du lycée, **Cécile, Aurélien, Benjamin, Estelle, Nicolas, Cédric, et Jérémy**.

À mes amis de la fac, **Cyril, Xavier, Cécile, Valérie Anne, Meï Ling, Catherine, Alexandre, Quentin, Charlie, Dimitri, Aymeric, Chane, Aurélie, et Jonathan**.

À mes amis de l'internat, **Émilie, Yoann, Claire, Clément, Jean, Roxane, Pierre, Charlie, Deborah, Simon, Tanguy, Pierre-Olivier, Réda, Elodie, Karim, Thomas, Florian, Olivier, Ameline, Célia, Anthony, Constant, Julien, Xavier, Martin, et Victoire**. Vous avez tous contribué à faire des ces trois années d'internat, une des plus belles périodes de ma vie, et je vous en remercie chaleureusement.

À **ma Sandrine**, mon amour, la meilleure d'entre nous. Merci pour ton soutien, ta générosité, ta passion, ton humour, ton altruisme, ta force. Tu es une femme, une maman extraordinaire. Merci pour absolument tout.

À **mon fils, Morgan**, mon soleil, je te dédie cette thèse. Tu es ce qui m'est arrivé de mieux dans la vie. Merci d'avoir rempli mon existence de tendresse, de rires, de cris, de jeux, de chansons, de larmes, d'Amour. Tu es tout pour moi. Papa t'aime Bébé.

*« Ça n'est pas ta faute
C'est ton héritage
Et ce sera pire encore
Quand tu auras mon âge
Ça n'est pas ta faute
C'est ta chair, ton sang
Il va falloir faire avec
Ou, plutôt sans »*

BENJAMIN BIOLAY, Ton héritage

Table des matières

ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION	10
ÉTAT DES CONNAISSANCES SUR LA DM1	12
I. PRESENTATION GENERALE	12
II. ÉPIDEMIOLOGIE	13
III. DONNEES HISTORIQUES.....	13
IV. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DM1	14
1. Anomalie génétique	14
2. Fonctions de la protéine DMPK	15
3. Transmission.....	16
4. Explication possible de la variabilité clinique : les phénomènes d'expansion allélique et de mosaïcisme somatique.....	17
5. Phénomène d'anticipation.....	17
6. Phénomène de contraction	18
7. Conséquences de la mutation.....	19
V. DESCRIPTION CLINIQUE	22
1. Classification	22
2. Atteintes cliniques	24
a. Atteinte musculaire	26
b. Dymorphie faciale	28
c. Atteinte cardiaque.....	29
d. Atteinte respiratoire.....	32
e. Atteinte du système nerveux central	33
f. Atteinte endocrinienne et métabolique.....	35
g. Atteinte digestive	37
h. Atteinte oculaire	38
i. Atteinte auditive	39
j. Atteinte dermatologique.....	39
k. Complications obstétricales	40
l. Atteinte stomatologique	41
m. Cancers	41
n. Neuropathies périphériques.....	42
o. Atteinte urinaire.....	42
p. Atteinte rénale	42
VI. DIAGNOSTIC.....	43
1. Diagnostic génétique.....	43
2. Électromyogramme (EMG).....	43
3. Biopsie musculaire.....	44
4. IRM musculaire.....	45
5. Arguments biologiques.....	45
VII. ASPECTS THERAPEUTIQUES	46
1. Interventions thérapeutiques	46
2. Risques anesthésiques.....	47
VIII. OUTILS POUR LA RECHERCHE.....	48
IX. PISTES THERAPEUTIQUES GENETIQUES.....	50
X. ORGANISATION DES SOINS DANS LES MALADIES NEUROMUSCULAIRES.....	51
XI. ASSOCIATIONS DE PATIENTS.....	53
XII. RECOMMANDATIONS DE SUIVI CLINIQUE	55
1. Évaluations cliniques périodiques recommandées	56
2. Examens paracliniques périodiques recommandés.....	58
3. Autres recommandations de suivi clinique.....	60
OBJECTIFS	62
MATÉRIEL ET MÉTHODES	63
I. TYPE D'ETUDE	63
II. POPULATION	63
III. QUESTIONNAIRE (ANNEXE 3).....	64

1. Mode de recueil des données	64
2. Construction du questionnaire	64
3. Contenu du questionnaire	66
4. Test préalable du questionnaire	67
5. Analyse statistique	67
RÉSULTATS	68
I. PARTICIPANTS	68
II. CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES ET GENETIQUES DE LA POPULATION	69
III. DESCRIPTION DE L'EXHAUSTIVITE ET DE LA FREQUENCE DE SUIVI DES DIFFERENTES PATHOLOGIES D'ORGANES LIES A LA DM1	70
1. Suivi neuromusculaire	70
2. Suivi cardiologique	70
3. Suivi pneumologique	73
4. Suivi du sommeil.....	75
5. Suivi ophtalmologique	75
6. Suivi rééducatif moteur	76
7. Suivi orthophonique	78
8. Suivi digestif	78
9. Suivi neuro-psychiatrique	79
10. Suivi dermatologique.....	79
11. Suivi odontologique.....	80
12. Suivi diététique / nutritionnel	80
13. Suivi biologique	80
14. Conseil génétique	83
15. Procréation et parentalité	83
16. Suivi social	85
17. Dépistage des cancers	85
IV. SUIVI DE LA DM1 EN MEDECINE GENERALE	87
V. ACTEURS DE LA COORDINATION DES SOINS DANS LA DM1	88
VI. RESSENTI DES PATIENTS SUR L'EXHAUSTIVITE DU SUIVI DE LEUR PATHOLOGIE	88
VII. FACTEURS EXPLICATIFS D'UN DEFAUT DE SUIVI MEDICAL DANS LA DM1	89
VIII. EXHAUSTIVITE DU SUIVI SELON LES RECOMMANDATIONS	90
1. Suivi clinique conforme aux recommandations.....	90
2. Suivi paraclinique conforme aux recommandations	91
DISCUSSION	92
I. DISCUSSION DES RESULTATS.....	92
1. Suivi systématique recommandé.....	92
2. Suivi recommandé en présence de symptômes	95
3. Suivi rééducatif.....	97
4. Conseil génétique et procréation.....	98
5. Suivi social	99
6. Dépistage des cancers	100
7. Suivi en médecine générale	101
8. Acteurs de la coordination des soins	102
9. Ressenti des patients sur l'exhaustivité du suivi de leur pathologie	103
10. Facteurs explicatifs d'un défaut de suivi médical dans la DM1	103
11. Quelles perspectives pour améliorer le suivi clinique des patients DM1 ?	106
a. Améliorer la connaissance de la pathologie.....	106
b. Améliorer la coordination des soins	107
c. Privilégier les consultations multidisciplinaires	108
d. Outils d'aide au suivi	108
e. Faciliter l'accès aux soins.....	108
f. Améliorer l'adhésion aux soins	109
g. Informer le patient et son entourage	109
II. FORCES DE L'ETUDE	110
1. Méthodologie	110
2. Participation	110

3. <i>Représentativité de notre population</i>	110
III. LIMITES DE L'ETUDE	111
1. <i>Biais d'information</i>	111
2. <i>Biais de sélection</i>	112
3. <i>Biais méthodologique</i>	112
CONCLUSION	113
REFERENCES	114
ANNEXES	135
ANNEXE 1 : FORMULAIRE CLINIQUE DU DM-SCOPE	135
ANNEXE 2 : LETTRE D'INFORMATION	142
ANNEXE 3 : QUESTIONNAIRE	143
SERMENT D'HIPPOCRATE	149

ABBREVIATIONS

DM1 : dystrophie myotonique de type 1
AFM : association française contre les myopathies
SAHOS : syndrome d'apnées hypopnées obstructif du sommeil
CTG : cytosine-thymine-guanine
DMPK : dystrophia myotonica protein kinase
TDAH : trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité
ECG : électrocardiogramme
BAV : bloc auriculo-ventriculaire
SNC : système nerveux central
IRM : imagerie par résonance magnétique
miARN : micro-ARN
PCR : polymerase chain reaction
TP-PCR : triple-repeat primed-PCR
EMG : électromyogramme
CPK : créatine phospho-kinase
DM : dystrophie myotonique
CHCB : centre hospitalier de la Côte Basque
SD : écart type de la moyenne
NSP : ne savent pas
MPR : médecine physique et de réadaptation
CCR : cancer colo-rectal
CCU : cancer du col de l'utérus
TCP : « The Christopher Project »
MR : maladie rare
MG : médecin généraliste
PNDS : protocoles nationaux de diagnostic et de soins

INTRODUCTION

La dystrophie myotonique de type 1 (DM1) est une affection neuromusculaire d'origine génétique, représentant la forme la plus fréquente de myopathie de l'adulte. Outre l'atteinte musculaire invalidante nécessitant un suivi rééducatif et neurologique, elle se caractérise aussi par une atteinte multisystémique nécessitant des évaluations régulières par différents spécialistes d'organes tels que les cardiologues, pneumologues, ophtalmologues, endocrinologues, hépato-gastro-entérologues, dermatologues, et neuropsychologues. Le suivi de la maladie se doit donc d'être multidisciplinaire, régulier, complet, et coordonné (1).

Auparavant, les soins et services proposés aux personnes atteintes de maladies neuromusculaires ont été décrits comme étant déficients et inappropriés (2–5). En 2007, un rapport ayant documenté l'offre et l'organisation des services spécialisés pour ces patients en Angleterre rapportait de grandes disparités entre les régions avec des répercussions sur le taux de survie des malades. Ce document mettait également en lumière la vulnérabilité de ses services en raison de la précarité de ses équipes, et le fait que les patients bénéficiaient rarement des soins multidisciplinaires requis par leur condition (3).

Le suivi des patients atteints de DM1 était généralement précaire, et souvent réalisé à la demande des patients en fonction d'une manifestation spécifique de la maladie sans anticipation (1,6–10).

Ce constat a amené à réorganiser en France les soins et le suivi des patients atteints de maladies neuromusculaires. Le suivi spécialisé de la maladie s'appuie sur les consultations pluridisciplinaires neuromusculaires au sein de Centres labellisés dit de référence, et éventuellement de compétence, lorsque l'organisation géographique est plus adaptée comme dans le Sud Aquitain.

Bien que la DM1 soit considéré comme une maladie rare, elle est particulièrement fréquente en région Sud Aquitaine, en raison de la proximité géographique avec le Pays basque espagnol où la prévalence y est une des plus importantes au monde (11).

Selon une enquête de l'Association Française contre les Myopathies (AFM) publiée en 2011, la proportion de patients DM1 ayant recours au moins une fois par an à différents professionnels de santé était de 92% pour le généraliste, 74% pour le cardiologue, 55% pour le neurologue, 53% pour l'ophtalmologue, 54% pour le pneumologue, 10% pour le psychiatre, et 66% pour le

kinésithérapeute (12). Jusqu'alors, aucune recommandation n'existait pour préciser exactement le suivi et la fréquence des évaluations des différents systèmes d'organes impactés par la maladie.

En 2019, deux équipes ont publié des recommandations internationales issues des écoles américaines et espagnoles concernant le suivi de la DM1 (13,14).

Ainsi, nous avons souhaité déterminer quelle était l'exhaustivité du suivi clinique des patients DM1 de notre cohorte selon ces dernières recommandations, en menant une étude par questionnaire.

ÉTAT DES CONNAISSANCES SUR LA DM1

I. Présentation générale

La dystrophie myotonique de type 1 (DM1), myotonie de Steinert, ou encore maladie de Steinert est la myopathie la plus répandue chez l'adulte (15,16).

Il s'agit d'une affection neuromusculaire chronique et dégénérative rare, d'origine génétique et héréditaire, à transmission autosomique dominante. Cette myopathie appartient au groupe des dystrophies musculaires, un ensemble de pathologies musculaires héréditaires caractérisé par une amyotrophie et une faiblesse musculaire progressive.

La DM1 se caractérise cliniquement par une atteinte multisystémique et par une grande variabilité inter et intra-familiale concernant l'aspect clinique et l'âge de début. En effet, la DM1 est considérée comme l'une des maladies avec la plus grande variété phénotypique qui existe (14). La sévérité clinique et donc le pronostic sont variables, allant de la forme grave du nouveau-né (hypotonie généralisée, détresse respiratoire pouvant conduire au décès néonatal) à la forme tardive de l'adulte presque asymptomatique.

Dans la forme classique, elle associe à des degrés divers une atteinte musculaire (myotonie et déficit des muscles squelettiques distaux), respiratoire (insuffisance respiratoire chronique, SAHOS), cardiaque (troubles du rythme et de la conduction, mort subite), endocrinienne (hypogonadisme, diabète, dysthyroïdie), oculaire (cataracte), neurologique centrale (hypersomnie, troubles cognitifs), et une atteinte du chef particulière avec calvitie précoce (1,17).

Cette multiplicité et variabilité des symptômes peut rendre difficile le diagnostic et la gestion de la maladie. Chez l'adulte, le délai moyen entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic de certitude (génétique) est en moyenne de 7 ans (18).

Il n'existe pas actuellement de traitement curatif spécifique de la maladie ; les traitements proposés sont symptomatiques et à visée préventifs.

II. Épidémiologie

La DM1 est une maladie dite "rare" car elle touche moins d'une personne sur 2000 (19). C'est néanmoins la plus fréquente des dystrophies musculaires de l'adulte (1).

Sa prévalence mondiale est estimée à 12,5/100 000 habitants (20), mais elle varie selon les pays entre 0,5 et 18,1/100 000 (21). Elle est prédominante en Europe, en Amérique du Nord et au Japon (1), rare à Taïwan et en Afrique subsaharienne, sauf chez les descendants européens en Afrique du Sud (22–24).

Il existe une prévalence exceptionnelle de 158/100 000 dans la région de Saguenay-Lac-Saint-Jean au Québec ; les patients descendraient d'un même couple de Français immigré en 1657 (25,26). On note également une forte prévalence au Pays basque espagnol, en Navarre (36/100 000 (27)) et en Guipúzcoa (26,5/100 000 (28)), ainsi qu'en Iakoutie dans l'est de la Sibérie. Ces observations vont dans le sens d'un effet fondateur dans ces zones géographiques : ces populations sont issues d'un nombre relativement restreint d'individus provenant d'une population mère, conduisant à une perte de la diversité génétique. Deux facteurs auraient contribué à l'amplification de la maladie dans ces régions : un taux de fécondité particulièrement élevé et une faible migration de ses populations (26,29,30).

On estime que 5000 à 8000 personnes seraient atteintes en France (11).

III. Données historiques

Les premières descriptions de formes familiales de myotonie remontent à 1876 (Thomsen) et 1885 (Eulenburg).

En 1909, Hans Steinert (1875-1911), médecin interniste allemand, observe et rapporte une pathologie se distinguant nettement des syndromes myotoniques connus jusqu'alors, par la présence d'une atteinte plurisystémique associée à la myotonie.

Des observations similaires furent rapportées par la suite par les médecins anglais Batten et Curschmann, d'où le nom également de maladie de Curshmann-Steinert-Batten.

Plus tard, en 1941, l'origine primitivement musculaire de la maladie est confirmée par Denny-Brown et Nevin (11).

En 1983, le gène responsable de la maladie de Steinert est localisé par étude de liaison génétique sur le chromosome 19 (31).

En 1992, ce gène est identifié avec précision (gène *dystrophia myotonica protein kinase*, ou *DMPK*) et l'expansion pathologique de triplets de nucléotides CTG (cytosine-thymine-guanine) est mise en évidence par différentes équipes de chercheurs (32–36).

IV. Physiopathologie de la DM1

1. Anomalie génétique

L'anomalie moléculaire correspond à l'amplification d'une répétition de trinucleotides CTG située sur la région 3', transcrite mais non traduite (région non codante), du gène *DMPK*, localisé sur le bras long du chromosome 19, au locus q13.3 (32–36) (voir figure 1). Les sujets sains n'ont que 5 à 37 copies de ce triplet CTG, tandis que les sujets malades en ont plus de 50 (voir figure 2) (33). On parle « d'amplification des répétitions » ou « d'expansion de triplets ».

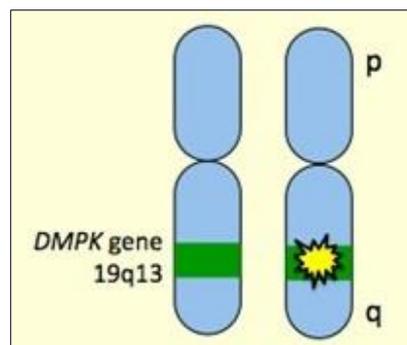


Figure 1 : Localisation du gène DMPK sur le chromosome 19 (d'après (37))

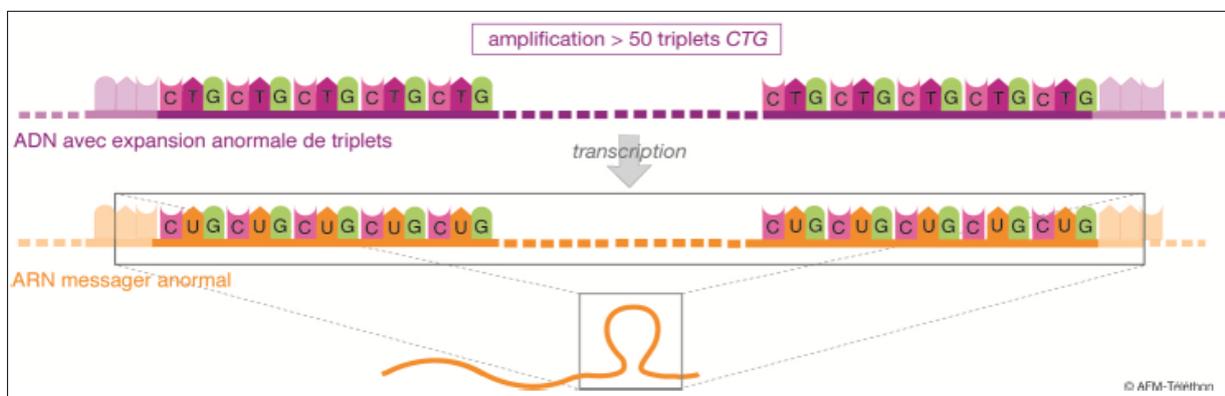


Figure 2 : Expansion de triplets CTG dans la DM1 (d'après (11))

Une corrélation a été établie entre la taille de l'expansion de triplets et la sévérité de la maladie (38–40). De façon générale, plus le nombre de répétition CTG est élevé, plus les manifestations de la maladie sont sévères et précoces (11). Ainsi, les individus ayant entre 50 et 100 répétitions CTG n'auront souvent au cours de leur vie que des cataractes sans autre manifestation musculaire ou systémique de la maladie. À l'opposé, les individus porteurs de 1500 répétitions et plus sont souvent atteints d'une forme plus sévère, soit congénitale ou infantile (41).

Toutefois, cette corrélation n'est pas absolue, et il existe une grande variabilité phénotypique pour des expansions de même taille, notamment entre 200 et 1000 répétitions. En effet, la taille de l'expansion est très variable d'un tissu à l'autre, et l'étude génétique moléculaire mesure uniquement celle des lymphocytes sanguins. De plus, la taille de cette expansion est possiblement amenée à évoluer au cours de la vie, et de manière très variable d'un individu à l'autre (41).

2. Fonctions de la protéine DMPK

Le gène *DMPK* est composé de quinze exons codant pour une protéine de pleine longueur de 692 acides aminés, appelée protéine DMPK (ou myotonine protéine kinase). Il existe, après épissage alternatif, sept isoformes connues de cette protéine, différant par leurs structures, leurs localisations intracellulaires et leurs spécificités de substrats (42).

La protéine DMPK fait partie de la super famille AGC des Sérine/Thréonine protéine kinase (43,44). Bien qu'ubiquitaire, la DMPK est plus fortement exprimée dans les cellules musculaires squelettiques, lisses et cardiaques (45–47). Elle a été localisée par immunocytochimie au niveau du réticulum sarcoplasmique des cellules musculaires squelettiques et des cardiomyocytes, ainsi que dans le réticulum endoplasmique des cellules épithéliales du cristallin (17).

Ses fonctions sont encore incomplètement comprises mais la DMPK a été décrite comme un facteur crucial lors de la myogenèse et dans la régulation de la contraction musculaire (48).

Elle intervient dans l'organisation phénotypique du muscle squelettique (49) et cardiaque (50,51), et est également nécessaire à la différenciation du myoblaste et au développement des myocytes embryonnaires (52–54).

La DMPK joue un rôle dans la contractilité des muscles squelettiques et cardiaques, en modulant la concentration intracellulaire en Ca^{2+} dans les myocytes (55,56), et par un effet sur l'amplitude du courant Na^{+} (57,58) et Cl^{-} (via phospholemman) dans ces derniers (59). Ces données suggèrent

que DMPK est impliquée dans la régulation des événements initiaux de couplage excitation-contraction des cellules musculaires, via un contrôle de l'homéostasie ionique.

D'autres implications de la protéine DMPK ont été rapportées par différentes études :

- elle participe à la conductivité cardiaque en interagissant avec la protéine phospholamdan, une protéine régulatrice de la pompe calcique des cellules du muscle strié cardiaque (60) ;
- elle interagit avec des protéines jouant un rôle dans l'intégrité de l'enveloppe nucléaire (Lamin A/C) et du cytosquelette (MYPT1 et SRF) (61–63) ;
- elle intervient dans le métabolisme du glucose et de l'insuline (64,65) ;
- elle participe à la physiologie cérébrale en intervenant notamment dans la plasticité synaptique (66) ;
- elle interviendrait dans la morphologie mitochondriale (67,68).

3. Transmission

La DM1 se transmet selon un mode autosomique dominant, elle touche donc les deux sexes. Si l'un des parents est porteur de l'anomalie génétique (de manière hétérozygote), il y a donc à chaque grossesse un risque de 50 % que l'enfant à naître soit touché par l'anomalie génétique. Les cas d'homozygotie sont exceptionnels et se rencontrent surtout dans des zones de forte endogamie (mariages consanguins) et dans des isolats génétiques (type Saguenay au Québec). L'évolution de la maladie est dans ce cas généralement plus sévère (11).

La DM1 est une maladie à expressivité variable mais néanmoins à pénétrance quasi complète, proche de 100 % à 50 ans, lorsque toutes les manifestations cliniques de la maladie sont considérées (41). La détermination de la pénétrance est rendue compliquée par l'expression phénotypique variable de la pathologie et le fait que les apparentés d'un sujet porteur de la mutation sont rarement tous explorés.

4. Explication possible de la variabilité clinique : les phénomènes d'expansion allélique et de mosaïcisme somatique

Lorsque le gène *DMPK* contient plus de 100 répétitions de triplets, il devient très instable, favorisant l'augmentation du nombre de ces répétitions CTG dans les cellules au cours du temps : c'est le phénomène d'expansion allélique. Plus le nombre de répétitions CTG est élevé et plus l'instabilité est importante (69).

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de ce phénomène d'expansion allélique sont encore peu connus, mais il semblerait que la modulation de l'instabilité génétique revienne à des protéines intervenant dans la réplication de l'ADN, la réparation des mésappariements, la transcription, et la recombinaison (70). Le mécanisme majeur serait un défaut de réplication de l'ADN : les segments CTG expansés ont tendance à former des structures anormales en tiges-boucles, et le nouveau brin d'ADN synthétisé contenant ces structures anormales sera allongé, expansion qui se manifesterait au prochain cycle de réplication (40). Au sein des cellules post-mitotiques (cœur, neurones, muscles...), l'expansion allélique résulterait d'une réparation de l'ADN aberrante (71).

De plus, la taille de l'expansion varie également d'un tissu à l'autre, mais aussi au sein des cellules d'un même tissu : c'est le mosaïcisme somatique (72). Ainsi, les expansions ont une taille 2 à 13 fois plus importante dans les fibres musculaires squelettiques que dans les lymphocytes (73). Cette instabilité, se développant entre la 13^{ème} et 16^{ème} semaine de gestation, suggère que le mosaïcisme somatique est influencé par les gènes associés au développement (74).

Par contre, l'expansion progressive de la taille de la répétition et du mosaïcisme somatique au cours de la vie adulte reste débattue (75).

Ces phénomènes génétiques contribuent très probablement à la nature progressive des symptômes de la DM1, ainsi qu'à leur variabilité selon les tissus concernés (75).

5. Phénomène d'anticipation

Chez les sujets sains (≤ 37 CTG), le nombre de triplets CTG est relativement stable lors de la transmission à la descendance (17).

Une des caractéristiques de la transmission de la DM1 réside dans une instabilité intergénérationnelle appelée phénomène d'anticipation (76–78). Lors de la transmission d'une

génération à une autre, le nombre de triplets de nucléotides CTG augmente. Cela se traduit par un début plus précoce des symptômes et par une gravité plus importante de la maladie à la génération suivante. Il existe ainsi des formes se révélant chez l'adulte, qui apparaissent chez l'enfant à la génération d'après, aboutissant parfois à des formes très sévères qui débute dès la naissance (forme congénitale) (11). Ce phénomène d'anticipation s'explique notamment par des anomalies de réplication de l'ADN dans les cellules germinales lors de la gamétogenèse (11).

En moyenne, l'expansion de trinuécléotides augmente de plus de 200 répétitions lorsqu'elle est transmise d'une génération à l'autre (79,80). Cependant, cette amplification varie selon la taille initiale des répétitions et selon le sexe du parent transmetteur (77,78).

Les expansions de 50 à 80 CTG peuvent être transmises sur plusieurs générations sans modifications majeures ; cependant les allèles de cette taille ont une instabilité plus grande lorsque le parent transmetteur est un homme (81).

Au delà de 80 CTG, la transmission maternelle est généralement associée à une augmentation du nombre de répétitions CTG plus importante, pouvant même atteindre la plage de la DM1 congénitale (82,83). Ceci pourrait être expliqué par une sélection négative lors de la spermatogenèse, qui éliminerait chez l'homme les gamètes porteurs de grandes expansions (84). Le risque d'avoir un enfant atteint de DM1 congénitale est d'autant plus grand que l'expansion maternelle est importante, en particulier au-dessus de 300 CTG, mais cette possibilité existe chaque fois qu'une femme transmet la mutation à sa descendance, même lorsque son expansion est peu importante et qu'elle est peu symptomatique.

6. Phénomène de contraction

Il a été observé de manière anecdotique un phénomène de contraction, à savoir une diminution du nombre de répétitions CTG lors de la transmission à la descendance. Ce phénomène s'explique par des modifications de la structure secondaire de l'ADN à l'origine d'anomalies conformationnelles, permettant un glissement de l'ADN polymérase sans réplication de ces segments expansés sur le brin matrice, ce qui entraîne une rétraction du nombre de triplets (85). Ce phénomène se produit plus fréquemment lorsque l'émetteur est un homme avec de grandes expansions, supérieures à 500 CTG (16).

7. Conséquences de la mutation

Différents mécanismes moléculaires sont intriqués pour expliquer l'atteinte multisystémique :

a. Perte de fonction de la protéine DMPK

Bien que des taux réduits de protéine DMPK dans les différents tissus de patients atteints de DM1 soient bien décrits (86–89), le rôle spécifique de la DMPK dans la pathogenèse de la maladie n'est pas complètement élucidé (48).

La transcription du gène muté n'est pas affectée significativement (taux de transcrits primaires inchangé). En effet, les transcrits contenant le trinuécléotide expansé sont abondants dans les noyaux cellulaires, et sont épissés et polyadénylés normalement (90).

Cependant, c'est la quantité d'ARNm mature qui est réduite de manière significative. En effet, les transcrits primaires mutants, trop longs, et subissant des modifications conformationnelles au niveau des répétitions CUG par la formation de structures en épingle à cheveux (dues aux interactions GC/CG), ont tendance à se lier à la matrice nucléaire et à des protéines du noyau. Ces derniers restent séquestrés et s'accumulent dans le noyau sous forme d'agrégats ribonucléoprotéiques stables, nommés foci, et ne peuvent donc, ni bénéficier d'une purification biochimique efficace (épissage entre autres), ni rejoindre le cytoplasme cellulaire afin d'être traduits en protéine DMPK (90,91). On trouve surtout ces agrégats d'ARN dans les muscles, le cœur et le cerveau.

La maladie n'affecte pas de manière significative la transcription de l'allèle normale, et bien que le taux de transcrits normaux soit plus important que le taux de transcrits mutants, on constate tout de même une réduction d'environ 50 % de l'ARNm mature de DMPK dans le cytoplasme des cellules atteintes. Ceci est à l'origine d'une réduction parallèle d'environ 50 % du taux de protéine DMPK dans ces cellules (voir figure 3), ce qui est en dessous du seuil de fonctionnalité de cette protéine (90). Ce phénomène, nommé haplo-insuffisance, désigne le fait que la protéine issue de l'allèle sain du gène, bien qu'active, ne suffit pas à compenser la perte de fonction du produit de l'allèle muté.

b. Modification de l'épissage d'autres ARN

Mais l'haplo-insuffisance ne suffit pas à expliquer l'atteinte multisystémique de la DM1.

Au sein des noyaux cellulaires, des protéines dites "régulatrices" modulent la synthèse des protéines en agissant au niveau des gènes ou des ARN. Ces protéines régulent l'expression des gènes (69).

- La présence des transcrits DMPK mutés porteurs de grandes amplifications CUG (cytosine-uridine-guanine) modifie la répartition des protéines régulatrices **MBNL** (Muscleblind-Like protéines), une famille de protéines d'épissage ayant la capacité de se fixer à ces triplets CUG. Ces dernières se retrouvent séquestrées dans les foci, ce qui modifie leur distribution normale dans le nucléoplasme, et aboutit donc à une perte de fonction de ces protéines (92–94).
- D'autre part, l'activité de la protéine régulatrice **CUG-BP1** (CUG-Binding Protein), une autre protéine d'épissage capable de se lier aux CUG, s'en trouve également modifiée. Cette protéine devient hyper-activée du fait d'un signal causant sa phosphorylation et sa stabilisation (95–97). Sa surexpression empêcherait notamment la différenciation des myoblastes en fibres musculaires (69).

Les transcrits DMPK mutants exercent donc un effet toxique sur la maturation d'ARN pré-messagers de gènes voisins, via une dysrégulation de l'épissage alternatif par interactions avec des protéines régulatrices d'épissage (90). Ceci aboutit à la perte de fonction de plusieurs gènes voisins constituant un syndrome de « gènes contigus », correspondant à un phénotype clinique causé par une microdélétion ou une microduplication d'ADN qui altère le fonctionnement de plusieurs gènes situés à proximité les uns des autres (voir figure 3) (98).

Ainsi, différentes atteintes de la maladie de Steinert pourraient être expliquées par la production perturbée de certaines protéines par ce mécanisme :

- *Atteinte musculaire*

- le CLCN1 (ou CCL1), un canal chlore spécifique du muscle, dont la perte entraîne une hyperexcitabilité membranaire pouvant expliquer la myotonie (99) ;
- le récepteur de la ryanodine 1 (RYR1) (100), l'ATPase Ca²⁺ du réticulum sarco/endoplasmique (ATP2A1) (100), et le canal calcique musculaire Ca V 1.1 (CACNA1S) (101) dont l'atteinte peut contribuer à la faiblesse des muscles squelettiques observée dans la DM1 ;
- l'amphiphysine 2 ou BIN1, une protéine nécessaire au développement de la structure membranaire des cellules musculaires squelettiques via la biogenèse des tubules T (102) ;
- la dystrophine ou DMD, une protéine de structure consolidant la membrane des fibres musculaires, dont la forme embryonnaire persiste anormalement dans la DM1, contribuant au processus dystrophique progressif (103).

- *Atteinte cardiaque*

- la troponine T cardiaque régulant la contraction du cœur (104) ;
- un canal sodium cardiaque (*SCN5A*) dont l'expression de l'isoforme fœtal à excitabilité réduite pourrait jouer un rôle dans l'apparition de troubles du rythme et de la conduction cardiaque (105).

- *Atteinte du SNC*

- la protéine tau, qui stabilise le cytosquelette des neurones du système nerveux central et dont l'atteinte provoque une dégénérescence neurofibrillaire, caractérisée par l'agrégation d'isoformes de Tau hyper- et anormalement phosphorylées (106,107) ;
- le transporteur du glutamate GLT1 dont la régulation négative dans les astrocytes DM1 augmente la neurotoxicité du glutamate et est préjudiciable aux neurones (108).

- *Atteinte endocrinienne*

- le récepteur de l'insuline, dont l'expression prédominante de l'isoforme non musculaire de signalisation inférieure entraîne une insulino-résistance (109).

c. Implication des gènes adjacents à DMPK

Le fragment expansé du gène *DMPK* agit également sur l'expression de certains gènes à proximité via une régulation épigénétique négative.

En effet, l'expansion de triplet engendre des modifications de la conformation du gène *DMPK* dans l'espace, à l'origine d'une hyperméthylation et d'une condensation de la chromatine attenante devenant de l'hétérochromatine, dans laquelle les gènes, moins accessibles aux facteurs de transcription, voient leur expression diminuée (110,111).

Ainsi, l'expression des gènes *DMWD* et *SIX5*, situés respectivement en amont et en aval de *DMPK*, est altérée par ce mécanisme (111). La fonction du gène *DMWD* est encore mal connue, mais ses produits protéiques sont plus abondants dans les testicules et le cerveau, ce qui pourrait contribuer à l'infertilité masculine et aux atteintes du SNC décrites chez les patients DM1 (112,113). Quant au gène *SIX5*, il intervient également dans la fonction reproductive mâle (114), mais aussi dans le développement oculaire (115) ; son inhibition pourrait participer aux atteintes testiculaires et ophtalmiques observées chez les sujets DM1.

Ce phénomène conforte l'idée que la DM1 est un syndrome de «gènes contigus» (voir figure 3) (98).

La figure ci-après (figure 3) reprend de manière schématique les différents mécanismes moléculaires physiopathologiques de la DM1 actuellement reconnus.

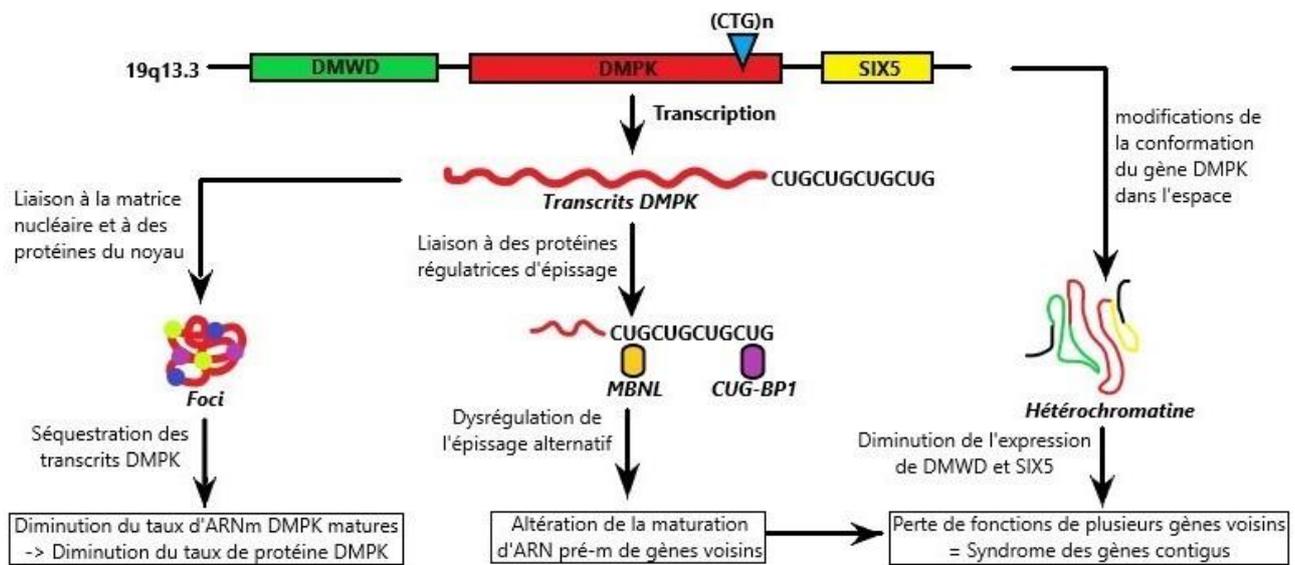


Figure 3 : Les mécanismes moléculaires physiopathogènes sous-jacents à la DM1

V. Description clinique

1. Classification

La DM1 est caractérisée par une très grande variabilité phénotypique. En effet, les premiers symptômes peuvent apparaître sur un continuum entre la naissance et la fin de l'âge adulte, et les patients présentent des symptômes très variables dans l'importance et la nature des systèmes d'organes affectés.

L'hétérogénéité clinique extrême de la maladie complexifie le suivi, la prise en charge thérapeutique, ainsi que la conception d'essais cliniques, ce qui a conduit à une classification de la maladie en quatre formes clinique distinctes selon l'âge de début et le nombre de répétition CTG (78,116). La gravité clinique et la précocité des symptômes sont globalement corrélées au nombre de triplets existants. Cependant, cette classification n'est pas consensuelle car il n'y a pas de distinction nette entre ces formes.

Les sujets possédant un nombre de répétition CTG compris entre 38 et 49 sont dits prémutés ; ils sont totalement asymptomatique mais risquent de transmettre à leur descendance un plus grand nombre de triplets, pouvant atteindre la plage de la mutation.

A partir de 50 répétitions, on considère que l'allèle est mutée et que la personne est atteinte de la maladie, avec une sévérité corrélée au nombre de triplets.

Les quatre phénotypes cliniques décrits sont (voir tableau 1) :

- **La forme tardive** : les patients possédant un nombre de triplets compris entre 50 et 100 présentent une forme bénigne de la maladie et de révélation tardive. Elle se manifeste après l'âge de 40 ans par une cataracte, une calvitie et une atteinte musculaire minimale voire absente (117). Une atteinte cardiaque est néanmoins possible, justifiant un suivi régulier.

- **La forme adulte classique** : les patients possédant un nombre de triplets compris entre 100 et 1000 présentent la forme commune de la maladie. Elle débute entre 20 et 40 ans, et associe une atteinte musculaire (faiblesse musculaire et myotonie) à des atteintes multisystémiques variées. C'est la forme la plus fréquente de DM1 (1). L'évolution de la maladie est généralement lentement progressive et se fait à vitesse constante chez un même sujet.

Il est cependant difficile de définir le pronostic de la forme classique car son évolution est variable d'un individu à l'autre : la maladie est parfois bien tolérée sur le long terme, mais parfois responsable après 15 à 20 ans d'évolution d'une impotence fonctionnelle grave, avec une perte de la marche et un certain degré d'atteinte intellectuelle (118).

- **La forme infantile** : les patients possédant un nombre de triplets compris entre 1000 et 1500, présentent une forme débutant dans l'enfance ou l'adolescence ; le développement de l'enfant est normal pendant les premières années de vie. Cette forme est caractérisée par des atteintes cognitivo-comportementales notamment de type TDAH (trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité), à l'origine de difficultés scolaires et de troubles du langage (119). On peut retrouver également une atteinte musculaire au niveau du visage, du cou, et en distalité des membres (120). Les pathologies cardiaques sont rares et apparaissent généralement après la deuxième décennie de vie. Récemment, une équipe française a proposé de scinder cette forme en 2 phénotypes distincts : infantile (apparition avant 10 ans) et juvénile (apparition entre 11 et 20 ans) (121).

- **La forme congénitale** : avec un nombre de triplets supérieur à 1500, il s'agit de la forme la plus sévère de la maladie mais aussi la moins fréquente. La mortalité néonatale est comprise entre 20 et 40% (122,123). Cette forme a la particularité d'être de transmission presque exclusivement maternelle.

Elle se manifeste dès la période intra-utérine par un polyhydramnios et par une diminution des mouvements fœtaux. À la naissance, on constate une hypotonie généralisée avec une faiblesse et une pauvreté des mouvements, une détresse respiratoire fréquente, des troubles de la succion et de la déglutition, un faciès caractéristique avec une parésie faciale et une lèvre supérieure en forme de V inversé, ainsi que des déformations articulaires notamment sous forme de pied bot ou de varus

équien. Les atteintes cardiaques ne sont pas fréquentes à cet âge, et il n'y a pas de myotonie jusqu'à l'adolescence.

Les enfants qui survivent au sixième mois de vie voient leurs capacités musculaires et respiratoires s'améliorer, même si leur développement psychomoteur est souvent retardé (1,120). La marche est acquise en général autour de 3-4 ans. Néanmoins, dans les premières années on constate souvent un déficit cognitif pouvant être profond, à l'origine de difficultés d'apprentissage et d'intégration sociale (124). L'évolution se fait habituellement vers la forme de l'adulte sur le plan musculaire, souvent associée à des difficultés cognitives.

Tableau 1 : Représentation schématique des différentes formes cliniques de la DM1

Phénotype de DM1	Nombre de triplets CTG	Age de début	Clinique
<i>Pré-mutation</i>	38-49		Asymptomatique
<i>Forme tardive</i>	50-100	> 40 ans	Calvitie, cataracte
<i>Forme adulte classique</i>	100-1000	20-40 ans	Faiblesse musculaire, myotonie, atteinte multisystémique
<i>Forme infantile</i>	1000-1500	Enfance & adolescence	Atteinte cognitivo-comportementale, atteinte musculaire de la face et distale des membres
<i>Forme congénitale</i>	> 1500	Naissance	Hypotonie, détresse respiratoire, retard psychomoteur, déficit cognitif

2. Atteintes cliniques

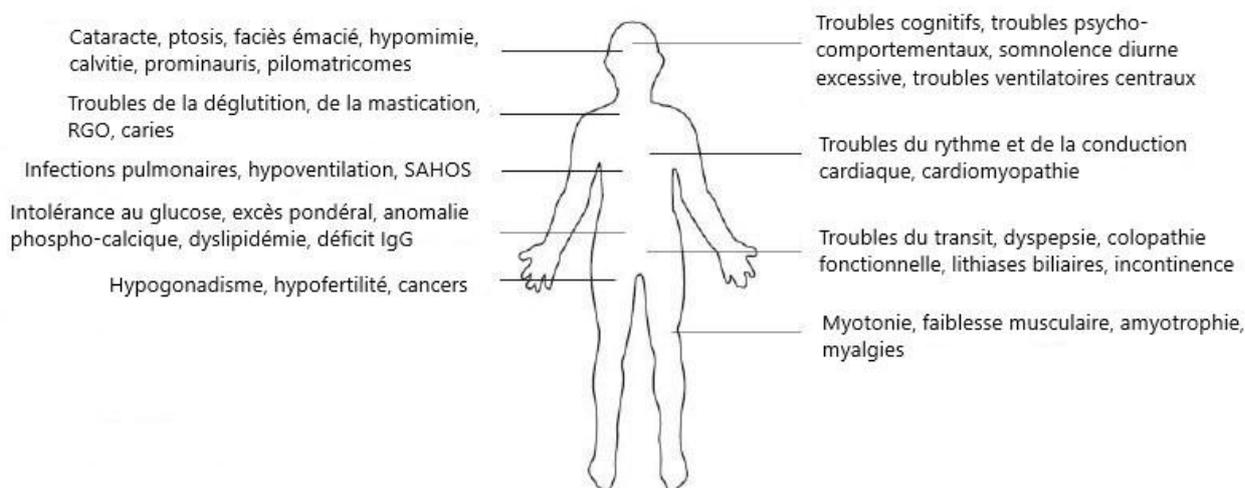


Figure 4 : Atteintes cliniques multisystémiques dans la DM1

La DM1 est une maladie multisystémique caractérisée par des atteintes des systèmes musculaire, respiratoire, cardiaque, digestif, endocrinien, oculaire et nerveux central (voir figure 4) (1).

Il existerait des différences entre les deux sexes concernant les manifestations cliniques et le retentissement psycho-social de la maladie. Les hommes DM1 présenteraient plus fréquemment une atteinte musculaire sévère avec une myotonie marquée, une atteinte cardiaque et respiratoire conduisant à un taux de mortalité plus élevé, un déficit cognitif, un niveau d'éducation plus bas, et un isolement social. Chez les femmes DM1 ont été constatés plus fréquemment une cataracte, une fatigue sévère, une dysphagie, des troubles digestifs, une incontinence, une dysfonction thyroïdienne, et une obésité (125,126).

Bien que les atteintes cardiaques, respiratoires, et de la déglutition affectent l'espérance de vie, ce sont souvent la faiblesse musculaire, les troubles de l'équilibre, la somnolence diurne excessive, la fatigue, les manifestations gastro-intestinales et cognitivo-comportementales, qui impactent le plus la qualité de vie des patients (127,128).

Concernant la forme classique, les symptômes deviennent en général évidents à mi-vie, mais les premiers signes peuvent être décelables bien plus précocement (1).

L'espérance de vie médiane des patients DM1 est réduite autour de 60 ans, et seulement 12 % des personnes vivent plus de 65 ans.

Les principales causes de décès sont : une défaillance respiratoire dans 53 % des cas ; une mort subite dans 28 % des cas, majoritairement d'origine cardiaque mais aussi par évènement thromboembolique artériel ou veineux.

Les facteurs prédictifs de décès sont l'âge avancé, l'aggravation de l'atteinte musculaire, un grand nombre de triplets, une atteinte précoce, une atteinte cardiaque clinique et/ou à l'électrocardiogramme (ECG) (129–131).

a. Atteinte musculaire

L'atteinte musculaire est la principale caractéristique de la DM1. Elle consiste en une faiblesse et une atrophie musculaire d'aggravation progressive, et la présence d'une myotonie.

- ***Myotonie***

L'atteinte musculaire de la DM1 est donc caractérisée par une myotonie, définie par une relaxation musculaire anormalement retardée après contraction volontaire ou provoquée, et affectant aussi bien les muscles striés squelettiques que les muscles lisses (1). Ce signe est particulièrement évocateur et caractéristique de la DM1, mais néanmoins non spécifique. La myotonie affecte la quasi-totalité des personnes présentant un phénotype tardif ou adulte de la DM1 (1). Elle est indolore, mais souvent ressentie par les patients comme une raideur désagréable. Elle se majore avec le froid et le repos, diminue à la chaleur et à la répétition du mouvement, et disparaît complètement lors du sommeil ou d'une anesthésie. Elle peut être observée par la percussion de l'éminence thénar.

Dans la forme classique, son apparition est insidieuse à l'adolescence, et son intensité varie selon les patients. La myotonie affecte principalement les muscles des mains et des avant-bras, mais peut également toucher la face, la langue, les muscles masticateurs et pharyngés, provoquant des troubles de la déglutition et de l'élocution. Plus rarement, elle peut intéresser les bras, les muscles distaux des membres inférieurs, le diaphragme, les muscles abdominaux, et les muscles oculomoteurs. Lorsqu'elle est généralisée, elle donne une impression de raideur musculaire diffuse.

Au fur et à mesure de l'évolution de la maladie et de la progression de l'amyotrophie, la myotonie s'atténue.

- ***Dystrophie musculaire***

S'y associe une dystrophie musculaire, responsable d'une atrophie, d'une faiblesse, et d'une fatigabilité musculaire d'aggravation progressive, accompagnées parfois de myalgies ou de crampes (132). Les dystrophies musculaires sont des formes particulières de myopathie, dans lesquelles l'observation anatomopathologique montre à la fois des cellules musculaires en dégénérescence, et des cellules jeunes témoignant d'une régénération. Ce processus de dégénérescence/régénération musculaire est caractéristique des dystrophies musculaires (11).

Tous les muscles peuvent être touchés y compris les muscles lisses, à l'exception des ceintures scapulaire et pelvienne, des fessiers, des pectoraux, des spinaux et des triceps suraux. La faiblesse musculaire dans la DM1 est de prédominance distale (133,134), ce qui la distingue du classique

déficit des ceintures et des autres dystrophies musculaires. Son évolution, lentement progressive, est estimée à 1 à 3 % par an (135).

Plusieurs échelles sont utilisées pour quantifier la faiblesse musculaire, mais ne sont pas spécifiques à la DM1 : La *Muscular Impairment Rating Scale* (MIRS) (136), la mesure de la fonction motrice (MFM), l'échelle de la *Medical Research Council* (MRC), l'utilisation d'un dynamomètre dans la griffe manuelle, des tests fonctionnels (test de marche de 6 min (6MWT), marche/course sur 10m (10mWT et 10mW/RT), Test assis-debout 30 secondes (30SSS), Nine Hole Peg Test (NHPT) (137)...

- Les premiers muscles touchés sont ceux du visage, de la mâchoire, de la sphère oro-pharyngo-laryngée, et du cou (1), à l'origine d'une dysmorphie faciale, de troubles de la mastication et de la déglutition, d'une voie nasale, de troubles de l'élocution (138,139), d'une faiblesse de la flexion cervicale par atteinte des sterno-cléido-mastoïdiens, et d'un syndrome de la tête tombante par atteinte des extenseurs du cou (1).

- Concernant les membres, l'atteinte est bilatérale et consiste en une faiblesse progressive des muscles distaux vers les muscles proximaux (voir figure 5). En général, les fléchisseurs sont plus atteints que les extenseurs.

- Aux membres supérieurs, l'amyotrophie des extenseurs du poignet, des longs fléchisseurs, et des extenseurs des doigts est précoce. Elle touche ensuite les muscles intrinsèques de la main et le muscle long supinateur (134). La faiblesse des muscles de la main conduit souvent à une préhension caractérisée par l'absence de flexion des articulations interphalangiennes (140). Néanmoins, les symptômes précoces des mains résultent plus souvent de la myotonie que de la dystrophie musculaire.
- Aux membres inférieurs, l'amyotrophie prédomine sur les segments distaux, plus sélectivement sur les muscles fibulaires. L'atteinte des dorsiflexeurs de la cheville est précoce, parallèle à celle des muscles de la main, et entraîne un steppage (134,140,141). L'atteinte du quadriceps est habituelle et significative (141). Cette atteinte des membres inférieurs est associée à un risque de chutes et de fractures significativement plus important chez les sujets DM1 que dans la population générale (142).

Au fur et à mesure de la progression de la maladie, la faiblesse musculaire des membres se généralise ; une atteinte proximale importante est généralement une caractéristique tardive de la pathologie (voir figure 5).

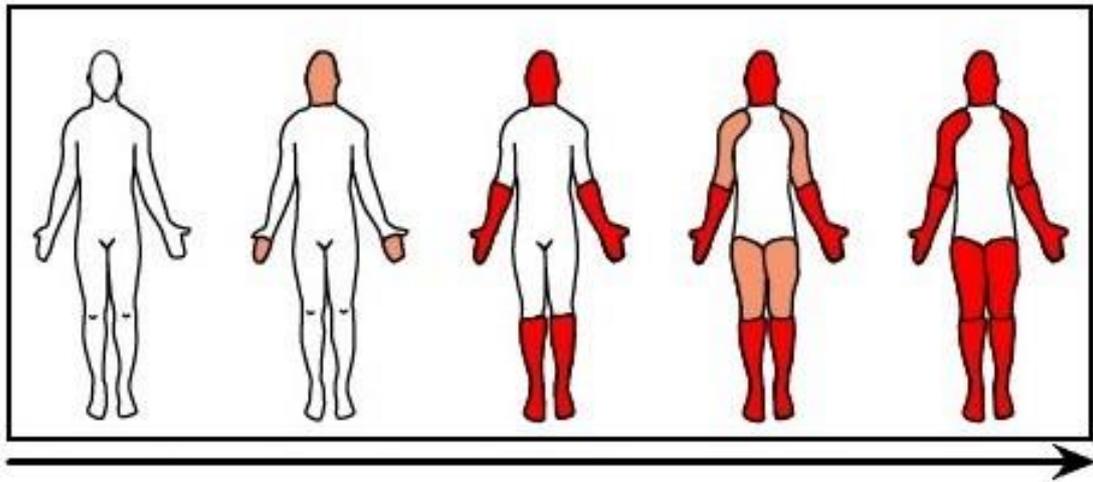


Figure 5 : Progression de la dystrophie musculaire dans la DM1 (d'après (143))

- Autres atteintes musculaires : la faiblesse des muscles de la paroi abdominale peut être responsable de hernies ombilicales ou inguinales, voire d'une éventration. Les muscles du dos, notamment les érecteurs du rachis, peuvent également être touchés, aboutissant à une camptocormie. L'atteinte du diaphragme et des muscles respiratoires accessoires est à l'origine de difficultés respiratoires.

Enfin, on retrouve très fréquemment des douleurs musculaires, pouvant concerner jusqu'à 90 % des malades (144).

La DM1 altère progressivement les performances des patients dans la réalisation des activités de la vie quotidienne, en particulier celles nécessitant un haut degré de force musculaire, de stabilité, et de coordination. Cependant, à travers l'évolution de la maladie, il semblerait qu'une majorité de malades conservent la capacité d'effectuer indépendamment les activités les plus élémentaires et instrumentales de la vie quotidienne (145).

b. Dysmorphie faciale

L'atteinte des muscles faciaux et des anomalies osseuses du crâne sont à l'origine d'une dysmorphie faciale particulière, évoquant à elle seule le diagnostic. Le faciès typique des personnes ayant le phénotype adulte de DM1 est allongé, émacié, hypomimique, avec un ptosis, une occlusion palpébrale difficile, des troubles oculomoteurs discrets (146), une bouche ouverte et un palais ogival, une calvitie de type androgénique chez les patients masculins, un prominauris (grandes oreilles décollées), et une tendance au rétrognathisme (118) (voir Figure 6).

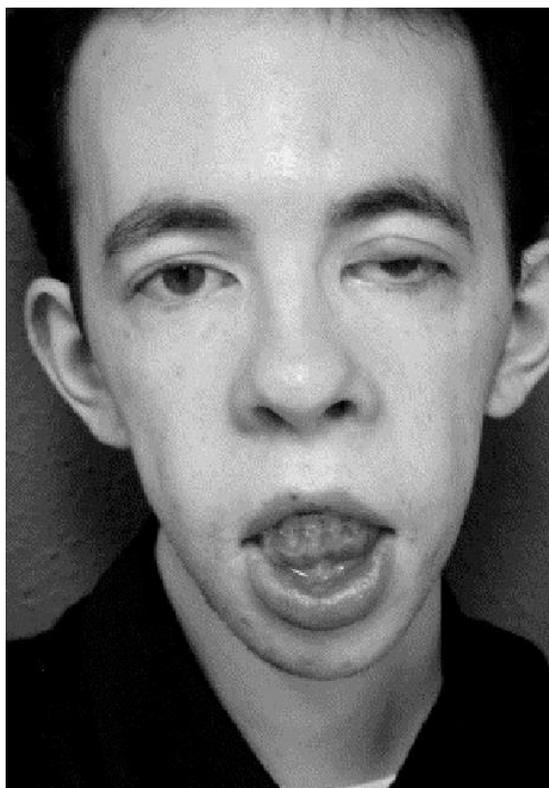


Figure 6 : Faciès caractéristique de la DM1 (d'après (147))

c. Atteinte cardiaque

L'atteinte du système cardio-vasculaire est fréquente et conditionne le pronostic vital. On estime que 75 à 80 % des patients DM1 présentent une atteinte cardiaque avec un spectre clinique variable, allant d'altérations électrocardiographiques légères, à des arythmies graves pouvant entraîner une mort subite (148–150). En fait, jusqu'à un tiers des décès chez ces patients sont d'origine cardio-vasculaire, constituant la deuxième cause de décès dans la DM1 (151,152).

La base physiopathologique de ces troubles semble résider dans une infiltration fibro-adipeuse des tissus cardiaques, préférentiellement au niveau du système de conduction, mais aussi au niveau du myocarde (153–155).

La détérioration du système cardiaque est généralement lentement progressive, mais demeure imprévisible (155). En effet, il n'y a pas de corrélation entre l'évolution de l'altération musculaire et celle de l'atteinte cardiaque. De plus, bien qu'il existe des données contradictoires, il n'a pas été possible de démontrer clairement une corrélation entre le nombre de répétitions CTG ou le degré de l'atteinte musculaire, et la sévérité de l'atteinte cardiaque (154,156). Une arythmie cardiaque peut même être la première manifestation de la maladie, pouvant précéder l'apparition des symptômes neuromusculaires de 3 à 4 années (157).

Pour ces raisons, et étant donné que le risque d'atteinte cardiaque est important dès l'enfance, il est essentiel de détecter ces complications à un stade précoce par un suivi cardiologique régulier sur le long terme, y compris chez les patients présentant une atteinte musculaire minimale (158).

Une méta-analyse en 2012 rapportait que les troubles de la conduction et les troubles du rythme cardiaque les plus courants chez les patients DM1 étaient par ordre décroissant de fréquence : les blocs auriculo-ventriculaires (BAV) du 1^{er} degré (28,2 %), l'allongement du QT (22 %), l'élargissement du complexe QRS (19,9 %), l'extrasystolie ventriculaire (14,6 %), le bloc de branche gauche (5,7 %), la fibrillation/flutter auriculaire (5 %), le bloc de branche droit (4,4 %), et la tachycardie ventriculaire non soutenue (4,1 %) (154).

L'atteinte du système cardio-vasculaire dans la DM1 se manifeste surtout par des troubles conductifs et rythmiques, mais aussi par une cardiomyopathie et une dysrégulation de la pression artérielle (148,150) :

- **Troubles conductifs :**

Toute partie du système de conduction cardiaque peut être affectée, mais l'atteinte est préférentielle sur le système de His-Purkinje. Les troubles conductifs concernent entre 30 et 75 % des patients selon les études (159), et s'aggravent progressivement dans le temps (155). Des troubles conductifs mineurs sont souvent observés au cours des premiers stades de la DM1. Les anomalies de conduction les plus couramment observées sont les suivantes : BAV du 1^{er} degré, hémibloc antérieur gauche, bloc de branche gauche ou droit, et allongement de l'intervalle QT (160). Dans des formes plus évoluées, on peut également observer des BAV du 2^e et du 3^e degré. Le risque principal d'un trouble de conduction de haut degré est la mort subite, et peut faire discuter un appareillage par pacemaker en cas de trouble menaçant.

- **Troubles du rythme :**

On retrouve des arythmies de type fibrillation ou flutter auriculaire (5 à 25 % des patients DM1 selon les études (154,155,161)), extrasystoles ventriculaires, tachycardie ou fibrillation ventriculaire, pouvant être à l'origine de palpitations, d'accidents vasculaires cérébraux, de syncope, voire de mort subite (159,162).

- **Cardiomyopathie :**

Elle est plus rare, concerne entre 7 et 20 % des patients. On peut retrouver une hypertrophie ventriculaire gauche, une dilatation ventriculaire gauche, et un dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche, pouvant conduire à une insuffisance cardiaque (154,163–165). Cependant, les symptômes d'insuffisance cardiaque sont peu fréquents chez les patients DM1 en raison de leur faible niveau d'activité. Il a également été décrit récemment une réduction de la masse myocardique, ainsi qu'une prévalence élevée de non-compactage du ventricule gauche, de fibrose myocardique, de prolapsus de la valve mitrale, et de dysfonctionnement ventriculaire droit (166). Enfin, il faut considérer l'existence de troubles de la relaxation du myocarde de manière analogue à la myotonie du muscle squelettique, qui peut se manifester par une dysfonction diastolique ventriculaire (155). L'insuffisance cardiaque dans la DM1 est longtemps asymptomatique mais augmente le risque de mort subite (167).

- **Dysrégulation de la pression artérielle :**

On retrouve le plus souvent une hypotension artérielle. Par rapport à la population générale, la pression artérielle systolique des sujets DM1 est moindre de 20 à 30 mmHg, et la pression artérielle diastolique de 10 mmHg en moyenne. Cette hypotension est due notamment à un tonus musculaire réduit au sein des parois vasculaires artérielles, et à une réduction du débit cardiaque pouvant survenir en présence d'une bradycardie (168,169).

- **Coronaropathie :**

Une atteinte coronarienne peut se développer chez les patients DM1 en raison d'un sur-risque de syndrome métabolique. Le risque accru de diabète, ainsi que les capacités physiques réduites chez ces patients, peuvent limiter les capacités de détection d'une maladie coronarienne car les symptômes d'effort peuvent être amoindris. Dans ces conditions, l'échographie de stress et/ou la coronarographie peuvent être utilisées (170).

- **Risque embolique :**

Il existe un risque accru d'événements emboliques artériels et d'accident vasculaire cérébral chez les patients DM1, en lien avec l'augmentation de l'incidence de la fibrillation et du flutter auriculaire (162).

Le risque de maladie thromboembolique veineuse serait également plus important chez les sujets DM1, ce risque augmentant avec l'avancé en âge (171).

- **Mort subite :**

Le risque de mort subite chez les patients atteints de DM1 est important, et est estimé à 0,56 % par an (154). Elle peut survenir à l'occasion d'une bradyarythmie provoquant une fibrillation ventriculaire ou une asystolie. Selon une étude 2008, les facteurs prédictifs de la mort subite sont les antécédents de tachyarythmie auriculaire, les BAV du 2^e ou du 3^e degré, un PR \geq 240 ms, ou un QRS \geq 120 ms (152). Une autre étude de 2009 a montré qu'un intervalle PR > 200 ms et un intervalle QT corrigé > 459 ms étaient liés à un risque de mort subite (172). Ce risque peut être apprécié précocement par la mesure invasive de l'intervalle His-Ventriculaire (HV) ; lorsque celui-ci est \geq 70 ms, il existe alors un risque important de BAV complet, ce qui nécessite l'implantation prophylactique d'un pacemaker (164,173,174). Cependant, la pose d'un stimulateur cardiaque ne permet pas d'éviter toutes les causes de morts subites d'origine cardiaque, et un défibrillateur automatique implantable peut être proposé du fait de la fréquence de tachyarythmie ventriculaire, et de dissociation électromécanique (164,174,175).

d. Atteinte respiratoire

Les manifestations respiratoire de la DM1 sont la conséquence d'une part, d'une atteinte dystrophique et myotonique des muscles respiratoires notamment le diaphragme, les abdominaux, les intercostaux, et d'autre part, d'une atteinte des centres respiratoires au niveau du système nerveux central (SNC) (176,177). Une neuropathie phrénique pourrait également contribuer au dysfonctionnement du diaphragme (178).

L'atteinte respiratoire dans la DM1 est fréquente ; plus de la moitié des patients se plaignent de dyspnée, et près d'un tiers d'entre eux présentent des infections respiratoires récurrentes (12,128,179). L'atteinte respiratoire constitue la principale cause de morbidité et de mortalité chez les patients DM1 : elle peut expliquer 51 à 75% des décès, principalement des suites d'une infection ou d'une insuffisance respiratoire chronique (130,131,180). C'est également l'un des facteurs qui influence le plus la détérioration de la qualité de la vie (15).

Il existerait une certaine corrélation entre la taille de l'expansion CTG et l'intensité de l'atteinte respiratoire (181,182). De plus, il y aurait également un lien entre la sévérité de l'atteinte musculaire et celle de l'atteinte respiratoire ; en effet, dès qu'une faiblesse musculaire proximale est apparente, la capacité des muscles respiratoires diminue considérablement (183). Le sexe masculin et l'obésité sont associés à un plus grand risque d'insuffisance respiratoire (125,184).

En général, l'altération de la fonction respiratoire est progressive et insidieuse ; elle se manifeste et est souvent diagnostiquée tardivement entre 50 et 60 ans (185). Néanmoins, une insuffisance respiratoire aiguë peut apparaître à la suite d'une infection pulmonaire, d'une anesthésie, ou de la prise de certains médicaments comme les opioïdes ou les sédatifs (186).

L'atteinte respiratoire de la DM1 peut se manifester par :

- **des infections broncho-pulmonaires à répétition.** En effet, l'association d'une capacité de toux réduite (due à l'atteinte des muscles expiratoires) à des troubles de la déglutition (consécutive à l'atteinte oropharyngée et œsophagienne), favorise l'encombrement broncho-pulmonaire et les inhalations (187). C'est la première cause de mortalité dans la DM1, représentant environ 30% des décès (130,131).
- **un trouble ventilatoire restrictif**, due à la faiblesse des muscles inspiratoires, à l'origine d'une hypoventilation alvéolaire ; il concerne près d'un tiers des patients DM1 (188). Il se manifeste par une dyspnée d'aggravation progressive, et peut évoluer vers une insuffisance respiratoire chronique avec une hypoxémie et une hypercapnie (176).
- **un syndrome d'apnées hypopnées obstructif du sommeil (SAHOS) et une hypoventilation nocturne**, à l'origine d'une somnolence diurne excessive et de céphalées matinales (189).
- la survenue de **complications respiratoires** fréquentes pendant et après une **anesthésie générale** (180).
- **une embolie pulmonaire**, devant un sur-risque de maladie thromboembolique veineuse chez les sujets DM1 (171).

e. Atteinte du système nerveux central

Une atteinte du système nerveux central est présente chez la grande majorité des patients atteints de DM1, en particulier dans les formes à début précoce (1,107), ce qui impacte fortement leur qualité de vie (190). Elle peut se manifester par:

- **Une atteinte des centres de la respiration** entraînant une dysfonction de la commande ventilatoire, à l'origine d'irrégularités de la ventilation, d'une modification des réflexes ventilatoires par une sensibilité réduite à l'hypercapnie, et de troubles ventilatoires nocturnes (SAHOS) (191).
- **Des troubles cognitifs**, francs dans les formes congénitales, mais pouvant être également présents dans d'autres formes à des degrés variables. L'atteinte des fonctions cognitives serait liée à une

dégénérescence neurofibrillaire dans les lobes frontaux et temporaux secondaire à une expression aberrante de la protéine Tau (192,193), et à une neurotoxicité du glutamate s'accumulant au niveau synaptique par diminution de son transporteur GLT1 dans les astrocytes (108). On constate une détérioration progressive de la mémoire verbale, de l'attention visuelle, de la vitesse de traitement de l'information, des fonctions linguistiques et exécutives, ainsi que des troubles visuo-constructifs et visuo-spatiaux, tous liés à une atteinte prépondérante fronto-temporale (107,190,194–198). Ni la taille de l'expansion CTG, ni la sévérité de l'atteinte musculaire, ne seraient liées à l'intensité du déclin cognitif, mais sur ce point les études sont discordantes (107,194–197). Cependant, l'âge avancé, l'apparition précoce, et la longue durée de la maladie sont liées à une atteinte cognitive plus marquée (195–197). Dans la forme congénitale, les troubles du langage, le retard intellectuel, les dysfonctionnements neurocognitifs, les déficits de l'attention, l'hyperactivité, et les troubles du spectre autistique sont fréquents (107,119,199).

- **Des troubles psycho-comportementaux**, souvent mineurs mais affectant le vécu de la maladie, l'adhésion aux soins, et plus globalement la qualité de vie des patients. On peut retrouver des symptômes dépressifs, une apathie, et des troubles de la personnalité de type anxieuse, dépendante, paranoïde, agressive, et évitante (194,200–206). Il semblerait que ces troubles ne soient pas réactionnels, mais propres à la maladie. Il existerait une corrélation positive avec le nombre de répétitions CTG, et avec l'intensité de l'atteinte musculaire (204).

- **Des troubles du sommeil**, parfois au premier plan initialement. En effet, la somnolence diurne excessive est le symptôme non musculaire le plus souvent décrit par les patients ; elle peut être l'une des premières manifestations cliniques de la maladie, de nombreuses personnes se plaignant de somnolence diurne excessive des années avant de recevoir un diagnostic de DM1 (1). On retrouve également très fréquemment un SAHOS, et des mouvements périodiques des membres (207). La somnolence diurne excessive est cependant indépendante du SAHOS, et ne s'améliore pas toujours avec le traitement de ce dernier (208).

- **Une fatigue chronique**, fréquente, se chevauchant avec la somnolence diurne excessive, mais sans relation claire avec la faiblesse musculaire (209,210).

On note sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) de patients DM1 un certain nombre d'anomalies aspécifiques, comme une atrophie cérébrale généralisée avec une réduction du volume global des substances grise et blanche, plus marquée dans des régions corticales sensorielles

primaires, multisensorielles, et associatives spécifiques, ainsi que des hyper-signaux diffus de la substance blanche (211–214). Les études fonctionnelles par Tomographie par Émission de Positons ou par IRM fonctionnelle montrent un hypométabolisme et une hypoperfusion cérébrale dans les lobes frontaux, pariétaux, et temporaux (211,213). Il existerait une corrélation positive entre la réduction du volume de la substance grise et la taille de l'expansion CTG, l'importance de l'atteinte musculaire, et l'âge (214). Il y aurait également une corrélation entre l'étendue des lésions de substance blanche et la vitesse psychomotrice (213).

f. Atteinte endocrinienne et métabolique

Les patients atteints de DM1 peuvent présenter différentes endocrinopathies :

- **Hypogonadisme hypergonadotrope** : c'est la manifestation endocrinologique la plus fréquente dans la DM1.

Chez l'homme, l'hypogonadisme est due à une atrophie testiculaire qui est présente chez 60 % des patients (215). La conséquence est une diminution du taux de testostérone, une surproduction des gonadotrophines (hormone lutéinisante [LH] et hormone folliculo-stimulante [FSH]), et une altération de la spermatogenèse. Ceci entraîne une baisse de la fertilité, mais qui est surtout importante chez les sujets atteints de formes sévères (215). Le déficit en testostérone peut entraîner une dysfonction érectile, une régression progressive des caractères sexuels secondaires (diminution de la libido, de la pilosité), ainsi qu'une diminution de la masse musculaire pouvant aggraver le déficit musculaire primitif (215–217). La dysfonction érectile concerne 24 à 37 % des hommes atteints de DM1 ; ces résultats sont probablement sous-estimés car près de 50 % des patients n'ont pas ou peu de relations sexuelles. En plus de l'hypotestostéronémie, une dégénérescence des cellules musculaires lisses des corps caverneux interviendrait également dans la pathogénie de ce trouble (218,219).

Chez la femme, l'hypofertilité, les avortements spontanés, les dysménorrhées, les spanioménorrhées, et l'insuffisance ovarienne précoce sont plus fréquents que dans la population générale, et sont les conséquences de cet hypogonadisme (220).

- **Anomalies du métabolisme glucidique** : une diminution de la sensibilité musculaire à l'insuline, liée à l'expression prédominante de l'isoforme non musculaire du récepteur de l'insuline de signalisation inférieure, est à l'origine d'une insulino-résistance (109,221,222). Il existe plusieurs degrés d'atteinte : hyperinsulinisme (hyperinsulinémie avec glycémie normale), intolérance au glucose, et diabète de type 2. L'intolérance au glucose est fréquente avec une prévalence autour de

20 %. Un diabète de type 2 serait présent chez 8 à 17,1 % des patients selon les séries (188,216,217,223), ce qui est nettement supérieur à la prévalence observée dans la population générale, autour de 5 % en France (224). A noter également que 20 % des patients DM1 sont obèses, et 30 % en surpoids (225).

- **Anomalies du métabolisme phosphocalcique** : une carence en vitamine D touche 90 % des malades ; elle peut provoquer une ostéomalacie, une faiblesse musculaire, et une hyperparathyroïdie secondaire pouvant aggraver l'atteinte musculaire déjà présente. Il existe également une prévalence plus élevée d'hyperparathyroïdie primaire, généralement associée à des adénomes parathyroïdiens, et responsable d'hypercalcémie (226).

- **Dysfonctions thyroïdiennes** : la prévalence des dysthyroïdies est similaire à celle de la population générale, mais il semblerait que les taux de T3L et T4L soient plus faibles chez les sujets de sexe masculin (216,217). En cas d'hypothyroïdie, on peut constater une majoration de la symptomatologie musculaire, de l'apathie, de la fatigue, et de la somnolence diurne.

Les nodules thyroïdiens sont plus fréquents chez les patients DM1 (227).

- **Anomalies de l'axe corticotrope** : à l'origine d'une dysrégulation cortico-surrénalienne. A l'heure actuelle les avis divergent, il pourrait y avoir une hyper- ou une hypo-activité.

- **Anomalies lipidiques** : Une hypertriglycéridémie et une hypoHDLémie concernent respectivement 67 % et 35 % des patients (217,228).

- Enfin, **un déficit en IgG** est fréquent chez les patients DM1, et est dû à un hypercatabolisme. Cette diminution en IgG est corrélée à la taille de l'expansion CTG, et peut être à l'origine d'une réponse immunitaire altérée (229).

La surcharge pondérale, l'intolérance au glucose, et la dyslipidémie contribuent à l'apparition d'un syndrome métabolique, fréquent au sein de la population DM1, et prédisposant à une atteinte cardio-vasculaire.

L'incidence des pathologies endocriniennes augmentant avec l'évolution de la maladie, un dépistage périodique est donc important (217,226).

g. Atteinte digestive

Les troubles digestifs chez les patients atteints de DM1 sont fréquents, et peuvent même dominer le tableau clinique ou être inauguraux (1,230). Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'atteinte digestive sont essentiellement représentés par une altération de la motilité digestive en rapport avec l'atteinte myotonique des muscles lisses. D'autres hypothèses suggèrent une neuropathie viscérale, une infiltration graisseuse des parois des viscères creux, une fibrose de ces parois, ou même une dégénérescence du muscle lisse, mais il n'existe pas d'études concluantes concernant ces hypothèses (231). Toute partie du tractus digestif peut être affectée par la maladie, de la bouche à l'anus. Ainsi, on peut retrouver les troubles suivants :

- **Troubles de la mastication** : par faiblesse et myotonie des muscles de la bouche et de la mâchoire (langue, palais, pharynx, masséter, ptérygoïde), ils contribuent à la dysphagie.

- **Troubles de la déglutition** : par faiblesse et myotonie des muscles oropharyngés et du sphincter supérieur de l'œsophage, à l'origine d'une diminution de la propulsion pharyngée, et d'une augmentation des résidus alimentaires à ce niveau. Il a également été suggéré qu'une atteinte centrale pourrait contribuer à retarder l'initiation du réflexe de déglutition (232). Ils concernent 55 à 73 % des patients, favorisent les pneumopathies d'inhalations et la malnutrition (128,231,233).

- **Atteinte œsophagienne et gastrique** : liée à une myotonie et une hypotonie œsophagienne, à une faiblesse du cardia, et à une réduction du péristaltisme œsophagien et gastrique. Elle se manifeste par des régurgitations favorisant le risque d'inhalation, un reflux gastro-œsophagien (38 % des patients), des nausées et vomissements, une digestion lente, et une satiété précoce en lien avec un retard de la vidange gastrique (233,234).

- **Atteinte intestinale** : la faiblesse et la raréfaction des mouvements péristaltiques de l'intestin grêle, du côlon, et du rectum provoquent des phases de constipation alternant avec de la diarrhée, ainsi qu'un inconfort voire des douleurs abdominales (235). La fréquence et l'intensité des symptômes sont très variables ; le tableau clinique peut s'apparenter à celui d'une colopathie fonctionnelle. Des cas de fécalome, de sub-occlusion, de mégacôlon, et de volvulus du grêle associés à la DM1 ont été décrits. À l'imagerie, on peut retrouver des dilatations segmentaires et une disparition des haustrations coliques, qui sont la conséquence de la diminution du péristaltisme. La diarrhée dans la DM1 est due à une prolifération bactérienne intestinale (236), et à une malabsorption des sels biliaires (237).

- **Lithiases biliaires** : la pathologie lithiasique biliaire est plus fréquente chez les patients DM1, de part une diminution de la motilité vésiculaire favorisant une stase biliaire et la formation de calculs. Près de 40 % des patients présentent des problèmes biliaires, et 20 % bénéficieront d'une cholécystectomie au cours de leur vie (233).

- **Atteinte anale** : le sphincter anal interne peut être le siège d'une myotonie intense, alors que le sphincter externe est préférentiellement atteint par une association de myotonie et de faiblesse musculaire. Ces phénomènes contribuent à la constipation, mais peuvent également être responsable d'une incontinence fécale, fréquente (235,238).

- **Anomalies biologiques** : on retrouve chez de nombreux patients des anomalies du bilan hépatobiliaire, à savoir une élévation des taux sériques de GGT, PAL, ASAT, ALAT, Bilirubine, et LDH, sans lésion tissulaire significative sous-jacente. Ces anomalies biologiques sont de mécanisme inconnu et sans conséquence clinique (217,239).

h. Atteinte oculaire

Elle se manifeste par :

- **une cataracte présénile** : la baisse d'acuité visuelle dans la DM1 est essentiellement liée à la présence d'une cataracte. Au cours de l'évolution de la maladie, elle se développe précocement, progressivement, bilatéralement, et de manière quasi-constante, affectant plus de 90 % des malades au cours de leur vie (240,241). Elle débute en moyenne vers l'âge de 40 ans. Il s'agit d'une forme de cataracte particulière, sous capsulaire postérieure, ayant un aspect en « écussons » avec des opacités cristalliniennes multicolores et iridescentes (242,243). Dans les formes tardives et pauci symptomatiques, une cataracte peut ne représenter que le seul signe visible de la maladie.

- **un ptosis** : fréquent, bilatéral, symétrique, et d'intensité variable. Il est dû à une faiblesse du muscle releveur de la paupière supérieur (241,244). Il est généralement peu marqué, n'entraînant pas de gêne pour le patient ; mais en cas d'atteinte sévère, il peut réduire le champ visuel et gêner l'axe visuel.

- **une occlusion palpébrale incomplète** : une faiblesse du muscle orbiculaire des paupières est également fréquente, et peut favoriser l'apparition de lésions cornéennes.

- **des troubles oculomoteurs et des mouvements oculaires anormaux** : fréquents mais discrets, et provoquant rarement une gêne visuelle (241).

- **des anomalies rétiniennes** : on peut retrouver une dégénérescence rétinienne pigmentaire, une membrane épirétinienne, et une fibroplasie épirétinienne. Les conséquences cliniques de ces modifications rétiniennes sont peu étudiées, et leurs effets sur l'acuité visuelle sont contradictoires (13).

- **une hypotension intraoculaire** : elle concerne la quasi totalité des patients, est asymptomatique, et ne nécessite aucun traitement. Elle est due à un détachement du corps ciliaire (241,245).

- **des mélanomes oculaires** : il existerait une prévalence augmentée dans les dystrophies myotoniques (246), de même que pour les mélanomes cutanés (247).

Il semblerait que la présence de cataractes et de ptosis soit corrélée à la gravité de la dysfonction motrice (241).

i. Atteinte auditive

Une surdité de perception est fréquente, surtout avec l'âge. Elle est d'origine à la fois centrale et périphérique, et touche principalement les hautes fréquences. Des lésions cochléaires infracliniques sont également présentes (248,249).

j. Atteinte dermatologique

Elle est surtout marquée par une **calvitie précoce** qui concernerait jusqu'à 80 % des hommes (17). Elle serait liée à un vieillissement prématuré de la peau et du follicule pileux, et à des modifications hormonales (250).

On retrouve également une prévalence augmentée de :

- **Pilomatricomes multiples** (épithéliome calcifiant de Malherbe) : il s'agit d'une tumeur cutanée calcifiante bénigne dérivée du follicule pileux, qui se manifeste par des nodules durs sous-cutanés et indolores de 0,5 à 5 cm de diamètre au niveau du cuir chevelu, du visage, du cou et des membres supérieurs (251,252).

- **Dermatite séborrhéique** : corrélée à la diminution du taux de vitamine D.

- **Nævus et nævus dysplasique** : également associé à une diminution du taux de vitamine D (250,253).

- **Mélanomes cutanés** (247,253).

k. Complications obstétricales

Le risque de complications obstétricales est accru chez les femmes enceintes atteintes de DM1 (1,254,255) :

- **avortement spontané précoce** : probablement causé par une activité anormale du muscle utérin et/ou un taux anormal de gonadotrophines ; ils sont 2 à 3 fois plus fréquent que dans la population générale (1) ;
- **polyhydramnios** : touche 17 % des femmes enceintes atteintes de DM1. Il survient presque exclusivement lorsque le fœtus est atteint de forme congénitale, et est dû à la déglutition réduite du liquide amniotique par le fœtus ;
- **placenta praevia** : présent dans 9 % des gestations ; possiblement en lien avec un dysfonctionnement utérin ou des anomalies du développement de l'endomètre. Ils sont responsables de saignement génitaux au cours du 2^e et 3^e trimestre ;
- **grossesse extra-utérine** : touche 4 % des gestations ; pourrait être liée à une altération de la motilité des trompes de Fallope ;
- **infections urinaires sévères** : touche 13 % des patientes enceintes ;
- **accouchement prématuré** : touche 19 % des patientes enceintes ; survient souvent lorsque le fœtus est atteint de forme congénitale. Les contractions prématurées sont souvent la conséquence d'un polyhydramnios, d'un placenta praevia, ou d'une hémorragie intra-utérine ;
- **travail et accouchement prolongés** : liés à des contractions utérines insuffisantes, un relâchement tardif de l'utérus, et une faiblesse des muscles squelettiques. Ils sont à l'origine d'extractions instrumentales plus fréquentes, et d'un taux important de césarienne de 36 % ;
- **hémorragie du post-partum** : due à une incompétence du muscle utérin, et/ou une rétention du placenta. Elles doivent être particulièrement anticipées si il y a eu un polyhydramnios ou un travail prolongé (254) ;
- **complications liées à l'analgésie ou l'anesthésie** pendant l'accouchement.

Les femmes ayant développées une DM1 de forme précoce sont plus à risque de grossesses compliquées que celles ayant développées une forme plus tardive. De plus, les complications obstétricales sont plus fréquentes lorsque le fœtus est lui-même atteint de DM1 (255).

La mortalité périnatale est de 15 %, principalement liée à des enfants atteints de DM1 congénitale (254).

l. Atteinte stomatologique

Les problèmes de santé bucco-dentaire sont fréquents chez les patients DM1, notamment la mauvaise hygiène dentaire, les gingivites, et les caries.

La prévalence élevée de caries chez les patients DM1 peut être expliquée par un temps de clairance du sucre oral allongé, une hyposalivation, une fréquence d'ingestion plus élevée de produits contenant du sucre, un indice de plaque supérieur, une coordination musculaire orale et une capacité d'auto-nettoyage réduites par rapport aux individus sains (256). Le handicap moteur participe également aux difficultés des patients à maintenir une bonne hygiène buccale. Les patients DM1 nécessitent donc des soins dentaires plus fréquemment que la population générale (257,258).

Les autres manifestations stomatologiques comprennent une atteinte fréquente et intense des muscles masticateurs, et des troubles de l'articulation temporo-mandibulaire par remodelage osseux. Elles sont responsables d'une limitation de l'ouverture buccale, de troubles de l'articulé dentaire, de douleurs mandibulaires, et d'une claudication lors de la mastication (259,260).

m. Cancers

Plusieurs études récentes ont décrit une augmentation de l'incidence de certains cancers chez les sujets DM1 (261). Il s'agit de la troisième cause de décès chez ces patients. La pathogénie de ce sur-risque oncologique dans la DM1 est inconnu, mais pourrait impliquer la bêta-caténine (262) ou une régulation à la baisse d'une famille de miARN suppresseurs de tumeurs (200c / 141) (263); l'influence des facteurs de risque liés au mode de vie (tabac, alcool, excès pondéral...) semble en tout cas limitée dans ce sur-risque (264).

Les premiers néoplasmes décrits chez ces patients étaient des pilomatricomes (262). Une étude nord-européenne de 2011 portant sur une cohorte de 1658 patients a décrit une incidence plus importante par rapport à la population générale de cancers de l'endomètre, du cerveau, des ovaires, et du côlon (261). Une étude américaine de 2012 ayant travaillé sur une cohorte de 307 patients a mis en évidence un sur-risque de cancer de la thyroïde, de mélanome de la choroïde, et possiblement de cancer de la prostate et des testicules (265). Une autre étude américaine de 2016 menée sur 281 patients a révélé un excès de cancer des testicules, de l'endomètre, et de lymphomes non hodgkiniens (266). La même année, une étude espagnole portant sur une cohorte de 424 patients, a mis en évidence une prévalence plus élevée de cancers chez les femmes, les plus courants étant l'ovaire et endomètre, tandis que chez les hommes, il s'agissait de cancer de la

thyroïde et du cerveau (263). Enfin, une méta-analyse publiée en 2018 confirme un sur-risque de mélanome cutané, de cancers de l'endomètre, des ovaires, de la thyroïde, des testicules, et colorectal dans la population DM1 (247).

n. Neuropathies périphériques

Une neuropathie périphérique a été rapportée chez près d'un tiers des patients. Il s'agit le plus souvent d'une neuropathie motrice et démyélinisante ; elle peut être présente indépendamment de l'existence d'un diabète ou d'une dysthyroïdie associés (267). Elle est liée à un retard de la repolarisation membranaire, avec allongement de la période réfractaire et réduction de la période d'hyperexcitabilité après passage du potentiel d'action (période supernormale), se traduisant par une altération de la conductance membranaire (268). Il existe une corrélation entre la présence d'une neuropathie périphérique et le sexe masculin, l'âge, la durée de la maladie, le nombre de triplets CTG, et la gravité de la myotonie (267,268).

o. Atteinte urinaire

Il n'est pas reconnu à l'heure actuelle que le système urinaire soit particulièrement affecté par la maladie (1). Cependant, selon une étude canadienne de 2013, 21 % des patients ont déclaré souffrir d'incontinence urinaire au moins une fois par mois (219). Les autres signes urinaires fréquemment rapportés sont l'urgenterie et la pollakiurie. Il a été suggéré que les symptômes urinaires dans la DM1 puissent être provoqués par une atteinte dystrophique des muscles des voies urinaires, et par un dysfonctionnement du nerf pelvien (125).

p. Atteinte rénale

Une étude suédoise de 2017 portant sur un échantillon de 98 patients DM1, a retrouvé une insuffisance rénale légère à modérée chez 86 % d'entre-eux (69 % et 17 %, respectivement) (269). Le mécanisme physiopathologique reste à préciser, mais des changements néphroscléreux ont été observés en anatomopathologie. Le dosage de la créatinine sérique peut ne pas être utilisable pour évaluer la fonction rénale chez certains patients, en raison de taux faible à non détectable lié à une faible masse musculaire ; chez ces patients, le dosage de la cystatine C sérique serait plus pertinent (270). Une corrélation entre le nombre de répétition CTG et le degré de l'insuffisance rénale reste débattue (269,270).

VI. Diagnostic

1. Diagnostic génétique

La confirmation diagnostique de la DM1 passe par la détection moléculaire directe de l'expansion CTG sur le gène DMPK. L'analyse génétique peut être effectuée soit à partir d'un échantillon de 10mL de sang dans un tube EDTA, soit par prélèvement des villosités chorales dans le cadre d'une choriocentèse, ou encore par ponction du liquide amniotique dans le cadre d'une amniocentèse. La Polymerase Chain Reaction (PCR) permet de détecter des expansions pouvant atteindre 180 répétitions CTG. La *Triple-repeat Primed-PCR* (TP-PCR) est une technique peu coûteuse et rapide, qui détecte si le nombre de répétitions CTG est dans une plage normale ou pathologique, mais ne permet pas de quantification. Pour déterminer un nombre de répétitions supérieures à 180 CTG, il est nécessaire d'utiliser les techniques de Southern Blot.

L'étude moléculaire détecte pratiquement 100 % des variants pathogènes, de sorte que la sensibilité et la spécificité de l'étude génétique sont proches de 100% ; c'est l'examen diagnostique de référence dans la DM1 (14).

2. Électromyogramme (EMG)

Depuis l'avènement du diagnostic génétique, l'EMG permet surtout le dépistage des sujets asymptomatiques à risque. Il existe deux aspects électromyographiques principaux dans la DM1 : la décharge myotonique et l'atteinte myopathique.

L'EMG détecte, après contraction volontaire ou stimulation nerveuse motrice, la décharge myotonique typique, qui consiste en une salve de potentiels de faible amplitude et de fréquence élevée, durant quelques secondes, et variant en fréquence et en amplitude. Dans sa forme typique le caractère crescendo puis decrescendo en amplitude et en fréquence lui confère un son caractéristique similaire à celui d'un avion en piqué (voir figure 7). L'importance des signes électriques de myotonie est en général proportionnelle à son intensité clinique. On peut observer un phénomène de réchauffement correspondant à la décroissance des salves myotoniques après une stimulation répétée du muscle ; sur le plan clinique, il correspond à la diminution de la myotonie lors de la répétition du mouvement.

L'EMG montre également des caractéristiques myopathiques, avec des potentiels d'unités motrices peu amples (200 à 500 microV.), de durée brève (1 à 6 ms), parfois polyphasiques, et un schéma interférentiel précoce. La contraction volontaire fournit des tracés trop riches pour la force

développée. Plus tardivement, le tracé aura tendance au contraire à s'appauvrir, avec une diminution du nombre d'unités motrices.

Bien que ces altérations puissent être observées dans tous les muscles, elles sont plus évidentes au sein de la musculature distale.

De plus, on observe aussi une augmentation de l'activité d'insertion (activité physiologique qui se produit lorsque l'aiguille est introduite dans le muscle ou lorsqu'elle est mobilisée). Cette réaction exagérée à un stimulus mécanique est caractéristique, et peut masquer la myotonie.

Le test d'exercice court montre une chute précoce, immédiatement après l'effort, de l'amplitude du potentiel évoqué moteur. Cet aspect permet de différencier les DM1 des DM2 (dystrophie myotonique proximale ou PROMM), dans lesquelles aucun changement de l'amplitude du potentiel évoqué moteur n'est observé avec l'effort.

Enfin, l'EMG peut montrer l'existence d'anomalies associées caractérisant une neuropathie : on observe une réduction de l'amplitude du potentiel évoqué moteur (composé) et des différents potentiels sensitifs, ainsi qu'un ralentissement des vitesses de conceptions nerveuses motrices et/ou sensitives (14,118,271).

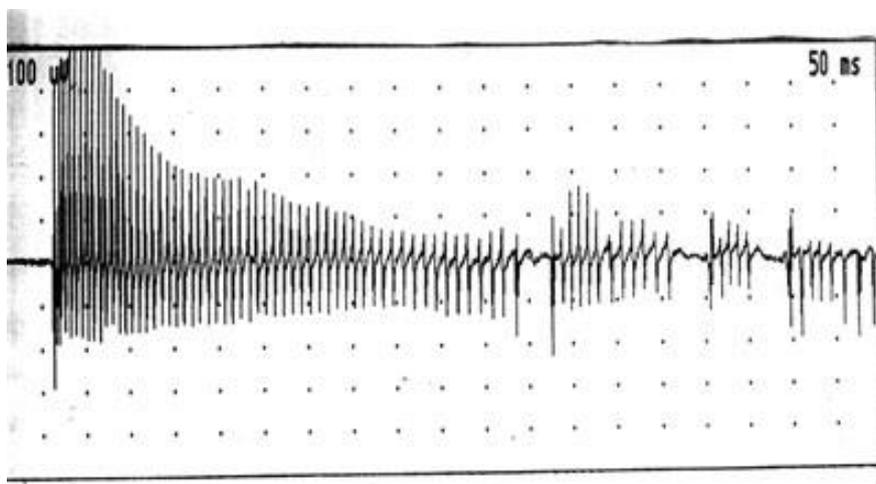


Figure 7 : Décharge myotonique typique à l'EMG (d'après (272))

3. Biopsie musculaire

Il n'y a pas d'éléments pathognomoniques de la DM1 à l'analyse histologique. La biopsie musculaire n'a donc jamais été un examen clé pour le diagnostic compte tenu de sa faible spécificité. Néanmoins, l'association des éléments suivants est très évocatrice de la DM1 : grand nombre de noyaux centralisés, amas de noyaux pycnotiques, présence de masses sarcoplasmiques, de fibres

annulaires, atrophie sélective des fibres musculaires de type I, et hypertrophie des fibres de type II. Compte tenu de l'accessibilité et de la spécificité du diagnostic génétique, il n'est plus nécessaire de pratiquer une biopsie musculaire chez un patient présentant une suspicion clinique de DM1 (14,118,273).

4. IRM musculaire

L'IRM musculaire est devenue ces dernières années un examen diagnostique fondamental dans l'étude des maladies neuromusculaires. Cependant, dans la DM1, compte tenu de l'expressivité extrêmement variable de la maladie et de l'accessibilité du diagnostic génétique, il y a peu d'expérience avec cette technique.

Aux membres supérieurs, on peut retrouver une atteinte des muscles fléchisseurs superficiels et profonds des doigts, du long fléchisseur du pouce, des extenseurs du pouce, du court abducteur du pouce, du chef latéral du triceps brachial, et de l'infra-épineux.

Aux membres inférieurs, on observe une atteinte initiale du tibial antérieur, puis du semi-membraneux, du vaste intermédiaire, et du gastrocnémien interne. Une atteinte précoce de la musculature paravertébrale peut aussi être détectée.

Il existe une bonne corrélation entre l'expression clinique et les lésions constatées à l'IRM musculaire (14).

5. Arguments biologiques

Les patients présentant des formes classiques de la maladie peuvent présenter une légère élévation de la créatine phospho-kinase (CPK). Chez les individus asymptomatiques, le taux de CPK est généralement normal (2,11).

De plus, comme mentionné précédemment, des perturbations du bilan glucidique, lipidique, hépatique, phosphocalcique, thyroïdien, ou encore la présence d'un hypogonadisme, peuvent être des arguments en faveur de la maladie.

VII. Aspects thérapeutiques

1. Interventions thérapeutiques

Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement spécifique de la maladie de Steinert.

Les interventions thérapeutiques sont axées sur les différentes atteintes d'organes liées à la maladie, et sont limitées à une prise en charge symptomatique et préventive des complications.

- **Traitement médicamenteux :**

Concernant la myotonie, la mexilétine à la dose de 100 ou 200 mg trois fois par jour a démontré une efficacité avec des preuves de grade A (274). Son utilisation nécessite néanmoins une surveillance cardiaque rigoureuse, compte tenu d'un risque de survenue ou d'aggravation de troubles du rythme (275). D'autres molécules comme la phénytoïne ou la lamotrigine ont également été utilisées.

Les myalgies peuvent être amoindries par l'utilisation de prégabaline à faible dose (50 à 75 mg/jour).

La fatigue chronique peut être améliorée par l'utilisation de modafinil à la dose de 200 à 400 mg/jour, mais nécessite également une surveillance cardiaque rapprochée en raison d'un effet pro-arythmogène (276).

- **Traitement non médicamenteux :**

La faiblesse et l'atrophie musculaire peuvent être limitées par de la kinésithérapie régulière et la pratique d'une activité physique d'intensité modérée. L'exercice excessif peut être contre productif, car il peut aggraver l'atteinte motrice de la myopathie. La kinésithérapie permet de ralentir la perte progressive d'autonomie et réduit le risque de chute (135,277,278). L'ergothérapie permet également de prévenir le risque de chutes, notamment par l'utilisation d'orthèse anti-équin, et peut pallier à certaines défaillances motrices des patients par l'adaptation du domicile et/ou du poste de travail, afin de favoriser leur autonomie (279).

L'orthophonie intervient dans la prise en charge des troubles de la déglutition, de la mastication, et de l'élocution (280).

A propos des symptômes neuropsychologiques, la rééducation cognitive, notamment via l'utilisation de la réalité virtuelle, peut potentiellement être utilisée pour stimuler les fonctions cognitives et comportementales des patients, et améliorer leur qualité de vie (281).

Concernant les nombreuses autres atteintes d'organes liées à la maladie, il n'y a pas d'intervention spécifique à la DM1. La prise en charge préventive et thérapeutique doit suivre les recommandations nationales et/ou internationales concernant la pathologie indépendamment de la DM1.

2. Risques anesthésiques

Les patients atteints de DM1 présentent un risque important de complications lors de procédures anesthésiques, notamment dans la période post-anesthésique. Une étude canadienne de 1997 portant sur un large échantillon de patients, a montré une prévalence des complications anesthésiques autour de 8 % (180).

La Société allemande d'anesthésiologie et de réanimation a publié en 2014 des recommandations pour l'anesthésie des patients atteints de dystrophie myotonique (DM) (282). Plus récemment, en novembre 2019, sont parues des recommandations américaines de prise en charge anesthésique des patients DM, élaborées sous l'égide de l'association américaine contre la dystrophie myotonique « *Myotonic* » (283).

L'anesthésie loco-régionale est sûre, et est à privilégier si possible. La rachianesthésie est la plus recommandée pour la chirurgie tologique (282,283).

Au cours d'une anesthésie générale, les complications sont essentiellement respiratoires à type de dépression ventilatoire aiguë générant hypoxie, atélectasie par hypoventilation, et encombrement bronchique ; les surinfections broncho-pulmonaires post-opératoires sont fréquentes, en raison du risque d'inhalation per-anesthésique. Moins fréquemment, peuvent survenir des complications cardiaques par troubles du rythme ou de la conduction, pouvant conduire au décès. Il peut également se produire une dysmotilité gastro-intestinale, favorisant les inhalations et pouvant entraîner une sub-occlusion. Il existe aussi un risque de crise myotonique, pouvant gêner l'intubation et la ventilation (180,283).

Durant la phase d'induction, les curares dépolarisants comme la succinylcholine sont contre-indiqués, car ils peuvent induire une hyperkaliémie, une crise myotonique, et une hyperthermie maligne ; les patients DM1 ne sont pas plus susceptibles de développer une hyperthermie maligne que le reste de la population générale, mais des réponses erratiques justifient d'éviter la succinylcholine (283). Si des myorelaxants sont essentiels, il est conseillé d'utiliser ceux qui ont une action courte, sachant qu'il existe un risque de réaction paradoxale.

Durant la phase d'entretien de l'anesthésie, les halogénés sont contre-indiqués en raison également d'un risque d'hyperthermie maligne. Les hypnotiques comme le propofol, et les opioïdes à action brève tels que le rémifentanyl, peuvent être utilisés. Chez les patients traités par mexilétiline, les antiarythmiques de classe I ne doivent pas être administrés, en raison d'un risque de bloc conducteur. L'utilisation d'anticholinestérasiques tels que la néostigmine dans le cadre d'une décurarisation, peut entraîner une faiblesse musculaire intense (282–284).

Les complications post-anesthésiques possibles sont liées à une sensibilité accrue et prolongée aux sédatifs et aux opiacés, pouvant entraîner une réduction du niveau de conscience, une exagération de la faiblesse ventilatoire, une dysfonction pharyngée majorant le risque d'inhalation, et une dysmotilité gastro-intestinale. Pour ces raisons, il est nécessaire d'adhérer à des critères d'extubation stricts, et de surveiller de manière prolongée la fonction respiratoire en période post-anesthésique (283).

En prévision d'une anesthésie générale, il est recommandé d'effectuer au préalable une évaluation des fonctions respiratoire, cardiaque, musculaire, et digestive (283).

VIII. Outils pour la recherche

La recherche dans la DM1 s'appuie sur plusieurs outils :

- *Des modèles cellulaires :*

Des modèles cellulaires d'études ont été mis au point à partir de cellules souches embryonnaires (285,286). Récemment, des lignées de cellules musculaires humaines DM1 « immortalisées » ont été développées par une équipe française (287).

- *Des modèles animaux :*

Des modèles animaux ont été mis au point notamment chez la souris, la drosophile, et le poisson-zèbre. Des souris transgéniques présentant plus de 1000 répétitions de triplets CTG ont pu être

élaborées ; ce modèle reproduit les dysfonctionnements moteurs, respiratoires, et du SNC de la maladie humaine (288,289). Des modèles murins chez lesquelles l'expression de l'anomalie génétique peut être déclenchée à n'importe quel âge de la souris ont également été créés, permettant ainsi de mimer et d'étudier les différentes formes cliniques de la maladie. Des modèles animaux présentant des anomalies des gènes codant les protéines MBNL ou CUG-BP1 ont permis de mieux comprendre le rôle de ces protéines dans la maladie (290). Très récemment, une équipe chinoise a développé des souris mutantes présentant une diminution de l'expression des gènes DMPK, SIX5, MBNL, +/- DMWD, reproduisant fidèlement les phénotypes DM1 adulte et congénital (291).

- Des bases de données :

Dans différents pays ont été développées des bases de données permettant d'effectuer un recensement des patients, de préciser l'histoire naturelle de la maladie, d'améliorer la prise en charge des patients, et de faciliter le recrutement en vue d'essais cliniques.

- DM-Scope : l'observatoire français des dystrophies myotoniques est une base de données nationale sur les dystrophies myotoniques (type 1 et type 2), créée en 2008, et soutenue financièrement par l'AFM-Téléthon. DM-Scope recense à l'heure actuelle les caractéristiques médicales de près de 3000 patients (2700 patients DM1, dont 320 enfants), issus de 54 centres répartis sur tout le territoire, ce qui en fait la plus grande base de données mondiale sur cette maladie. Elle regroupe les données d'environ 80 % des patients français atteints de dystrophie myotonique.

- Base de données québécoise : développée au Centre Hospitalier de Québec, avec le soutien de l'AFM-Téléthon.

- Projet I-DM-Scope : un consortium franco-québécois appelé I-DM-Scope, créée en 2016, a pour objectif de créer une plateforme internationale pour les dystrophies myotoniques afin de faciliter la mise en place d'études multicentriques.

- Base de données américaine : créée en 2000 par l'Université de Rochester, elle recense les données de près de 1300 patients DM1.

- Base de données britannique : développée en 2012 à l'initiative de l'Université de Newcastle, elle collecte les données de près de 800 patients DM1 (69).

- Des marqueurs biologiques :

L'identification de marqueurs biologiques pourrait permettre de caractériser et suivre l'évolution de la maladie, voire de juger de l'efficacité d'un traitement potentiel. Plusieurs études sont en cours pour identifier et valider des biomarqueurs utilisables lors d'essais cliniques sur les patients DM1.

En 2015, ont été identifiés quatre micro-ARN (miARN) sériques spécifiques aux muscles, dont le niveau d'expression est corrélé à la progression de l'atrophie et de la faiblesse musculaire dans la DM1. Les miARN sont des petits ARN, jamais traduits, dont le rôle est de réguler l'expression de certains gènes en bloquant la traduction de leurs ARN messagers. La combinaison des différents miARN exprimés varie d'une maladie neuromusculaire à l'autre, et est spécifique de chacune. Ainsi, les miARN spécifiques aux muscles pourraient constituer des biomarqueurs utiles pour surveiller la progression de l'atrophie musculaire chez les patients atteints de DM1 (292).

En 2016, il a été mis en évidence une surexpression de la protéine Staufen1 dans le muscle squelettique des patients DM1. Staufen1 est une protéine de liaison à l'ARN, qui régule plusieurs événements d'épissage alternatifs de manière positive ou négative dans la DM1, suggérant un rôle en tant que modificateur de maladie (293).

IX. Pistes thérapeutiques génétiques

Plusieurs cibles potentielles sont à l'étude (69) :

- Action sur le gène DMPK : diminuer le nombre de répétitions CTG au sein du gène DMPK à l'aide de ribonucléases de type CRISPR/Cas9 ou TALEN (294,295).
- Action simultanée sur l'ADN et l'ARN : une équipe américaine a élaborée en 2016 une molécule capable à la fois d'inhiber la transcription des triplets CTG répétés, de couper les ARN DMPK mutants, et d'empêcher la formation des foyers ribonucléoprotéiques, ce qui permet de réduire les défauts d'épissage (296).
- Action sur les ARN mutants :
 - dégrader les ARN DMPK mutants : de petits ARN nucléaires U7 humains modifiés contenant une séquence antisens poly-CAG ciblant les répétitions CUG ont provoqués une dégradation spécifique des ARN DMPK pathogènes (297). L'antibiotique

actinomycine D provoque une réduction du nombre de répétitions CUG et de la quantité d'agrégats anormaux (298).

- empêcher la liaison aux protéines du noyau : le peptide ABP1 empêche la formation d'épingles à cheveux CUG (5'CUG/3'GUC) et donc la formation des foci (299). Le bis-benzamidazole empêche la liaison de la protéine MBNL1 aux répétitions CUG, améliorant ainsi les défauts d'épissage provoqués par la séquestration de cette dernière (300). L'érythromycine se lie à l'expansion CUG et inhibe également les interactions ARN DMPK-MBNL1 (301). Les antibiotiques néomycine B et pentamidine ainsi que l'anti-cancéreux daunorubicine sont capables de libérer MBNL1 des séquences répétées CUG (302,303). Des ARN interférents de synthèses sont capables de se lier aux ARN DMPK anormaux les empêchant ainsi de se lier aux protéines nucléaires (304). Enfin, plusieurs équipes travaillent sur la synthèse d'oligonucléotides antisens, permettant d'inactiver ou de détruire les ARN mutants, ou encore d'empêcher la liaison des ARN mutants aux protéines régulatrices nucléaires (305).
- Action sur les foci : la digoxine serait capable de réduire la quantité d'agrégats dans des cellules DM1.
- Action sur les protéines régulatrices perturbées : il est possible d'augmenter la quantité de protéine MBNL1 produite en activant la transcription du gène MBNL1 grâce à des molécules de synthèse. L'utilisation d'inhibiteurs de la protéine kinase C entraîne une diminution de la quantité de CUG-BP1 qui est surexprimé dans la DM1. Enfin, il a récemment été mis en évidence que la metformine corrige certains défauts d'épissage dans les cellules DM1 (306).

X. Organisation des soins dans les maladies neuromusculaires

Dans les maladies neuromusculaires, un suivi médical spécialisé régulier et une prise en charge de proximité au quotidien sont nécessaires.

L'organisation des soins sur le territoire doit faciliter l'accès aux soins de haute qualité, la continuité des soins, et la coordination entre les différents intervenants. Ainsi, l'offre de soins s'est organisée pour que les patients puissent avoir accès à des professionnels de santé experts dans leur pathologie dans chaque région de France, ceci afin de favoriser un parcours de soins au niveau local.

La Filière de santé maladies rares neuromusculaires FILNEMUS, créée en 2014 dans le cadre du 2ème Plan national maladies rares, fédère le réseau d'acteurs impliqués dans la prise en charge des maladies neuromusculaires. Elle se compose de 6 Centres de référence coordonnateurs, de 26 Centres de référence constitutifs, de 39 Centres de compétences rattachés, de structures de soins locales, et de tous ceux qui agissent dans ces maladies, y compris au niveau social et associatif. Ces différents lieux de soins, rattachés les uns aux autres, forment un maillage territorial étendu qui permet à chaque patient d'être pris en charge dans son secteur géographique.

Cette filière de santé anime et coordonne les actions émanant de chacun de ces acteurs. Ses objectifs sont d'améliorer l'accès au diagnostic, d'optimiser et harmoniser les pratiques de soins, d'informer et former les professionnels de santé, et d'impulser une dynamique de recherche sur les maladies rares neuromusculaires. Sur le plan clinique, elle élabore notamment des recommandations de prise en charge médicale, publiées sous forme de Protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) (307).

Les Centres de référence des maladies neuromusculaires interviennent au niveau régional voire interrégional. Ces sites hospitalo-universitaires regroupent des compétences pluridisciplinaires organisées autour d'une équipe médicale experte dans les maladies neuromusculaires.

En tant que consultations pluridisciplinaires, ils assurent une activité clinique de prise en charge médicale des patients de leur région.

En tant que centres experts, ils ont plusieurs rôles :

- ils animent et coordonnent la filière de soins régionale et contribuent au travail d'harmonisation des pratiques de soins ;
- ils sont centres recours et experts pour des patients suivis en dehors de leur secteur ;
- ils participent à la recherche et la formation des professionnels de santé.

Les Centres de compétences des maladies neuromusculaires agissent au niveau local, à proximité des patients. Ils viennent en appui des Centres de référence, auxquels ils sont rattachés, et participent à leurs missions notamment concernant le diagnostic et la recherche.

Ils assurent essentiellement une activité clinique en proposant des consultations pluridisciplinaires spécialisées. Ils travaillent également à optimiser la prise en charge de proximité des patients de leur périmètre. Pour cela, ils sont en lien direct avec les structures de soins et les acteurs de proximité, notamment les associations de patients.

Le suivi spécialisé des malades est réalisé périodiquement au sein des Centres de référence/compétence, dans les consultations pluridisciplinaires neuromusculaires, où interviennent des médecins spécialistes et des soignants paramédicaux et psychologiques experts de ces maladies. Au sein de la consultation pluridisciplinaire, intervient un médecin référent qui agit en tant que coordinateur de la prise en charge spécialisée, mais aussi de proximité. Le plus souvent, il s'agit du neurologue ou du médecin rééducateur. Il est l'interlocuteur privilégié du patient et de son médecin traitant concernant la maladie neuromusculaire. Il existe actuellement 75 consultations pluridisciplinaires neuromusculaires en métropole et outre-mer. Elles sont généralement réalisées une fois par an (308,309).

XI. Associations de patients

Elles ont un rôle majeur dans la gestion des maladies neuromusculaires sur l'ensemble du territoire. En chef de file, l'AFM-Téléthon qui œuvre maintenant depuis plus de 60 ans à lutter contre les maladies neuromusculaires.

Dans ses actions, l'AFM-Téléthon privilégie l'innovation, que se soit dans le domaine de la recherche, des soins, sur le plan social ou technologique. Elle intervient notamment :

- dans la recherche et le développement de thérapies innovantes : l'association soutient plusieurs centaines de projets de recherche chaque année, et dispose de ses propres laboratoires de recherche (Généthon, I-Stem, Institut de Myologie). Elle possède également son propre laboratoire pharmaceutique Généthon Bioprod. Ainsi, l'association est devenue un acteur majeur dans le développement des biothérapies pour les maladies rares.

- dans le soin, l'accompagnement, et la défense citoyenne des malades et de leur famille : elle favorise l'accès aux soins de qualité, notamment en subventionnant les centres hospitaliers pour la création de consultations pluridisciplinaires. Elle travaille en étroite collaboration avec les soignants, afin de permettre aux patients d'accéder à des soins appropriés, notamment en promouvant de meilleures pratiques de soins, sur la base de leur expertise considérable dans le domaine des maladies neuromusculaires. Elle initie aussi le développement de technologies nouvelles pour accroître l'autonomie des personnes handicapées.

L'association est pionnière dans l'accompagnement de proximité avec la création des Services Régionaux et du métier de « référent parcours de santé », qui intervient au quotidien en tant que

facilitateur entre le malade, sa famille, et son environnement médical, social, professionnel. Elle est également à l'initiative de lieux de répit pour les aidants et les malades.

L'AFM-Téléthon s'est battue pour la reconnaissance des maladies rares, et intervient dans la défense des droits des personnes en situation de handicap.

- dans la diffusion des connaissances au plus grand nombre : à travers son site internet, ses revues spécialisées (Les cahiers de myologie), ses publications et vidéos en ligne, sa base de données bibliographiques (myobase.org), les visites de ses laboratoires, l'organisation de colloques scientifiques et médicaux, l'association informe régulièrement les malades, les familles, le grand public, les journalistes, les décideurs politiques, et contribue à la formation des professionnels de santé et des chercheurs.

L'association représente la voix collective de l'ensemble des patients atteints de maladies neuromusculaires et de leurs familles, lui permettant d'avoir une visibilité auprès du gouvernement et de l'industrie pharmaceutique.

Chaque année, le très médiatique Téléthon, grâce à une mobilisation populaire unique, permet de récolter des fonds pour l'association qui est en grande partie financée par la générosité publique. En 2019, près de 75 millions d'euros de dons ont été collectés à l'issu de cet évènement.

Au total, l'AFM-Téléthon intervient à tous les niveaux de la prise en charge des maladies neuromusculaires, et mène une stratégie d'intérêt général dans le sens où l'innovation scientifique, médicale, et sociale qu'elle impulse, bénéficie à l'ensemble des maladies rares et des personnes en situation de handicap (310).

D'autres associations moins médiatiques existent : CMT France (Charcot-Marie-Tooth et neuropathies assimilées), Association Française contre les Neuropathies Périphériques (AFNP), Association Française contre l'Amylose, AMMi (maladies mitochondriales), Association Francophone des Glycogénoses (AFG) (311)...

XII. Recommandations de suivi clinique

Le suivi de cette pathologie chronique se doit d'être à la fois multidisciplinaire, compte tenu de sa nature multisystémique et de sa complexité, systématique, au vu de sa grande variabilité clinique, et régulier, devant son évolutivité (1).

Cette surveillance rigoureuse spécifique peut s'appuyer en France sur les consultations pluridisciplinaires proposées annuellement au sein des Centres de référence/compétence, et sur l'outil DM-scope, la base de données nationale sur les dystrophies myotoniques, qui propose un schéma d'évaluation clinique standardisé sous la forme d'un formulaire, ainsi que des fonctionnalités aidant les cliniciens dans le suivi de leurs patients (312). Le formulaire clinique du DM-scope comporte un listing de différents paramètres cliniques et paracliniques, à renseigner par le praticien référent lors de la consultation pluridisciplinaire de suivi annuelle (Annexe 1). Ce document permet aux médecins d'avoir les mêmes critères d'évaluation clinique, et de suivre la progression de la maladie chez leurs patients.

Néanmoins, le DM-scope est un outil français, et jusqu'à récemment, il n'existait pas dans la littérature de recommandations internationales complètes fondées sur des preuves quant à la prise en charge et au suivi des différentes pathologies d'organes liées à la DM1, ce qui contribuait à rendre les prises en charges très hétérogènes et incertaines.

En décembre 2018, des recommandations de soins consensuelles américaines concernant les adultes atteints de DM1, ont été publiées dans *Neurology Clinical Practice*, un journal officiel de l'Académie Américaine de Neurologie (13). Ces recommandations ont été élaborées par 66 cliniciens experts dans la DM1 en Europe Occidentale, au Royaume-Uni, au Canada, et aux États-Unis, avec le soutien de la *Myotonic Dystrophy Foundation*, une association de patients américaine axée uniquement sur la dystrophie myotonique.

Quelques mois plus tard, en juillet 2019, est parue dans la revue *Medicina Clínica*, une conférence de consensus espagnole concernant le diagnostic et le suivi de la DM1 (14). Ces recommandations ont été élaborées par le comité national d'expert espagnol sur la DM1.

Ces différents travaux ont pour objectifs d'améliorer la qualité des soins relatifs à la DM1, et d'harmoniser les pratiques. Les recommandations de suivi issues de ces documents sont développées ci-après.

1. Évaluations cliniques périodiques recommandées

a. Type d'évaluation clinique

Les différentes évaluations cliniques spécialisées recommandées périodiquement par les documents cités précédemment sont mentionnées dans le tableau suivant (tableau 1).

Tableau 1 : Évaluations cliniques spécialisées périodiques recommandées dans la DM1

Type d'évaluation clinique	DM-scope (Annexe 1)	Recommandations américaines (13)	Recommandations espagnoles (14)
Neurologique – Testing musculaire	✓	✓	✓
Respiratoire	✓	✓	✓
Cardiologique	✓	✓	✓
Ophtalmologique	✓	✓	✓
Bilan rééducatif moteur	✓	✓	✓
Bilan rééducatif orthophonique	✓	✓	✓
Ergothérapie		✓	
Odontologique		✓	✓
Neuropsychiatrique		✓	✓
Digestive	✓	✓	✓
Évaluation du sommeil	✓	✓	✓
Dermatologique	✓	✓	✓
Gynécologique		✓	
Obstétrique	✓	✓	✓
Urologique	✓	✓	
Endocrinologique	✓	✓	✓
Diététique / nutritionnelle	✓	✓	✓
Sociale	✓	✓	

b. Périodicité des évaluations cliniques

Le formulaire clinique du DM-scope ne mentionne pas spécifiquement la fréquence à laquelle doivent être réalisées les différentes évaluations cliniques, mais suggère qu'elles doivent suivre le rythme des consultations de suivi pluridisciplinaire qui sont réalisées en général une fois par an.

En revanche, les publications américaine et espagnole recommandent spécifiquement une fréquence de réalisation pour chaque type d'évaluation clinique. La périodicité recommandée des différentes d'évaluations cliniques spécialisées selon ces deux publications est mentionnée dans le tableau suivant (voir tableau 2).

Tableau 2 : Périodicité recommandée des évaluations cliniques spécialisées dans la DM1

Type d'évaluation clinique	Périodicité recommandée selon les recommandations américaines (13)	Périodicité recommandée selon les recommandations espagnoles (14)
Neurologique – Testing musculaire	Tous les ans	Tous les 2 ans*
Respiratoire	Tous les 6 mois	Tous les 1 à 2 ans
Cardiologique	Tous les ans	Tous les ans
Ophthalmologique	Tous les ans	Tous les 1 à 2 ans
Bilan rééducatif moteur	Tous les ans	Tous les 2 ans*
Bilan rééducatif orthophonique	Tous les ans	Tous les ans
Ergothérapique	Tous les ans	Évaluation non mentionnée
Odontologique	Tous les ans	Tous les ans
Neuropsychiatrique	En présence de symptômes (mais symptômes à rechercher annuellement par une évaluation neuropsychologique de base)	En présence de symptômes
Digestive	En présence de symptômes	En présence de symptômes (mais évaluer la constipation tous les ans)
Évaluation du sommeil	En présence de symptômes ou score d'Epworth positif	En présence de symptômes ou score d'Epworth positif
Dermatologique	En présence de symptômes	En présence de symptômes
Gynécologique	En présence de symptômes	Évaluation non mentionnée
Obstétrique	Si grossesse	Si grossesse
Urologique	En présence de symptômes	Évaluation non mentionnée
Endocrinologique	En fonction du contexte clinique	En fonction du contexte clinique
Diététique / nutritionnelle	En présence de symptômes	En présence de symptômes (mais surveiller le poids du patient au moins annuellement)
Sociale	En fonction du contexte social	Évaluation non mentionnée

* Cette évaluation clinique est nommée « bilan musculaire » dans la recommandation espagnole

2. Examens paracliniques périodiques recommandés

a. Type d'examen paraclinique

Les examens paracliniques recommandés périodiquement par les documents cités précédemment sont mentionnés dans le tableau suivant (tableau 3).

Tableau 3 : Examens paracliniques périodiques recommandés dans la DM1

Type d'examen paraclinique	DM-scope (Annexe 1)	Recommandations américaines (13)	Recommandations espagnoles (14)
Spirométrie	✓	✓	✓
Gaz du sang	✓		
ECG	✓	✓	✓
Holter ECG	✓	✓	✓
Échographie cardiaque		✓	✓
Étude électrophysiologique endocavitaire		✓	✓
Polysomnographie	✓	✓	✓
Glycémie à jeun, HbA1c, insulinémie	✓ sauf insulinémie	✓ sauf insulinémie	✓
Bilan lipidique		✓	✓
Bilan hépatique		✓	
Sodium et potassium plasmatique			✓
TSH, T4L	✓	✓ sauf T4L	✓
Testostérone, LH, FSH chez l'homme			✓
Oestradiol, LH, FSH chez la femme			✓
Calcium, phosphore, vitamine D, parathormone			✓

b. Périodicité des examens paracliniques

Le formulaire clinique du DM-scope ne mentionne pas spécifiquement la fréquence à laquelle doivent être réalisés les différents examens paracliniques, mais suggère qu'ils doivent suivre le rythme des consultations de suivi pluridisciplinaire qui sont réalisées en général une fois par an.

En revanche, les publications internationale et espagnole recommandent spécifiquement une fréquence de réalisation pour chaque type d'examen paraclinique. La périodicité recommandée des différents examens paracliniques selon ces deux publications est mentionnée dans le tableau suivant (voir tableau 4).

Tableau 4 : Périodicité recommandée des examens paracliniques dans la DM1

Type d'examen paraclinique	Périodicité recommandée selon les recommandations américaines (13)	Périodicité recommandée selon les recommandations espagnoles (14)
Spirométrie	Tous les 6 mois	Tous les ans
Gaz du sang	Examen non mentionné	Examen non mentionné
ECG	Tous les ans	Tous les ans
Holter ECG	Tous les 3 à 5 ans	Tous les ans
Échographie cardiaque	Tous les 3 à 5 ans	Tous les 3 à 5 ans
Étude électrophysiologique endocavitaire	En fonction du contexte clinique	En fonction du contexte clinique
Polysomnographie	En présence de symptômes ou score d'Epworth positif	En présence de symptômes ou score d'Epworth positif
Glycémie à jeun, HbA1c, insulinémie	Tous les ans, sauf insulinémie (non requis)	Tous les ans
Bilan lipidique	Tous les 3 ans	Tous les 6 à 12 mois
Bilan hépatique	Tous les ans	Examen non mentionné
Sodium et potassium plasmatique	Examen non mentionné	Tous les ans
TSH, T4L	Tous les 3 ans	Tous les ans, sauf T4L (non requis)
Testostérone, LH, FSH chez l'homme	Examen non mentionné	Tous les ans
Oestradiol, LH, FSH chez la femme	Examen non mentionné	En présence d'une aménorrhée secondaire
Calcium, phosphore, vitamine D, parathormone	Examen non mentionné	Tous les ans

3. Autres recommandations de suivi clinique

- Il est également recommandé par les recommandations américaines et espagnoles :
 - de procéder à une vaccination contre la grippe saisonnière annuellement ;
 - de procéder à une vaccination contre le pneumocoque au moins une fois dans la vie ;
 - d'encourager la pratique d'une activité physique régulière d'intensité modérée (avec évaluation cardiaque au préalable) ;
 - de proposer une consultation de conseil génétique aux patients DM1 et à leurs familles ;
 - que les patients DM1 en âge de procréer et sexuellement actifs bénéficient d'une consultation de conseil génétique préconceptionnelle ;
 - que le suivi obstétrical d'une patiente DM1 soit réalisé par un gynécologue-obstétricien spécialisé dans les grossesses à haut risques ;
 - d'encourager fortement les patients à suivre les directives de dépistage du cancer qui s'appliquent à la population générale.

- La publication espagnole recommande en plus :
 - de réaliser le test de dépistage de la dysphagie EAT-10 annuellement ;
 - de procéder à un examen physique de la région thyroïdienne annuellement.

- Le formulaire clinique du DM-scope recommande également une surveillance annuelle du poids du patient.

À noter que très récemment, au cours du premier semestre 2020, sont parues deux recommandations de soins américaines concernant la DM1, l'une à destination spécifiquement des cardiologues prenant en charge des adultes atteints de dystrophie myotonique (type 1 et 2) (170), et l'autre à destination spécifiquement des pneumologues prenant en charge des adultes atteints de DM1 (313). La *Myotonic Dystrophy Foundation* est également à l'initiative de ces publications.

Les différents protocoles diagnostiques et thérapeutiques concernant les soins cardiologiques et pneumologiques spécialisés dans la DM1 y sont exposés. Les recommandations de suivi, bien que plus détaillées, sont similaires aux recommandations globales de 2018 (13). Certains points ont néanmoins été précisés :

- les experts recommandent notamment que le suivi cardiologique soit effectué par un cardiologue familier avec les maladies neuromusculaires, et spécifiquement avec les dystrophies myotoniques si possible ;
- ils recommandent également la réalisation d'une imagerie cardiaque tous les 1 à 5 ans si l'étude initiale est normale, et une imagerie au minimum annuelle chez les patients DM1 âgés de plus de 40 ans (170) ;
- ils insistent sur la nécessité de procéder à une évaluation pulmonaire avec épreuves fonctionnelles respiratoires tous les 6 mois (313).

Suite à la publication récente des recommandations de suivi américaines et espagnoles, il nous a semblé pertinent de faire un état des lieux du suivi médical des patients DM1 en France, afin d'objectiver et de quantifier le décalage existant actuellement entre les recommandations et le suivi réel de ces patients. Pour cela, nous avons évalué l'exhaustivité et la fréquence du suivi clinique des différents systèmes d'organes impactés par la maladie chez une cohorte de patients adultes de Sud Aquitaine. Ces recommandations nous ont fourni une trame de suivi médical type, nous servant de référence comparative pour étudier le suivi médical de notre population d'étude.

OBJECTIFS

• **L'objectif principal** de l'étude était de déterminer, au sein des patients DM1 adultes de la région Sud Aquitaine, la proportion bénéficiant d'un suivi médical en adéquation avec les recommandations récentes concernant :

- Le suivi clinique spécialisé des différents systèmes d'organes impactés par la DM1 ;
- La fréquence de suivi spécialisé de ces systèmes d'organes ;
- Les examens paracliniques nécessaires à l'évaluation périodique de ces systèmes d'organes ;
- La fréquence de réalisation de ces examens paracliniques.

• **Les objectifs secondaires** de l'étude étaient :

- De définir la proportion de patients suivie spécifiquement pour leur pathologie par leur médecin généraliste, et à quelle fréquence ;
- De préciser les acteurs de la coordination du suivi médical ;
- De décrire le ressenti des patients quant à l'exhaustivité de leur suivi médical ;
- De rechercher les facteurs explicatifs d'un défaut de suivi médical dans la DM1.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

I. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude quantitative prospective de type enquête épidémiologique transversale descriptive.

Conformément à la législation française pour ce type d'étude, une déclaration de conformité à une méthodologie de référence de type MR4 a été faite auprès de la CNIL (Référence N°2214338, en date du 09-07-2019), et un consentement éclairé a été obtenu auprès de tous les patients interrogés.

II. Population

La population source de notre étude était l'ensemble des patients adultes atteints de DM1 ayant déjà été vus au moins une fois en consultation neuromusculaire entre janvier 1998 et mai 2019 dans l'un des deux Centres de compétences en pathologies neuromusculaires des Pyrénées-Atlantiques (APHP-Hôpital Marin de Hendaye et Centre Hospitalier de la Côte Basque (CHCB)).

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Être atteint de DM1 confirmée génétiquement (nombre de répétitions CTG ≥ 50) ;
- Être âgé de 18 ans ou plus ;
- Patients ayant donné leur consentement.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Être porteur d'une pré-mutation (nombre de répétitions CTG compris entre 38 et 49) ;
- Être âgé de moins de 18 ans.

L'identité, le nombre de répétitions CTG, ainsi que les coordonnées postales et téléphoniques des patients inclus dans l'étude, ont été récupérés par examen des dossiers médicaux et administratifs personnels disponibles au sein des ses deux centres hospitaliers.

Conformément à la méthodologie de référence de la CNIL et afin de maximiser le taux de participation à notre étude, nous avons procédé préalablement aux entretiens à l'envoi par voie postale d'une lettre d'information destinée aux patients sélectionnés, mentionnant l'objectif principal de l'étude et rappelant le cadre légal (Annexe 2). L'anonymat des patients a été préservé, les données conservées sur un support sécurisé de type clé cryptée.

III. Questionnaire (Annexe 3)

1. Mode de recueil des données

Les données ont été recueillies par entretien téléphonique dirigé avec le patient concerné et/ou un aidant. Préalablement au questionnaire, étaient posées des questions permettant de s'assurer de l'identité du patient interrogé, et de recueillir son consentement libre et éclairé pour participer à cette étude.

Les questionnaires ont été complétés numériquement.

Certaines déclarations spontanées des répondants ont été recueillies, car jugées pertinentes par l'examineur pour l'interprétation des résultats.

Les données ont ensuite été éditées avec le logiciel LibreOffice Calc version 2019.

2. Construction du questionnaire

Le questionnaire était construit pour répondre à l'objectif principal et aux objectifs secondaires de l'étude autour de 21 items (Annexe 3).

Le questionnaire a été établi à partir des recommandations de suivi américaines et espagnoles citées précédemment, et des items du formulaire clinique du DM-scope, en incluant les items les plus exhaustifs. A partir de ces documents, nous avons listé les différents systèmes d'organes nécessitant une évaluation clinique spécialisée périodique ou occasionnelle dans la DM1, et les examens paracliniques périodiques nécessaires à l'évaluation de la pathologie. Nous avons également recueilli la fréquence à laquelle les évaluations cliniques et les examens paracliniques périodiques sont recommandés. Lorsque la fréquence de suivi recommandée divergeait entre les deux recommandations, nous avons privilégié la plus rigoureuse pour la construction de notre questionnaire (voir tableau 5).

Tableau 5 : Périodicité des évaluations cliniques spécialisées et des examens paracliniques choisie pour la réalisation du questionnaire, issue des recommandations américaines (US) ou espagnoles (ES)

Type d'évaluation clinique	Périodicité choisie (issue de US ou ES)	Type d'examen paraclinique	Périodicité choisie (issue de US ou ES)
Neurologique - Testing musculaire	Tous les ans (US)	Spirométrie	Tous les 6 mois (US)
Respiratoire	Tous les 6 mois (US)	ECG	Tous les ans (US, ES)
Cardiologique	Tous les ans (US, ES)	Holter ECG	Tous les ans (ES)
Ophthalmologique	Tous les ans (US)	Échographie cardiaque	Tous les 3 à 5 ans (US, ES)
Bilan rééducatif moteur	Tous les ans (US)	Bilan glycémique	Tous les ans (US, ES)
Bilan rééducatif orthophonique	Tous les ans (US, ES)	Bilan lipidique	Tous les ans (ES)
Ergothérapique	Tous les ans (US)	Bilan hépatique	Tous les ans (US)
Odontologique	Tous les ans (US, ES)	Bilan thyroïdien	Tous les ans (ES)
		Hormones sexuelles chez l'homme	Tous les ans (ES)

Remarques :

- la réalisation périodique d'un gaz du sang est recommandée par le DM-scope, mais en l'absence de fréquence de réalisation recommandée claire, nous n'avons pas inclus cette donnée dans notre questionnaire.
- un dosage plasmatique du sodium, potassium, calcium, phosphore, vitamine D, et parathormone est recommandé annuellement par la publication espagnole. Nous avons considéré que ces informations étaient difficilement appréhendables par les patients, ainsi nous n'avons pas inclus ces paramètres dans notre questionnaire.
- les spécificités de suivi recommandées par les deux publications récentes concernant spécifiquement le suivi cardiologique et pneumologique dans la DM1 (170,313) n'ont pas été prises en compte dans la réalisation de ce questionnaire, du fait qu'elles soient parues après notre recueil de données.

3. Contenu du questionnaire

Il a été demandé aux patients, pour chaque appareil potentiellement atteint par la maladie, s'ils étaient suivis ou s'ils avaient déjà consulté le spécialiste d'organe correspondant, ainsi que la date de la dernière consultation avec ce dernier.

De plus, les patients ont été interrogés sur la réalisation des examens paracliniques nécessaires à l'évaluation périodique de la pathologie d'organe, ainsi que sur la date de la dernière réalisation.

Il a été demandé aux patients s'ils consultaient leur médecin généraliste à propos de leur pathologie.

Il a également été demandé aux patients quels étaient le ou les médecins qui assuraient la coordination du suivi de leur pathologie.

Les patients ont été interrogés sur leur ressenti par rapport à l'exhaustivité du suivi de leur pathologie.

Enfin, les patients ont été questionnés sur les facteurs potentiellement responsables d'un défaut de suivi dans la DM1.

Il s'agissait d'un questionnaire à questions fermées, comportant surtout des questions qualitatives dichotomiques et des questions de type « Date » ; deux items comportaient des questions qualitatives nominales à réponses multiples.

Les 13 premiers items concernaient le suivi des différentes atteintes d'organes liées à la DM1 par des médecins spécialistes ou des paramédicaux :

- Suivi neuromusculaire
- Suivi cardiologique
- Suivi respiratoire
- Suivi du sommeil
- Suivi ophtalmologique
- Suivi rééducatif moteur
- Suivi orthophonique
- Suivi digestif
- Suivi neuropsychiatrique
- Suivi dermatologique
- Suivi odontologique
- Suivi diététique / nutritionnel
- Suivi biologique (métabolique / endocrinien)

Les items 14 et 15 portaient sur le conseil génétique et la procréation ;
L'item 16 abordait le suivi social ;
L'item 17 concernait le dépistage des cancers ;
L'item 18 portait sur le suivi de la pathologie en médecine générale ;
L'item 19 abordait la question de la coordination du suivi de la maladie ;
L'item 20 concernait le ressenti des patients sur l'exhaustivité du suivi de leur pathologie ;
L'item 21 portait sur les facteurs explicatifs d'un défaut de suivi dans la DM1.

Concernant le suivi spécialisé des différents appareils, lorsqu'une fréquence de suivi était mentionnée par les recommandations récentes, nous avons posé la question de la manière suivante : « Êtes-vous suivi par un (spécialiste correspondant) ? ».

Lorsque, selon les recommandations, le recours à un spécialiste était conditionné par la présence de symptômes, nous avons posé la question de la manière suivante : « Avez-vous déjà vu un (spécialiste correspondant) ? ».

Nous avons conscience de l'ambiguïté existante entre ces deux formulations ; nous avons donc considéré qu'un patient était « suivi » lorsque sa dernière rencontre avec le spécialiste concerné avait eu lieu au cours des trois dernières années, soit trente-six mois. Cette limite a été choisie par analogie avec l'étude de l'AFM de 2011 (12).

A noter cependant, que concernant la kinésithérapie, nous avons considéré qu'un patient était « suivi » lorsque sa dernière rencontre avec le kinésithérapeute avait eu lieu au cours de la dernière année, soit douze mois.

4. Test préalable du questionnaire

Le questionnaire a été évalué sur huit patients lors de consultations de neurologie au CHCB au cours des mois de mai à juillet 2019, ce qui a permis d'améliorer la pertinence des formulations de certaines questions.

5. Analyse statistique

Nous avons décrit les variables qualitatives par calcul des effectifs et des pourcentages ; pour les variables quantitatives par calcul de la moyenne arithmétique et de l'écart type de la moyenne (SD). Le logiciel utilisé pour ces calculs était LibreOffice Calc version 2019.

RÉSULTATS

I. Participants

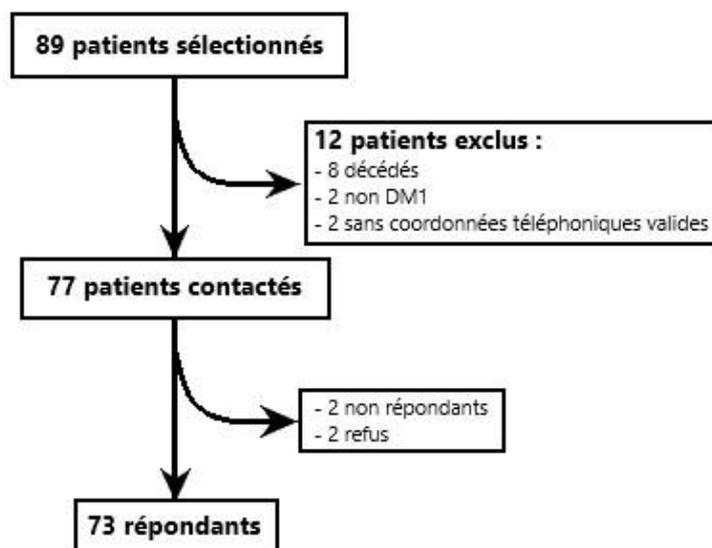


Figure 8 : Participants à l'étude

89 patients ont été initialement sélectionnés dans la cohorte de patients DM1 suivis dans le Sud Aquitain.

La quasi totalité des patients sélectionnés avaient été vus ou étaient suivis, du moins initialement, à l'Hôpital Marin de Hendaye (83 patients sur 89), compte tenu du fait que le Centre de compétence du CHCB n'a été labellisé que récemment, en août 2017.

Sur ces 89 patients, 12 n'ont pas été inclus car 8 d'entre eux étaient décédés au moment de l'inclusion, 2 d'entre eux n'était pas atteint de DM1 (erreur administrative), et pour 2 d'entre eux nous ne disposons pas de coordonnées téléphoniques valides (numéros non attribués).

77 patients ont pu être contacté par téléphone entre le 18-08-2019 et le 03-09-2019.

2 patients inclus n'ont pas donné suite à notre demande malgré plusieurs appels et le dépôt d'un message vocal, et 2 patients inclus ont refusés explicitement de participer à l'étude.

73 patients et/ou aidants ont répondu à notre questionnaire, soit un taux de participation de 95 % (voir figure 8).

La durée des entretiens téléphoniques était en moyenne de 18 min (9 - 52 min).

II. Caractéristiques démographiques et génétiques de la population

Les caractéristiques démographiques et génétiques de notre population sont présentées dans le tableau ci-après (voir tableau 6).

Lorsque le laboratoire d'analyse génétique ayant réalisé le diagnostic moléculaire rendait un résultat indiquant un nombre de répétitions CTG compris dans un intervalle, nous avons pris en compte la moyenne arithmétique de ses deux extrêmes pour nos calculs statistiques.

Tableau 6 : Sexe, âge, et nombre de répétitions CTG des patients répondants

Sexe	Effectif (%)
Homme	33 (45)
Femme	40 (55)

Âge en années	
Moyenne (min - max)	48 (19 - 76)
Médiane [Q1 ; Q3]	49 [38 ; 56]

Nombre de répétitions CTG	
Moyenne (min - max)	467 (50 - 2100)
Médiane [Q1 ; Q3]	357 [130 ; 630]

III. Description de l'exhaustivité et de la fréquence de suivi des différentes pathologies d'organes liés à la DM1

1. Suivi neuromusculaire

Nous avons considéré qu'un patient était « suivi » par un neurologue, s'il l'avait consulté au cours des trois dernières années.

86 % des répondants (n=63) étaient suivis par un neurologue ;

60 % des patients (n=44) avaient consulté un neurologue au cours de la dernière année, conformément aux recommandations ;

26 % des patients (n=19) avaient consulté un neurologue entre les une et trois dernières années ; la dernière consultation s'était déroulée en moyenne il y a 24 mois (SD=6) ;

14 % des patients (n=10) avaient consulté un neurologue il y a plus de trois ans, et ont donc été considérés comme non suivis (voir Figure 9).

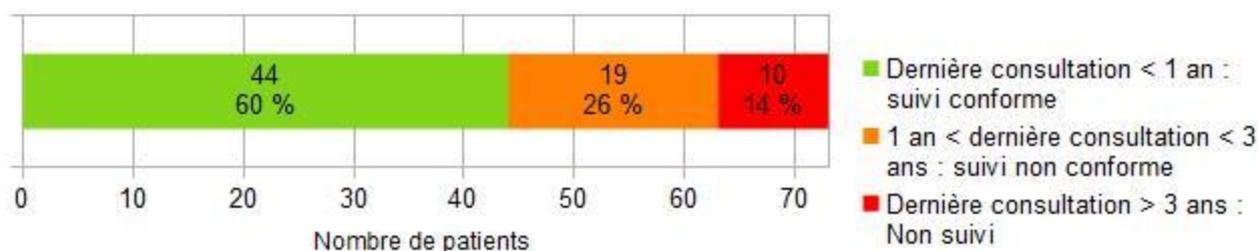


Figure 9 : Nombre de patients suivis par un neurologue et date de la dernière consultation

2. Suivi cardiologique

a) Consultation de cardiologie

98 % soit la quasi-totalité des répondants (n=72) étaient suivis par un cardiologue ;

90 % des patients (n=66) avaient consulté un cardiologue au cours de la dernière année, conformément aux recommandations ;

8 % des patients (n=6) avaient consulté un cardiologue entre les une et trois dernières années ; la dernière consultation s'était déroulée en moyenne il y a 23 mois (SD=2) ;

Près de 2 % des patients (n=1) avaient consulté un cardiologue il y a plus de trois ans, et ont donc été considérés comme non suivis (voir figure 10).

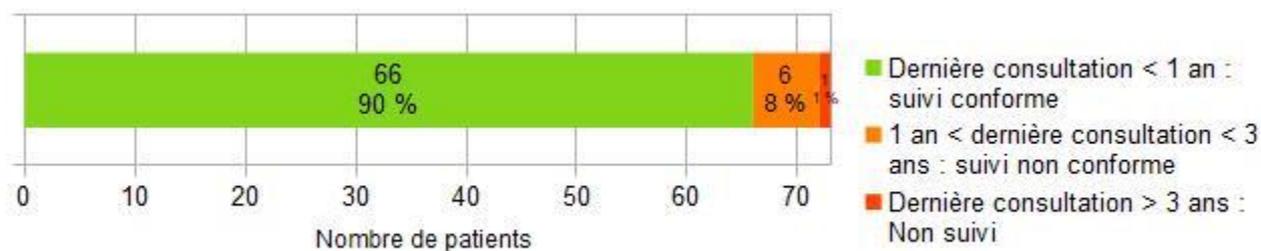


Figure 10 : Nombre de patients suivis par un cardiologue et date de la dernière consultation

b) ECG

La totalité des répondants (n=73) avaient déjà bénéficié d'un ECG ;

90 % des patients (n=66) avaient bénéficié d'un ECG au cours de la dernière année, conformément aux recommandations ;

10 % des patients (n=7) avaient bénéficié d'un ECG il y a plus d'un an ; ce dernier avait eu lieu en moyenne il y a 28 mois (SD=14) (voir figure 11).

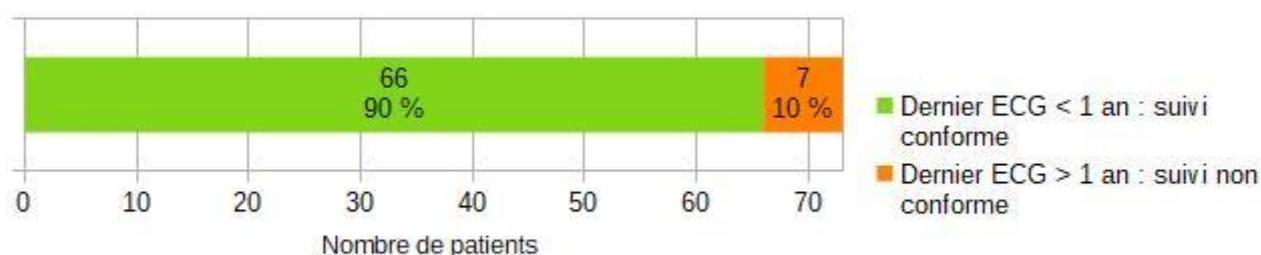


Figure 11 : Nombre de patients ayant déjà bénéficié d'un ECG et date du dernier examen

c) Holter-ECG

Déclaration spontanée: sans que la question leur soit explicitement posée, 9 patients ont déclaré être porteurs d'un stimulateur cardiaque, et 1 patient a déclaré être porteur d'un défibrillateur automatique implantable. Concernant la surveillance rythmique, nous avons considéré que les patients porteurs d'un dispositif cardiaque implantable, avaient « bénéficié d'un Holter-ECG » lors du dernier contrôle de leur appareil par un cardiologue.

Ainsi, 89 % des répondants (n=65) avaient déjà bénéficié d'un Holter-ECG ;

73 % des patients (n=53) avaient bénéficié d'un Holter-ECG au cours de la dernière année, conformément aux recommandations ;

16 % des patients (n=12) avaient bénéficié d'un Holter-ECG il y a plus d'un an ; ce dernier avait eu lieu en moyenne il y a 36 mois (SD=28) ;

10 % des patients (n=7) n'avaient jamais bénéficié d'un Holter-ECG ;

1 % des patients (n=1) ne savaient pas s'ils avaient déjà bénéficié d'un Holter-ECG (NSP) (voir figure 12).

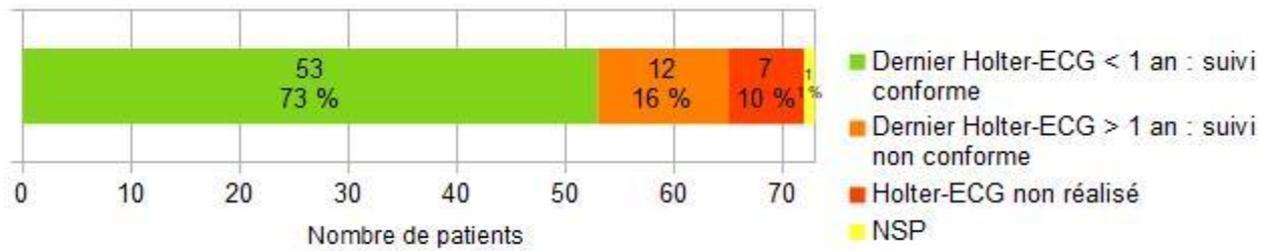


Figure 12 : Nombre de patients ayant déjà bénéficié d'un Holter-ECG et date du dernier examen

d) Échographie cardiaque

89 % des répondants (n=65) avaient déjà bénéficié d'une échographie cardiaque ;

84 % des patients (n=61) avaient bénéficié d'une échographie cardiaque au cours des 3 dernières années, conformément aux recommandations ;

3 % des patients (n=2) avaient bénéficié d'une échographie cardiaque entre les 3 et 5 dernières années, ce qui est possiblement conforme aux recommandations ;

3 % des patients (n=2) avaient bénéficié d'une échographie cardiaque il y a plus de 5 ans ; cette dernière avait eu lieu en moyenne il y a 102 mois (SD=8) ;

8 % des patients (n=6) n'avaient jamais bénéficié d'une échographie cardiaque ;

Près de 3 % des patients (n=2) ne savaient pas s'ils avaient déjà bénéficié d'une échographie cardiaque (voir figure 13).

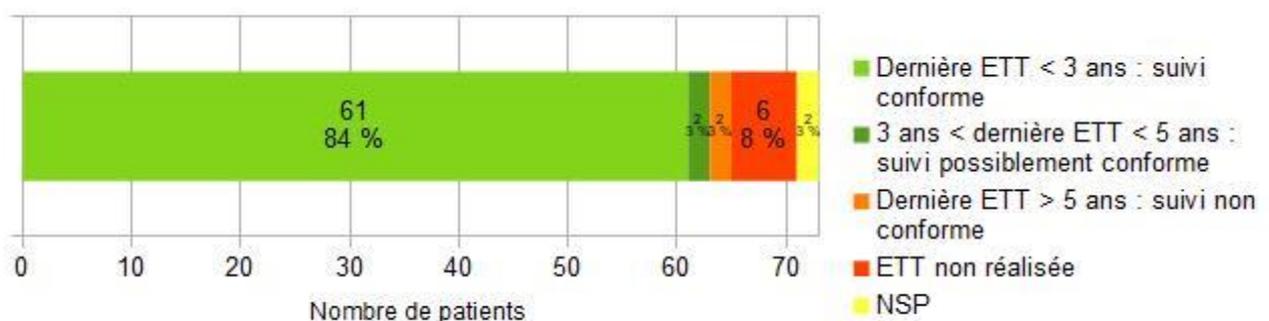


Figure 13 : Nombre de patients ayant déjà bénéficié d'une échographie cardiaque (ETT) et date du dernier examen

3. Suivi pneumologique

a) Consultation de pneumologie

50 % des répondants (n=37) étaient suivis par un pneumologue ;

23 % des patients (n=17) avaient consulté un pneumologue au cours des 6 derniers mois, conformément aux recommandations ;

27 % des patients (n=20) avaient consulté un pneumologue il y a plus de 6 mois ; la dernière consultation s'était déroulée en moyenne il y a 14 mois (SD=7) (voir figure 14).



Figure 14 : Nombre de patients suivis par un pneumologue et date de la dernière consultation.

b) Spirométrie

64 % des répondants (n=47) avaient déjà bénéficié d'une spirométrie ;

16 % des patients (n=12) avaient bénéficié d'une spirométrie au cours des 6 derniers mois, conformément aux recommandations ;

48 % des patients (n=35) avaient bénéficié d'une spirométrie il y a plus de 6 mois ; cette dernière avait eu lieu en moyenne il y a 40 mois (SD=49) ;

4 % des patients (n=3) avaient déclaré qu'une spirométrie était irréalisable chez eux ;

30 % des patients (n=22) n'avaient jamais bénéficié d'une spirométrie ;

Près de 2 % des patients (n=1) ne savaient pas s'ils avaient déjà bénéficié d'une spirométrie (voir figure 15).

Déclaration spontanée : A noter que plusieurs patients avaient déclaré avoir réalisé une spirométrie dans un autre contexte que celui d'une consultation de pneumologie.

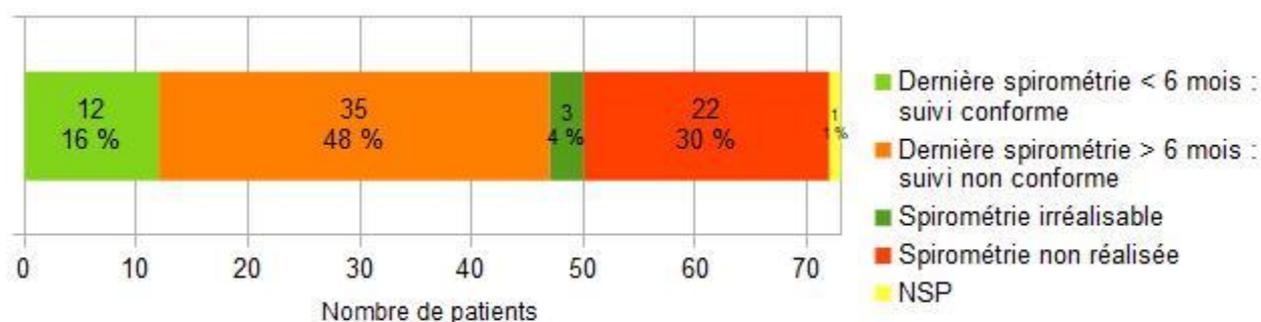


Figure 15 : Nombre de patients ayant déjà bénéficié d'une spirométrie et date du dernier examen

c) Vaccination anti-grippale

66 % des répondants (n=48) avaient déjà été vaccinés contre la grippe saisonnière ;

52 % des patients (n=38) avaient été vaccinés au cours de la dernière année, conformément aux recommandations.

14 % des patients (n=10) avaient été vaccinés il y a plus d'un an ; la dernière vaccination anti-grippale avait été réalisée en moyenne il y a 89 mois (SD=59) (voir figure 16).



Figure 16 : Nombre de patients ayant déjà été vaccinés contre la grippe et date de la dernière vaccination

d) Vaccination anti-pneumococcique

18 % des répondants (n=13) avaient déjà été vaccinés contre le pneumocoque, conformément aux recommandations ;

48 % des patients (n=35) n'avaient jamais été vaccinés contre le pneumocoque ;

34 % des patients (n=25) ne savaient pas s'ils avaient déjà été vaccinés contre le pneumocoque (voir figure 17).

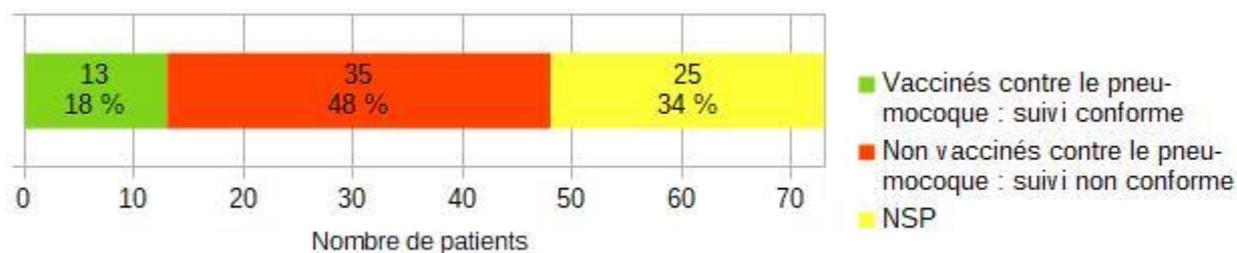


Figure 17 : Nombre de patients ayant déjà été vaccinés contre le pneumocoque

4. Suivi du sommeil

52 % des répondants (n=38) avaient déjà bénéficié d'une consultation pour des troubles du sommeil et/ou réalisé un enregistrement du sommeil; la dernière consultation ou la dernière polysomnographie avait eu lieu en moyenne il y a 30 mois (SD=48) (voir figure 18).

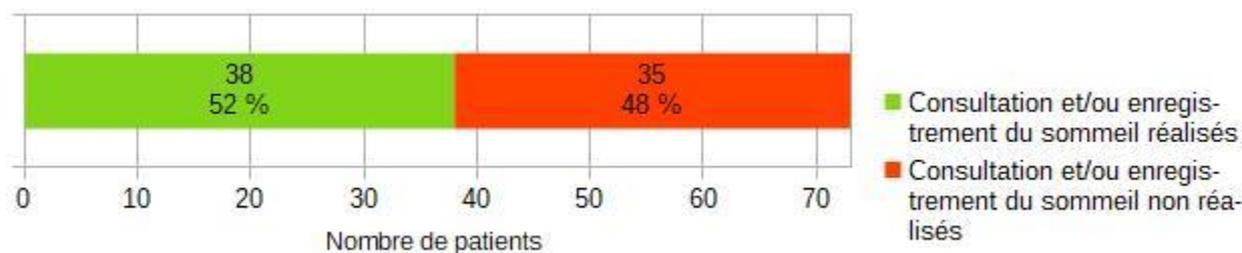


Figure 18 : Nombre de patients ayant déjà bénéficié d'une consultation pour des troubles du sommeil et/ou réalisé un enregistrement du sommeil

5. Suivi ophtalmologique

95 % des répondants (n=70) étaient suivis par un ophtalmologue ;

68 % des patients (n=50) avaient consulté un ophtalmologue au cours de la dernière année, conformément aux recommandations ;

27 % des patients (n=20) avaient consulté un ophtalmologue entre les une et trois dernières années ;

la dernière consultation s'était déroulée en moyenne il y a 25 mois (SD=7) ;

Près de 4 % des patients (n=3) avaient consulté un ophtalmologue il y a plus de trois ans, et ont donc été considérés comme non suivis (voir figure 19).

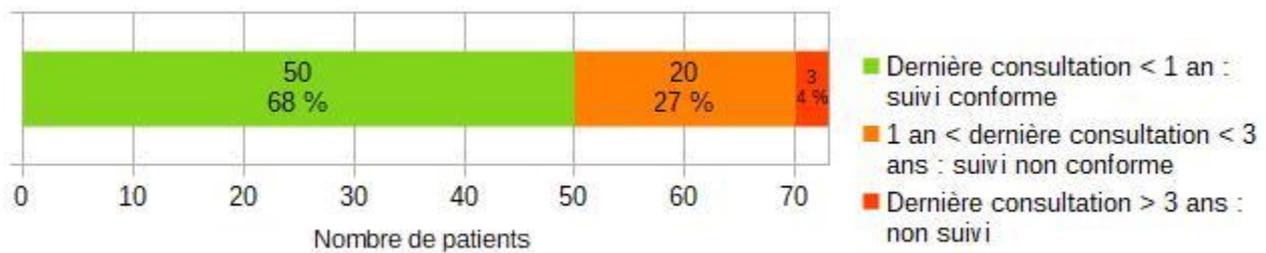


Figure 19 : Nombre de patients suivis par un ophtalmologue et date de la dernière consultation

6. Suivi rééducatif moteur

a) Consultation de médecine physique et de réadaptation (MPR)

13 % des répondants (n=10) étaient suivis par un médecin rééducateur ;

12 % des patients (n=9) avaient consulté un médecin rééducateur au cours de la dernière année, conformément aux recommandations ;

Près de 1 % des patients (n=1) avaient consulté un médecin rééducateur entre les une et trois dernières années ; la dernière consultation s'était déroulée il y a 18 mois (voir figure 20).

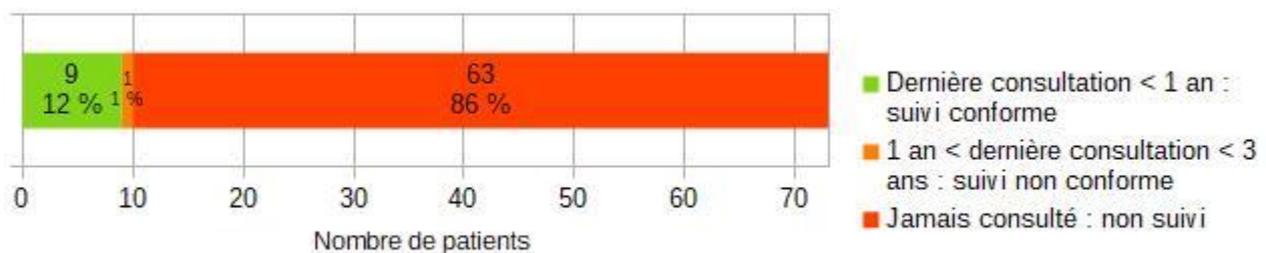


Figure 20 : Nombre de patients suivis par un médecin rééducateur et date de la dernière consultation

b) Kinésithérapie

71 % des répondants (n=52) étaient suivis par un kinésithérapeute ;

53 % des patients (n=39) étaient suivis de manière hebdomadaire voire pluri-hebdomadaire ;

18 % des patients (n=13) étaient suivis ponctuellement, c'est-à-dire de manière au moins annuelle ; la dernière consultation s'était déroulée en moyenne il y a 6 mois (SD=4) (voir figure 21).



Figure 21 : Nombre de patients suivis par un kinésithérapeute et rythme des consultations

c) Ergothérapie

26 % des répondants (n=19) étaient suivis par un ergothérapeute ;

18 % des patients (n=13) avaient consulté un ergothérapeute au cours de la dernière année, conformément aux recommandations :

8 % des patients (n=6) avaient consulté un ergothérapeute entre les une et trois dernières années ; la dernière consultation s'était déroulée en moyenne il y a 27 mois (SD=7) ;

74 % des patients (n=54) n'étaient pas suivis par un ergothérapeute : 5 % des patients (n=4) avaient consulté un ergothérapeute il y a plus de trois ans, et 69 % (n=50) des patients n'avaient jamais consulté un ergothérapeute (voir figure 22).



Figure 22 : Nombre de patients suivis par un ergothérapeute et date de la dernière consultation

Déclaration spontanée : la plupart des patients ayant déjà consulté un médecin rééducateur et/ou un ergothérapeute, avaient rapportés qu'ils avaient été amenés à rencontrer ses praticiens dans le cadre de séjour rééducatif dans des établissements de soins de suite et de réadaptations.

d) Activité physique

51 % des répondants (n=37) pratiquaient une activité physique régulièrement, conformément aux recommandations (voir figure 23).

Déclaration spontanée : la pratique régulière de la marche était souvent citée.



Figure 23 : Nombre de patients pratiquant une activité physique régulière

7. Suivi orthophonique

13 % des répondants (n=10) étaient suivis par un orthophoniste ;

12 % des patients (n=9) avaient consulté un orthophoniste au cours de la dernière année, conformément aux recommandations ;

Près de 1 % des patients (n=1) avaient consulté un orthophoniste entre les une et trois dernières années ; la dernière consultation s'était déroulée il y a 24 mois ;

86 % des patients (n=63) n'étaient pas suivis par un orthophoniste : 20 % des patients (n=15) avaient consulté un orthophoniste il y a plus de trois ans, souvent dans l'enfance ou l'adolescence, et 66 % des patients (n=48) n'avaient jamais consulté un orthophoniste (voir figure 24).



Figure 24 : Nombre de patients suivis par un orthophoniste et date de la dernière consultation

8. Suivi digestif

37 % des répondants (n=27) avaient déjà consulté un hépato-gastro-entérologue ; la dernière consultation s'était déroulée en moyenne il y a 71 mois (SD=63) (voir figure 25).

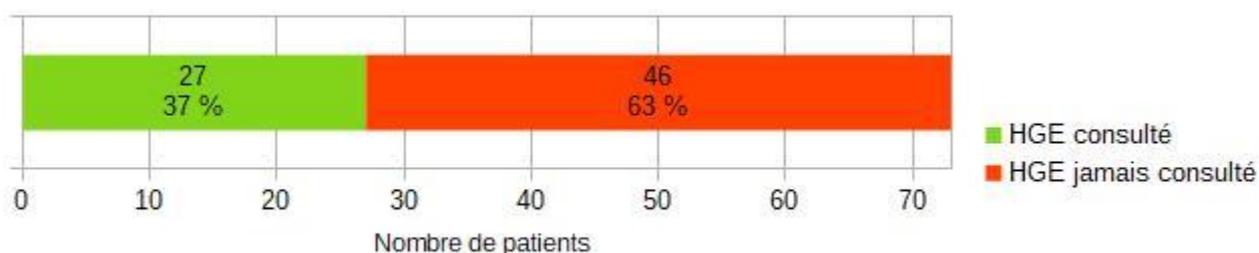


Figure 25 : Nombre de patients ayant déjà consulté un hépato-gastro-entérologue (HGE)

9. Suivi neuro-psychiatrique

a) Bilan neuropsychologique

15 % des répondants (n=11) avaient déjà bénéficié d'un bilan neuropsychologique ; la dernière évaluation s'était déroulée en moyenne il y a 42 mois (SD=38) (voir figure 26).



Figure 26 : Nombre de patients ayant déjà bénéficié d'un bilan neuropsychologique

b) Évaluation psychologique

47 % des répondants (n=34) avaient déjà consulté un psychiatre ou un psychologue ; la dernière consultation s'était déroulée en moyenne il y a 108 mois (SD=108) (voir figure 27).

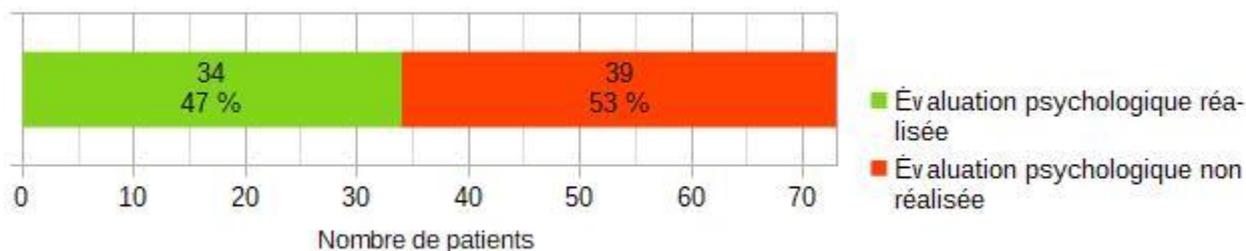


Figure 27 : Nombre de patients ayant déjà consulté un psychiatre ou un psychologue

10. Suivi dermatologique

64 % des répondants (n=47) avaient déjà consulté par un dermatologue ; la dernière consultation s'était déroulée en moyenne il y a 66 mois (SD=80) (voir figure 28).

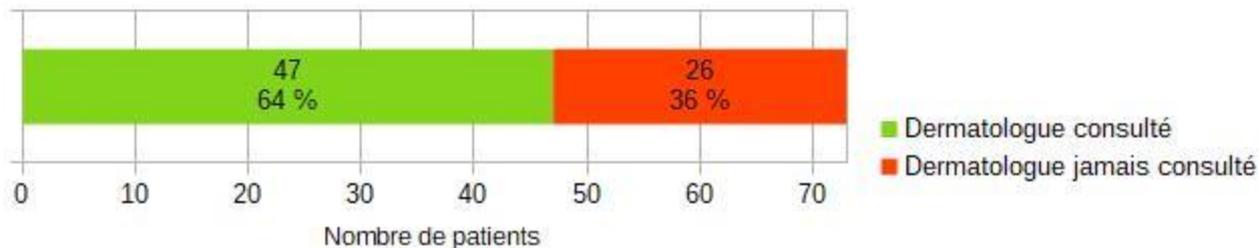


Figure 28 : Nombre de patients ayant déjà consulté un dermatologue

11. Suivi odontologique

82 % des répondants (n=60) étaient suivis par un chirurgien-dentiste ;

64 % des patients (n=47) avaient consulté un chirurgien-dentiste au cours de la dernière année, conformément aux recommandations ;

18 % des patients (n=13) avaient consulté un chirurgien-dentiste entre les une et trois dernières années ; la dernière consultation s'était déroulée en moyenne il y a 29 mois (SD=7) ;

18 % des patients (n=13) avaient consulté un chirurgien-dentiste il y a plus de trois ans, et ont donc été considérés comme non suivis (voir figure 29).



Figure 29 : Nombre patients suivis par un chirurgien-dentiste et date de la dernière consultation

12. Suivi diététique / nutritionnel

32 % des répondants (n=23) avaient déjà consulté un(e) diététicien(ne) ou un(e) nutritionniste ; la dernière consultation s'était déroulée en moyenne il y a 45 mois (SD=79) (voir figure 30).



Figure 30 : Nombre de patients ayant déjà consulté un(e) diététicien(ne) ou un(e) nutritionniste

13. Suivi biologique

• 68 % des patients (n=50) avaient bénéficié d'un bilan glycémique au cours de la dernière année, conformément aux recommandations ;

11 % des patients (n=8) avaient bénéficié d'un bilan glycémique il y a plus d'un an ; le dernier dosage avait été effectué en moyenne il y a 29 mois (SD=7) ;

Les autres patients, soit 21 % des interrogés (n=15), ne savaient pas quand avait eu lieu leur dernier bilan glycémique (voir figure 31).

- 70 % des patients (n=51) avaient bénéficié d'un bilan lipidique au cours de la dernière année, conformément aux recommandations ;

11 % des patients (n=8) avaient bénéficié d'un bilan lipidique il y a plus d'un an ; le dernier dosage avait été effectué en moyenne il y a 29 mois (SD=7) ;

Les autres patients, soit 19 % des interrogés (n=14), ne savaient pas quand avait eu lieu leur dernier bilan lipidique (voir figure 31).

- 64 % des patients (n=47) avaient bénéficié d'un bilan biologique hépatique au cours de la dernière année, conformément aux recommandations ;

8 % des patients (n=6) avaient bénéficié d'un bilan biologique hépatique il y a plus d'un an ; le dernier dosage avait été effectué en moyenne il y a 29 mois (SD=8) ;

Les autres patients, soit 27 % des interrogés (n=20), ne savaient pas quand avait eu lieu leur dernier bilan biologique hépatique (voir figure 31).

- 58 % des patients (n=42) avaient bénéficié d'un bilan biologique thyroïdien au cours de la dernière année, conformément aux recommandations ;

8 % des patients (n=6) avaient bénéficié d'un bilan biologique thyroïdien il y a plus d'un an ; le dernier dosage avait été effectué en moyenne il y a 27 mois (SD=7) ;

Les autres patients, soit 34 % des interrogés (n=25), ne savaient pas quand avait eu lieu leur dernier bilan biologique thyroïdien (voir figure 31).

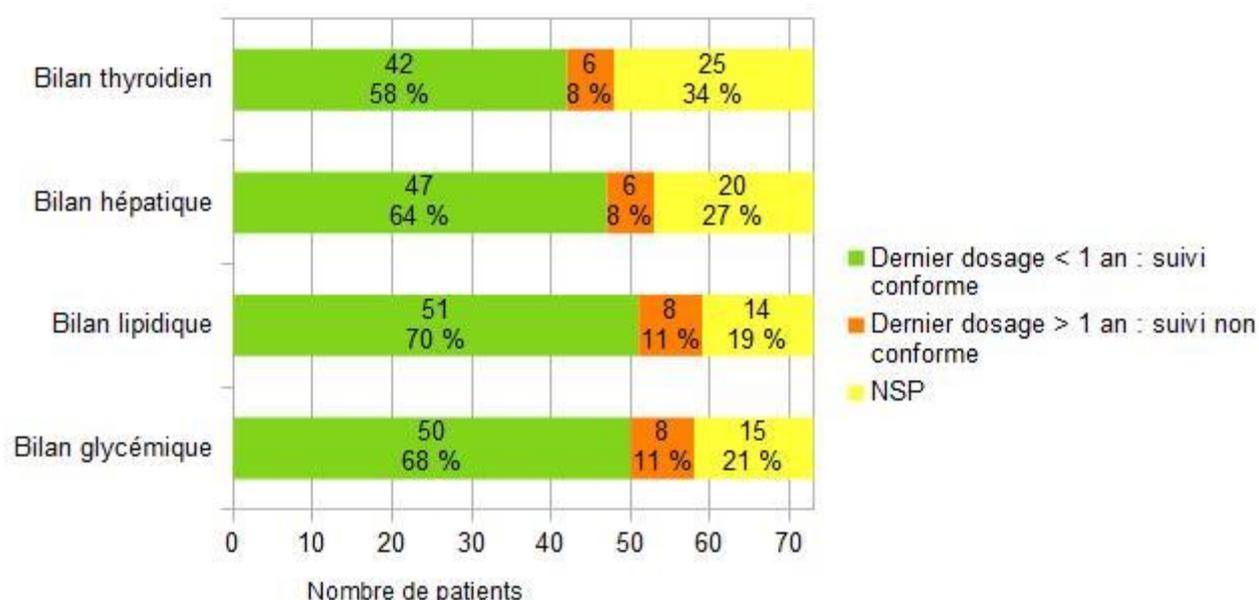


Figure 31 : Nombre de patients suivis par rapport à différents paramètres biologiques et date du dernier dosage

- Aucun homme interrogé n'avait bénéficié d'un dosage des hormones sexuelles au cours de la dernière année, conformément aux recommandations ;

6 % des hommes interrogés (n=2) avaient bénéficié d'un dosage des hormones sexuelles il y a plus d'un an, le dernier dosage avait été effectué en moyenne il y a 330 mois (SD=127) ;

Les autres patients de sexe masculin, soit 94 % des hommes interrogés (n=31), ne savaient pas quand avait eu lieu leur dernier dosage des hormones sexuelles (voir figure 32).

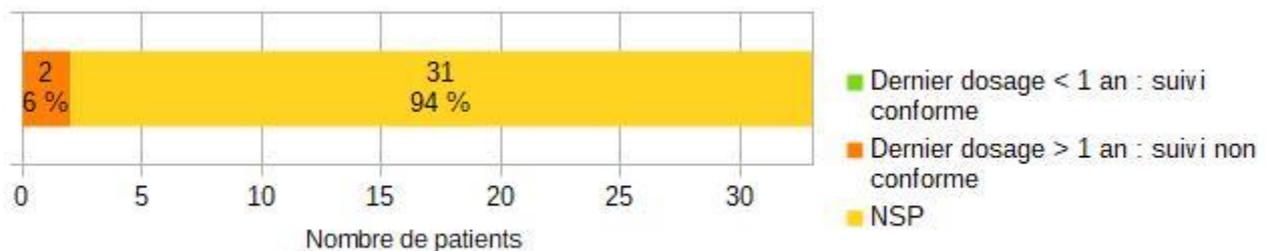


Figure 32 : Nombre de patients de sexe masculin suivis sur le plan biologique concernant le dosage des hormones sexuelles et date du dernier dosage

- 23 % des femmes interrogées (n=9) avaient déjà bénéficié d'un dosage des hormones sexuelles ; le dernier dosage avait été effectué en moyenne il y a 90 mois (SD=106) (voir figure 33).



Figure 33 : Nombre de patients de sexe féminin ayant déjà bénéficié d'un dosage des hormones sexuelles

Déclaration spontanée : la plupart des patients ayant bénéficié d'un dosage des hormones sexuelles, homme ou femme, avaient déclaré que cet examen avait été réalisé dans le cadre d'un bilan d'infertilité.

14. Conseil génétique

82 % des répondants (n=60) avaient déjà bénéficié d'une consultation de conseil génétique, conformément aux recommandations (voir figure 34).

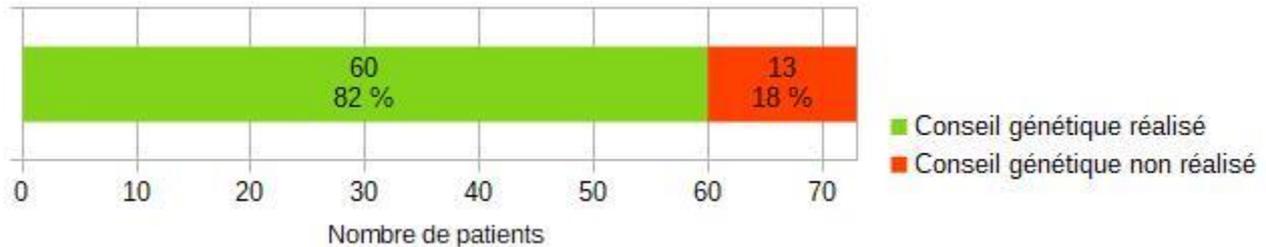


Figure 34 : Nombre de patients ayant déjà bénéficié d'une consultation de conseil génétique

15. Procréation et parentalité

18 % des répondants (n=13) avaient déjà bénéficié d'un suivi médical spécialisé pour un problème de fertilité (voir figure 35).

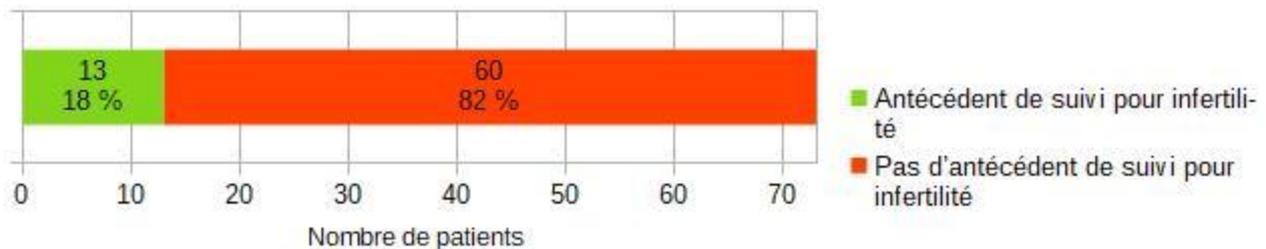


Figure 35 : Nombre de patients ayant déjà bénéficié d'un suivi médical pour un problème de fertilité

21 % des répondants (n=15) avaient déjà bénéficié d'une consultation de conseil génétique avant un projet de grossesse au sein de leur couple (voir figure 36).



Figure 36 : Nombre de patients ayant déjà bénéficié d'une consultation de conseil génétique préconceptionnelle

Remarque : l'information correspondant au fait d'avoir déjà eu un projet de grossesse au sein du couple n'avait pas été recueillie dans ce questionnaire.

- 5 % des répondants (n=4) avaient déjà bénéficié d'un suivi de grossesse par un gynécologue-obstétricien spécialisé dans les grossesses à haut risques ;

93 % des patients (n=68) n'avaient jamais bénéficié d'un suivi de grossesse par un gynécologue-obstétricien spécialisé dans les grossesses à haut risques ;

Près de 1 % des patients (n=1) ne savaient pas s'ils avaient déjà bénéficié d'un tel suivi obstétrical (voir figure 37).

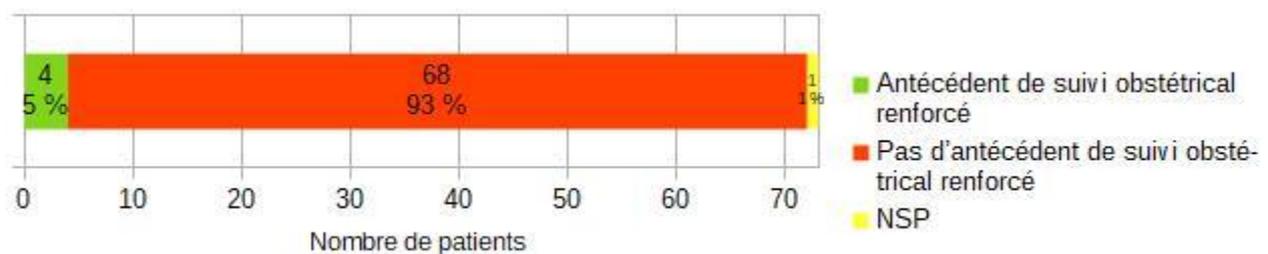


Figure 37 : Nombre de patients ayant déjà bénéficié d'un suivi de grossesse par un gynécologue-obstétricien spécialisé dans les grossesses à haut risques

Remarque : l'information correspondant au fait d'avoir déjà connu au moins une grossesse au sein du couple n'avait pas été recueillie dans ce questionnaire.

Déclaration spontanée: plusieurs patients avaient mentionné le fait qu'ils ne se savaient pas porteur de la maladie avant de concevoir leurs enfants, d'où l'absence de consultation de conseil génétique préconceptionnelle et possiblement de suivi obstétrical renforcé.

De plus, quelques patients avaient mentionné le fait qu'il leur avait été conseillé par des professionnels de santé de ne pas concevoir d'enfant.

Enfin, à noter qu'un patient avait déclaré avoir fait un don de spermatozoïdes volontaire et anonyme il y a une quarantaine d'années.

16. Suivi social

33 % des répondants (n=24) avaient déjà bénéficié de l'aide d'un(e) assistant(e) social(e) ; la dernière rencontre avait eu lieu en moyenne il y a 51 mois (SD=61) (voir figure 38).



Figure 38 : Nombre de patients ayant déjà bénéficié de l'aide d'un(e) assistant(e) social(e)

Déclaration spontanée : un patient avait mentionné avoir bénéficié de l'aide d'un(e) assistant(e) social(e) dans son enfance ; un patient avait déclaré avoir bénéficié d'une aide sociale de la part d'un référent parcours de santé de l'AFM.

17. Dépistage des cancers

Le dépistage organisé du cancer colo-rectal et du cancer du sein en France concerne les sujets de 50 à 74 ans, et est recommandé tout les deux ans par le Ministère de la Santé. Seuls deux patients de notre cohorte avaient plus de 74 ans ; il s'agissait de deux femmes de 76 ans. Les réponses de ses deux patientes ont été incluses dans les résultats de cette partie, car nous avons considéré qu'au cours des deux dernières années, elles avaient l'âge d'être éligible au dépistage.

a) Cancer colo-rectal

Au sein de notre population d'étude, 36 patients avaient 50 ans ou plus (49%). Le sujet le plus âgé de notre cohorte était une femme de 76 ans.

69 % de ces patients (n=25) avaient déjà bénéficié d'un dépistage du cancer colo-rectal ;

58 % de ces patients (n=21) avaient bénéficié d'un dépistage du cancer colo-rectal au cours des deux dernières années, conformément aux recommandations;

11 % de ces patients (n=4) avaient bénéficié d'un dépistage du cancer colo-rectal il y a plus de deux ans ; ce dernier avait été effectué en moyenne il y a 45 mois (SD=6) (voir figure 39).

A noter que 2 patients avaient mentionné avoir bénéficié d'une coloscopie au cours des cinq dernières années ; nous avons donc considéré qu'ils avaient bénéficié d'un dépistage du cancer colo-rectal au cours des 2 dernières années.

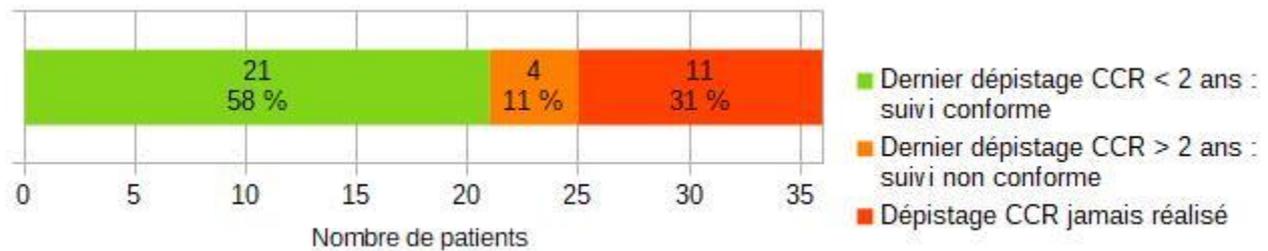


Figure 39 : Nombre de patients ayant déjà bénéficié d'un dépistage du cancer colo-rectal (CCR) et date du dernier dépistage

b) Cancer du sein

22 patientes de notre population étaient des femmes de 50 ans ou plus (30%).

95 % de ces patientes (n=21) avaient déjà bénéficié d'un dépistage du cancer du sein ;

77 % de ces patientes (n=17) avaient bénéficié d'un dépistage du cancer du sein au cours des deux dernières années, conformément aux recommandations ;

18 % de ces patientes (n=4) avaient bénéficié d'un dépistage du cancer du sein il y a plus de deux ans ; cette dernière avait été effectuée en moyenne il y a 51 mois (SD=11) (voir figure 40).



Figure 40 : Nombre de patientes ayant déjà bénéficié d'un dépistage du cancer du sein et date du dernier dépistage

c) Cancer du col de l'utérus

Le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus concerne les femmes de 25 à 65 ans, et est recommandé tout les trois ans par le Ministère de la Santé.

32 patients de notre population étaient des femmes entre 25 et 65 ans (44%). 3 de ces patientes avaient un antécédent d'hystérectomie totale ; nous les avons donc exclu des résultats pour cette question. Les résultats pour cette question portaient donc sur 29 patientes.

94 % de ces patientes (n=27) avaient déjà bénéficié d'un dépistage du cancer du col de l'utérus ; 66 % de ces patientes (=19) avaient bénéficié d'un dépistage du cancer du col de l'utérus au cours des trois dernières années, conformément aux recommandations ; 28 % de ces patientes (n=8) avaient bénéficié d'un dépistage du cancer du col de l'utérus il y a plus de trois ans ; ce dernier avait été effectué en moyenne il y a 95 mois (SD=110) (voir figure 41).



Figure 41 : Nombre de patientes ayant déjà bénéficié d'un dépistage du cancer du col de l'utérus (CCU) et date du dernier dépistage

IV. Suivi de la DM1 en médecine générale

56 % des répondants (n=41) consultaient leur médecin généraliste concernant leur DM1 ; la totalité de ces patients (n=41) avaient consulté leur médecin généraliste concernant leur DM1 au cours de la dernière année (voir figure 42).

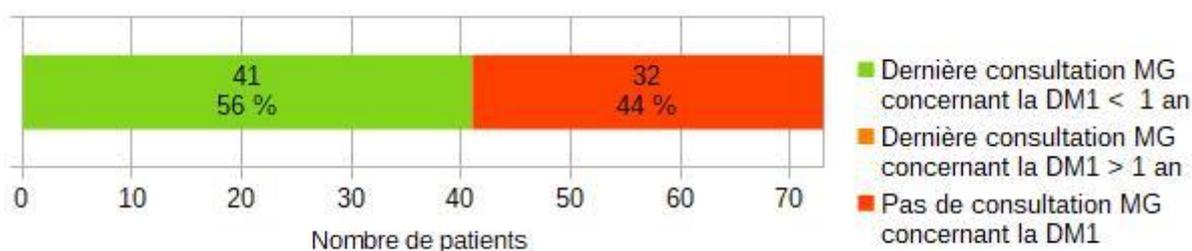


Figure 42 : Nombre de patients consultant leur médecin généraliste (MG) concernant leur DM1 et date de la dernière consultation

Déclaration spontanée : les motifs de consultation en médecine générale ayant été cités régulièrement au cours de nos interrogatoires étaient : prescription de kinésithérapie, prescription et

analyse de bilan biologique sanguin, prise en charge d'infections pulmonaires, rédaction de certificat médicaux (notamment dossier MDPH), gestion des antalgiques.

V. Acteurs de la coordination des soins dans la DM1

37 % des répondants (n=27) estimaient que leur neurologue avait un rôle de coordination dans le suivi de leur DM1 ;

19 % des répondants (n=14) estimaient que leur médecin généraliste avait un rôle de coordination dans le suivi de leur DM1 ;

Aucun patient n'a estimé que son médecin MPR avait un rôle de coordination dans le suivi de sa DM1 ;

12 % des répondants (n=9) estimaient qu'une autre personne avait un rôle de coordination dans le suivi de leur DM1 ; ont été cités : aidant principal, infirmière de foyer d'hébergement médicalisé, sage femme, cardiologue, pneumologue, hépato-gastro-entérologue ;

44 % des répondants (n=32) estimaient qu'aucun médecin n'intervenait dans la coordination du suivi de leur DM1, et qu'ils assuraient eux-mêmes cette coordination (voir figure 43).

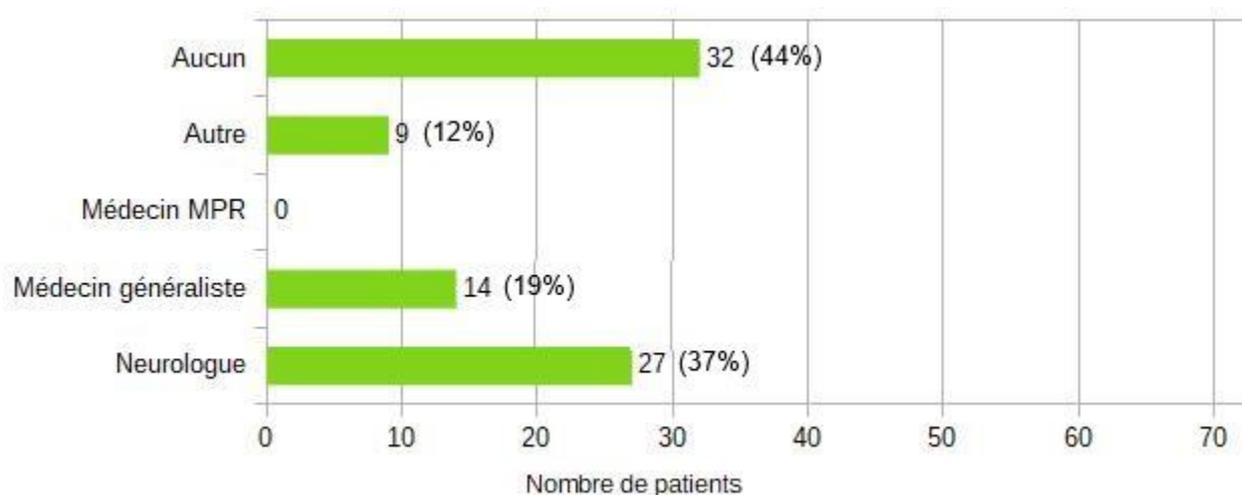


Figure 43 : Nombre de patients attribuant un rôle de coordination dans le suivi de leur DM1 à différents médecins

VI. Ressenti des patients sur l'exhaustivité du suivi de leur pathologie

75 % des répondants (n=55) se sentaient globalement suffisamment suivi par rapport à leur pathologie (voir figure 44).

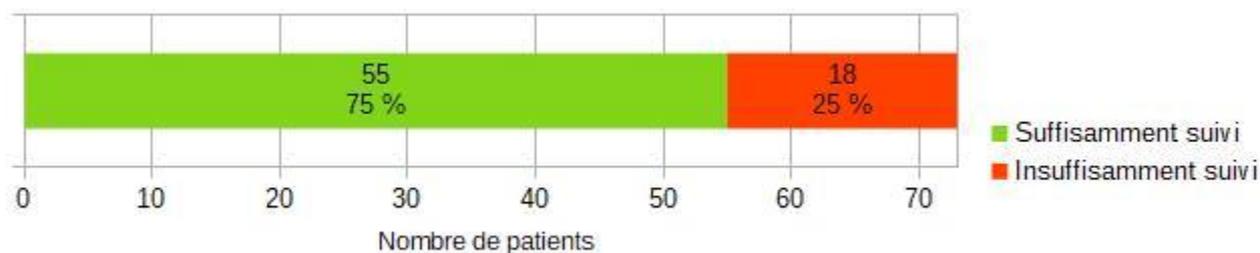


Figure 44 : Nombre de patients de sentant globalement suffisamment suivi par rapport à leur pathologie

VII. Facteurs explicatifs d'un défaut de suivi médical dans la DM1

44 % des patients (n=32) pensaient qu'ils seraient mieux suivis, si leur médecin généraliste connaissait mieux leur pathologie ;

41 % des patients (n=30) pensaient qu'ils seraient mieux suivis, si leurs médecins spécialistes connaissaient mieux leur pathologie ;

42 % des patients (n=31) pensaient qu'ils seraient mieux suivis, si eux-mêmes connaissaient mieux leur pathologie ;

47 % des patients (n=34) pensaient qu'ils seraient mieux suivis, si leurs médecins étaient plus facilement accessibles en terme de distance, et/ou de disponibilité, et/ou d'accessibilité, et/ou de coût ;

42 % des patients (n=31) pensaient qu'ils seraient mieux suivis, si eux-mêmes étaient plus attentifs à leur suivi médical (voir figure 45).

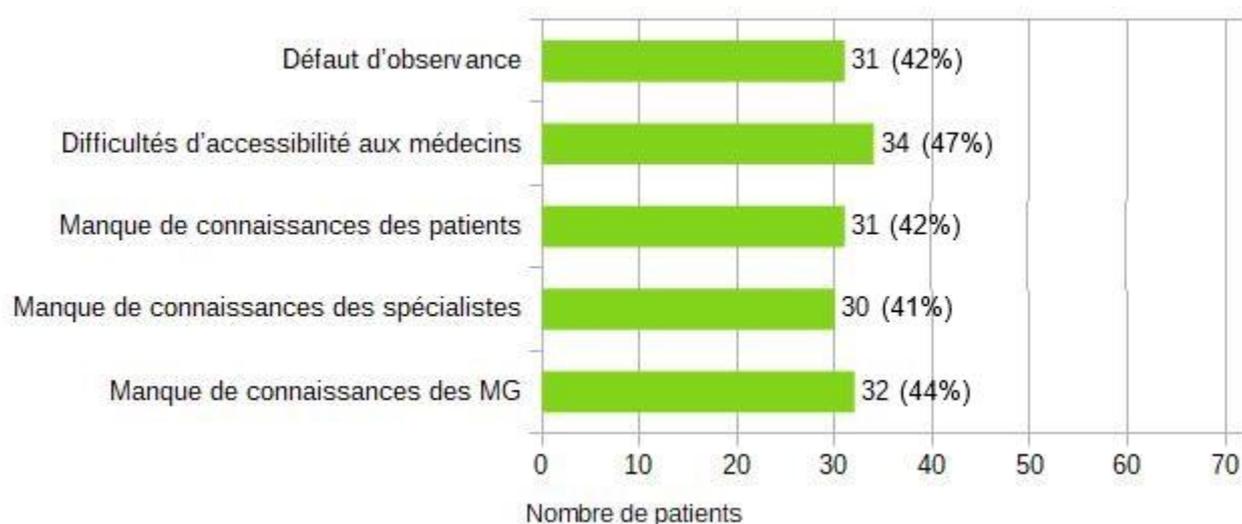


Figure 45 : Nombre de patients en accord avec différents facteurs explicatifs potentiels d'un défaut de suivi médical dans la DM1

VIII. Exhaustivité du suivi selon les recommandations

1. Suivi clinique conforme aux recommandations

Le diagramme suivant reprend, pour différents systèmes d'organes impactés par la DM1, la proportion de patients bénéficiant d'un suivi clinique spécialisé conforme aux recommandations, en termes de réalisation du suivi et de fréquence de suivi (voir figure 46).

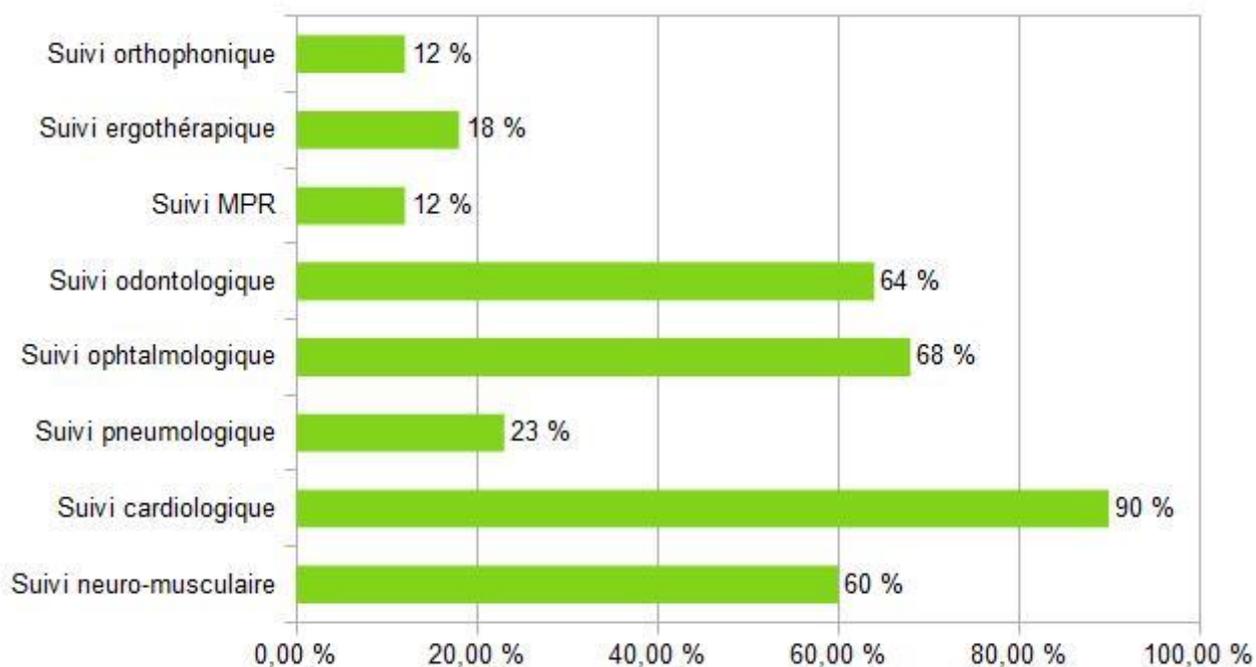


Figure 46 : Proportion de patients bénéficiant, pour différents systèmes d'organes impactés par la DM1, d'un suivi clinique spécialisé conforme aux recommandations

2. Suivi paraclinique conforme aux recommandations

Le diagramme suivant reprend la proportion de patients bénéficiant de différents examens paracliniques conformément aux recommandations, en termes de réalisation de l'examen et de fréquence de réalisation (voir figure 47).

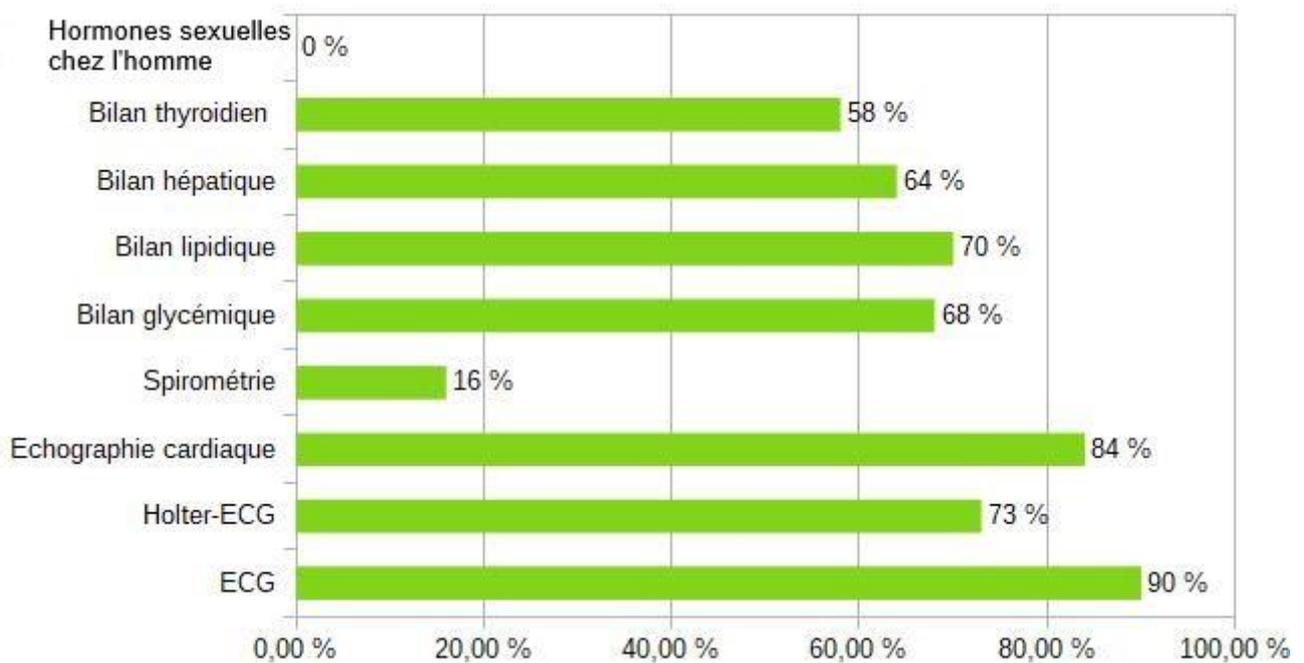


Figure 47 : Proportion de patients bénéficiant de différents examens paracliniques conformément aux recommandations

DISCUSSION

Dans cette étude descriptive concernant 73 patients atteints de DM1 suivis dans les Centres de compétences Sud Aquitain, nous nous sommes intéressés à la conformité du suivi multidisciplinaire selon deux recommandations récentes pour cette pathologie.

Le suivi médical des patients DM1 reste peu documenté, seules quelques études quantitatives s'y sont intéressées :

- une étude réalisée en 1999 dans le Nord-Pas-de-Calais, ayant évalué sur un échantillon de 118 patients adultes atteints de pathologies neuromusculaires diverses (dont 11 patients DM1), la proportion suivie régulièrement par différents médecins spécialistes et paramédicaux (4).

- l'enquête menée par l'AFM en France en 2011, ayant évalué sur un large échantillon de 1013 patients DM1, la proportion suivie par différents spécialistes d'organes et professionnels paramédicaux, ainsi que la fréquence de leur suivi. La population interrogée comprenait 4 % de patients mineurs (12).

- une étude nord-américaine publiée en avril 2019 nommée « The Christopher Project » (TCP), inspirée de l'étude de l'AFM, ayant évalué sur une cohorte de 1180 patients atteints de dystrophie myotonique (DM), la proportion suivie par différents médecins spécialistes et paramédicaux, ainsi que la fréquence de leur suivi. La population d'étude comprenait au moins 17 % de patients atteints de dystrophie myotonique de type 2, ainsi que des patients mineurs (128,314).

La comparaison de nos résultats à ceux de ces travaux devra rester prudente, compte tenu des différences entre les populations d'études, et des différences entre les systèmes de soins nord-américain et français impliquant une accessibilité aux soins différente.

I. Discussion des résultats

1. Suivi systématique recommandé

Concernant le suivi neuromusculaire, compte tenu de notre mode de recrutement, la totalité des patients interrogés avaient déjà consulté un neurologue. De plus, de part le fait que la DM1 soit d'abord identifiée comme une maladie neuromusculaire, il est cohérent que chaque patient diagnostiqué ait au moins une fois consulté un neurologue.

Une grande majorité des patients interrogés (86 %) étaient suivis par un neurologue ce qui apparaît comme satisfaisant, mais seul 60 % avait un suivi neurologique conforme aux recommandations en

ayant consulté un neurologue au cours de la dernière année. Ces chiffres sont similaires à ceux retrouvés dans l'enquête de l'AFM (84 %/55 %) (12), et 49 % des patients DM avaient un suivi neurologique annuel dans l'enquête « TCP » (314).

Ce taux bas pourrait être expliqué par des habitudes de pratique neurologique différentes, hypothèse appuyée par le fait que les deux recommandations récentes diffèrent quant à la périodicité recommandée des évaluations neuromusculaire (annuelle pour les recommandations américaines et tous les deux ans pour les recommandations espagnoles). Il est également probable que les praticiens ajustent la périodicité du suivi neurologique individuellement, en fonction de l'état neuromusculaire du patient et de son évolutivité. Une absence complète de suivi neurologique a été mise en évidence chez 14 % des patients interrogés ; cependant la plupart d'entre eux (8/10) avaient un nombre de triplets CTG inférieur à 150, ce qui pourrait suggérer une atteinte musculaire moindre et par conséquent moins de nécessité apparente à un tel suivi.

Les recommandations de suivi cardiologique sont à l'heure actuelle bien appliquées. La quasi-totalité des répondants (99 %) étaient suivis par un cardiologue, et la grande majorité (91 %) avaient bénéficié d'une évaluation cardiologique et d'un ECG au cours de la dernière année. Soixante-treize pourcent des patients avaient bénéficié d'un Holter-ECG au cours de la dernière année, ce qui est recommandé par le consensus espagnol, 88 % lorsque l'on considère la périodicité de 3 à 5 ans préconisée par le consensus américain, et 86 % avaient bénéficié d'une échographie cardiaque au cours des 5 dernières années. Le suivi cardiologique de nos patients semble plus exhaustif si l'on compare à la proportion de patients ayant consulté un cardiologue au cours de la dernière année dans les enquêtes de l'AFM (74 %) et « TCP » (44 %).

Ces chiffres satisfaisants témoignent d'une évolution favorable des pratiques, avec probablement une meilleure connaissance de la part des professionnels de santé de la nécessité d'un suivi cardiologique rigoureux, compte tenu de la fréquence et de la gravité potentielle des atteintes cardiaques dans la DM1, y compris chez les patients jeunes et asymptomatiques. Ces bons résultats pourraient également être expliqués par la démographie médicale cardiologique des Pyrénées-Atlantiques (315).

Toutefois, malgré une démographie médicale également haute chez les pneumologues du département (315), le suivi par un pneumologue tous les 6 mois conformément aux recommandations ne concernait que 23 % des patients. La proportion de patients ayant consulté un pneumologue au cours de la dernière année dans notre étude était de 42 %, inférieure à celle observée dans l'enquête de l'AFM (54 %), mais meilleure que la proportion avancée de 18 % dans

« TCP ». Pourtant près des deux tiers des patients interrogés (65 %) avaient déjà bénéficié d'une évaluation initiale avec un pneumologue par spirométrie ; cet écart, en comparaison avec le faible taux de conformité aux recommandations, semble donc être en rapport avec un défaut de suivi dans le temps. Or, la prévalence de l'essoufflement chez les patients DM1 serait de 51 à 57 %, et la prévalence des infections respiratoires récurrentes de 25 à 38 % (12,128,179), soulignant l'importance d'une prise en charge préventive spécialisée des affections respiratoires dans le cadre de cette maladie.

Le fait que la gestion des complications respiratoires soit partagée entre les pneumologues et les médecins généralistes, notamment concernant la prise en charge des infections broncho-pulmonaires, contribue probablement à expliquer ce faible taux de suivi spécialisé. Une moindre connaissance de l'atteinte pulmonaire dans cette pathologie est également possible, de la part des patients et des médecins.

Malgré leur caractère à risque, seul la moitié des répondants (52 %) avaient été vaccinés contre la grippe saisonnière au cours de la dernière année, et une minorité (18 %) avait déjà été vaccinée contre le pneumocoque, soit dans les mêmes proportions que les données nationales de couverture vaccinale des personnes de plus de 65 ans (51 % pour la grippe en 2018-2019 (316), et 16 % pour le pneumocoque en 2011 (317)).

Dans notre enquête, la quasi-totalité des patients interrogés (96 %) bénéficiaient d'un suivi ophtalmologique, et plus des deux tiers (69 %) avaient consulté un ophtalmologue au cours de la dernière année, conformément aux recommandations. La proportion de patients bénéficiant d'un suivi ophtalmologique annuel était plus importante dans notre étude que dans celles de l'AFM (53 %) et « TCP » (47 %).

La prévalence importante des symptômes ophtalmologiques chez les patients DM1, de 66 à 75 % selon les séries (12,128,179), ainsi que l'existence de thérapeutiques efficaces, participent probablement à expliquer ce fort taux de suivi.

Près des deux tiers des interrogés avaient bénéficié au cours de la dernière année d'une surveillance biologique en accord avec les recommandations (glucidique, lipidique, hépatique, et thyroïdienne, respectivement 68 %, 70 %, 64 %, et 58 %). Ces paramètres biologiques sont fréquemment dosés en médecine générale, notamment dans le cadre de bilan sanguin de « débrouillage » ou de surveillance annuelle, et y compris en l'absence de pathologie sous-jacente, ce qui pourrait contribuer à expliquer ces chiffres satisfaisants. Toutefois ces résultats sont à considérer avec

prudence, puisque 19 à 34 % des patients interrogés selon les questions ne pouvaient certifier précisément la nature des examens biologiques effectués par son médecin.

Concernant le dosage biologique des hormones sexuelles, la grande majorité des hommes interrogés (94 %) n'ont pas été en mesure de répondre à cette question. La minorité de patients en ayant déjà bénéficié (15 %), était pour la plupart des femmes ayant eu recours à des procédures de procréation médicalement assistée. Il est probable que la recommandation de dosage annuel des hormones sexuelles chez les hommes DM1 soit largement méconnue des professionnels de santé. De plus, les troubles sexuels sont un sujet difficile à aborder pour les patients, et probablement sous-estimé par la communauté médicale.

La grande majorité des répondants (82 %) étaient suivis sur le plan odontologique, et près des deux tiers (64 %) avaient consulté un chirurgien-dentiste au cours de la dernière année. La densité importante de chirurgiens-dentistes dans notre département facilite certainement l'accès aux soins odontologiques et le suivi régulier (318). Le suivi odontologique des patients DM1 n'a pas été abordé dans les études de l'AFM et « TCP ».

2. Suivi recommandé en présence de symptômes

Alors que 64 à 84 % des patients DM1 seraient concernés par des troubles digestifs (12,128,179,233), le suivi digestif spécialisé dans cette population apparaît comme faible, puisque seulement un peu plus d'un tiers des répondants (37 %) avaient déjà consulté un hépato-gastro-entérologue, en proportion comparable dans l'étude « TCP » (41 %). Malgré le fait qu'ils puissent dominer le tableau clinique, il a été rapporté que les troubles digestifs dans la DM1 sont beaucoup sous-estimés et souvent méconnus (8). La gestion des troubles digestifs mineurs par les médecins généralistes pourrait également contribuer à expliquer ce faible recours au spécialiste d'organe.

La moitié des patients interrogés (47 %) avaient déjà consulté un professionnel de la santé mentale, et seulement une minorité (15 %) avait déjà bénéficié de tests neuropsychologiques. Dans l'étude « TCP », 36 % des patients avaient déjà consulté un professionnel de la santé mentale, et dans l'étude de l'AFM, seulement 16 % des répondants avaient déjà consulté un psychiatre. Pourtant, l'examen de la littérature retrouve chez les patients DM1 une prévalence des troubles psychologiques de 60 % à 78 %, et une prévalence des troubles cognitifs allant de 47 à 55 % (12,128,179).

Le moindre recours aux évaluations neuropsychologiques pourrait venir de l'anosognosie inhérente aux troubles cognitifs des patients DM1, ainsi que de leurs doutes sur l'efficacité des thérapies

engagées dans le traitement de ses troubles (10), mais également d'une méconnaissance du corps médical d'une atteinte cognitivo-comportementale dans le cadre d'une myopathie, dont le caractère multisystémique doit être souligné. Une meilleure connaissance des raisons pour lesquelles les évaluations neuropsychologiques ne sont pas réalisées selon les recommandations, permettrait de dépister et de mieux prendre en charge les patients sur cet aspect.

Dans notre étude, la moitié des répondants (52 %) avaient déjà bénéficié d'une consultation pour des troubles du sommeil ou réalisé un enregistrement du sommeil, et pour la plupart assez récemment. Dans l'étude « TCP », 35 % des répondants avaient déjà consulté un spécialiste du sommeil. La somnolence diurne excessive concernerait 33 à 93 % des patients DM1 selon les études (12,128,179,319) ; de tels écarts entre les résultats pourraient être liés à des critères de jugements différents. Un SAHOS serait présent chez 38 à 50 % des patients (12,128) et 58 % auraient déjà utilisé une ventilation non invasive (12).

Au regard de ses chiffres, le suivi du sommeil dans la DM1 paraît adapté concernant le dépistage et la prise en charge du SAHOS. A propos de la somnolence diurne excessive, il est difficile de conclure au vu de sa prévalence incertaine, et de son lien inconstant avec un SAHOS.

Deux tiers des patients (64 %) avaient déjà consulté un dermatologue, mais la plupart d'entre eux ont mentionné spontanément que le motif de consultation n'avait pas de rapport avec leur maladie, et très peu ont parlé de pathologies de type calvitie ou pilomatricomes. Malgré la prévalence élevée de la calvitie précoce chez l'homme DM1 (54 % tout âge confondu (128), et 80 % sur toute la vie (17)), il semblerait que peu de patients aient recours à une prise en charge spécialisée, probablement en raison du faible impact de ce symptôme sur la qualité de vie, et de la faible efficacité des traitements disponibles actuellement.

Près d'un tiers des sujets interrogés (32 %) avaient déjà consulté un(e) diététicien(ne) et/ou un(e) nutritionniste. Dans l'enquête « TCP », 21 % des patients DM avaient déjà consulté un(e) nutritionniste. Un patient DM1 sur deux serait concerné par le surpoids (33 %) ou l'obésité (21 %) (225). L'excès pondéral dans la DM1 est multifactoriel, lié d'une part à l'inactivité physique elle-même favorisée par les déficiences motrices (225), et d'autre part à des choix alimentaires médiocres (320), probablement en raison d'un bas niveau socio-économique (321), et de difficultés à concevoir des repas sains (10). Quant à l'insuffisance pondérale dans la DM1, qui concernerait 13 % des patients, elle est surtout consécutive à la dysphagie (322). Des désordres métaboliques et endocriniens interviennent également dans ces problèmes de poids dans la DM1 (322).

3. Suivi rééducatif

Les soins de réadaptation apparaissent comme essentiels dans la prise en charge des patients DM1, mais semblent actuellement encore sous développés au sein de cette population, comme le suggère une étude récente ayant retrouvé un degré important de besoins non satisfaits en matière de rééducation chez ses malades, notamment concernant la kinésithérapie et l'ergothérapie (323).

Alors que la quasi totalité des patients présentent une atteinte musculaire (12,128,179), seule une minorité des patients interrogés (14 %) était suivie par un médecin de Médecine Physique et de Réadaptation. Dans l'étude « TCP », on retrouve un résultat similaire, avec seulement 18 % des patients DM bénéficiant d'un suivi annuel par un médecin rééducateur. Ces chiffres sont d'autant plus étonnant lorsque l'on considère l'étude française de 1999, ayant retrouvé un suivi régulier par un médecin rééducateur chez 48 % des malades neuromusculaires, mais ses résultats sont à prendre avec précautions car publiés par une équipe de médecins rééducateurs (4).

On pourrait supposer que cette spécialité médicale est relativement méconnue des patients et/ou des médecins, et que l'accès à ses praticiens est rendu compliqué par leur faible densité au niveau national, et par leur mode d'exercice souvent en structure hospitalière (315).

Si parfois l'atteinte musculaire paraît peu importante et ne nécessite pas obligatoirement une prise en charge en rééducation intensive, le suivi par un médecin spécialisé en Médecine Physique et Réadaptation est recommandé, et peut permettre au patient d'être guidé sur ses activités sportives, son programme de kinésithérapie, le recours à des orthèses, etc..., et ne doit pas être négligé.

Néanmoins, près des trois quarts des répondants (71 %) étaient suivis par un kinésithérapeute, et plus de la moitié (53 %) étaient suivis de manière hebdomadaire, voire pluri-hebdomadaire. Ce chiffre concorde avec celui de l'enquête de l'AFM, ayant rapporté un suivi kinésithérapique régulier chez 66 % des patients DM1.

Il semblerait donc que la prise en charge de l'atteinte motrice dans la DM1 soit actuellement plutôt réalisée par des kinésithérapeutes, en général sans supervision par des médecins rééducateurs. Cependant, en considérant que la quasi-totalité des patients DM1 souffrent de troubles musculaires, plus d'un quart d'entre eux (29 %) ne bénéficient pas de suivi rééducatif sur le plan moteur. Ce chiffre est à relativiser si l'on sait aussi que 51 % pratiquaient une activité physique régulièrement, souvent de la marche.

Lorsque l'on connaît la situation socio-économique défavorable de nombreux patients DM1 (128,324), la possibilité récente de pouvoir prescrire une activité physique adaptée financée par la Sécurité Sociale, pourrait favoriser une pratique sportive chez les patients les plus défavorisés (325).

Un quart des sujets interrogés (26 %) étaient suivis par un ergothérapeute, ce que paraît peu au regard de la proportion de patients DM1 ayant des difficultés dans la réalisation des activités de la vie quotidienne (128). Un chiffre similaire (29 %) était retrouvé dans l'étude « TCP ».

Il existe probablement une certaine méconnaissance des spécificités de cette discipline paramédicale de la part des patients (souvent confondu avec un kinésithérapeute) et des médecins. De plus, l'accès à ces thérapeutes peut être compliqué du fait d'un parcours de soins strict, et parce qu'ils pratiquent en grande majorité dans les hôpitaux ; peu exercent en libéral, car la Sécurité Sociale ne prend pas en charge leurs actes. Cependant, il semblerait qu'il y ait eu une évolution favorable ses dernières années, puisque l'étude française de 1999 retrouvait une prise en charge ergothérapique chez seulement 9 % de leur population (4). L'intervention de plus en plus systématique d'un ergothérapeute dans la consultation multidisciplinaire explique cette différence, mais ce chiffre est probablement sous estimé par les déclarations des patients méconnaissant souvent cette spécialité.

Peu de malades étaient suivis par un(e) orthophoniste (13 %), constat partagé par les enquêtes de l'AFM et « TCP ». Néanmoins, la plupart d'entre-eux avaient été vus au cours de la dernière année, pouvant suggérer une rééducation orthophonique active. La proportion de patients suivis semble très faible au regard de la prévalence des troubles de la déglutition et de l'élocution dans la population DM1, respectivement 73 % et 64 % (128).

Ces troubles sont souvent minimisés, ignorés, car les patients s'en accommodent. La plupart du temps, les patients DM1 ne souhaitent pas suivre une prise en charge régulière ; c'est pourquoi la prise en charge orthophonique vise essentiellement à l'éducation sur les postures de protection, les habitudes de prise alimentaire, et les textures (280). L'orthophoniste peut également intervenir dans la rééducation cognitive des adultes DM1. Quant aux patients ayant bénéficié d'un suivi dans l'enfance ou l'adolescence, on peut supposer que le motif de recours à un(e) orthophoniste était des difficultés d'apprentissage scolaire ou des troubles de la communication (326).

4. Conseil génétique et procréation

Plus des trois quarts des répondants (82 %) avaient déjà bénéficié d'une consultation de conseil génétique, ce qui apparaît satisfaisant notamment au regard de l'étude « TCP », qui retrouvait seulement 28 % des patients DM ayant déjà bénéficié d'un conseil génétique. Ces résultats sont expliqués par la présence lors des consultations neuromusculaires à l'hôpital d'Hendaye d'une généticienne en binôme avec le médecin neurologue.

Peu de patients (18 %) avaient déjà été suivis pour un problème de fertilité, mais ce résultat est cohérent avec la prévalence de ce trouble dans la population DM1, estimée à 18 % (128).

Moins d'un quart des patients (21 %) avaient déjà bénéficié d'une consultation de conseil génétique pré-conceptionnelle, et une minorité (5 %) avait déjà bénéficié d'un suivi de grossesse renforcé par un gynécologue-obstétricien spécialisé dans les grossesses à haut risques.

Ces chiffres bas pourraient être expliqués par le fait que de nombreux patients ne se savaient pas porteur de la maladie avant de concevoir leurs enfants ; cette notion est également retrouvée dans l'étude de l'AFM. De plus, il n'existe pas à proprement parlé de gynécologues-obstétriciens spécialisés dans les grossesses à haut risques, mais plutôt des praticiens exerçant au sein de maternité de niveau 3, à même de prendre en charge des grossesses à haut risque et des nouveau-nés présentant des détresses graves ; on peut concevoir que cette information, ainsi que celle de savoir si ils ont bénéficié d'un suivi de grossesse renforcé, puissent être difficilement appréhendables par les patients. Enfin, un certain nombre de patients ont mentionné n'avoir jamais été en couple ou n'avoir pu concrétiser un projet de grossesse.

5. Suivi social

Les problématiques somatiques et cognitivo-comportementales rencontrées par les patients DM1 sont souvent complexes et interdépendantes, impactant tout les aspects de la vie du malade. De nombreuses publications ont mis en avant les difficultés psycho-sociales et socio-économiques de cette population.

Dans une étude canadienne de 1989, près de la moitié des patients DM1 dépendaient des aides sociales et vivaient sous le seuil de pauvreté (324). Plus récemment, l'étude de l'AFM de 2011 retrouvait que 68 % des personnes malades bénéficiaient d'allocations ou de prestations, notamment l'allocation aux adultes handicapés (AAH), ou d'une pension d'invalidité ; on y apprend également que la maladie avait des répercussions professionnelles et sur la vie socio-familiale pour plus des deux tiers d'entre eux. Malgré un niveau d'instruction similaire, le taux d'emploi et le niveau de revenu sont en moyenne inférieurs à ceux de la population générale (128,324). Plus de la moitié des patients dépendent d'autres personnes pour les activités de la vie quotidienne, notamment concernant la mobilité (314,327). De plus, ils souffrent fréquemment d'isolement et ont une faible participation sociale, du fait d'un environnement socio-familial souvent défavorable (6,10,127,328).

Les conséquences sociales de la maladie impactent fortement la qualité de vie des patients (327). La gestion des problèmes sociaux rencontrés par les patients DM1 pourrait être aussi importante, sinon

plus, que la prise en charge des atteintes physiques (10,329). En effet, de nombreux problèmes dans la gestion d'une maladie chronique pourraient être mieux interprétés d'un point de vue social que d'un point de vue biomédical (330). Globalement, lorsqu'ils sont correctement identifiés et inclus dans un continuum de soins, la gestion réfléchie et coordonnée des facteurs sanitaires, sociaux, et environnementaux peut permettre en partie de contrebalancer les déficiences existantes, et d'empêcher le développement de situations de handicap dans la vie quotidienne (41).

Dans notre étude, un tiers des sujets interrogés (33 %) avaient déjà bénéficié de l'intervention d'un(e) assistant(e) social(e). Dans l'enquête « TCP », 22 % des patients DM avaient déjà rencontré un travailleur social.

Ce chiffre paraît faible au vu des données énoncées ci-avant. Cependant, il nous a semblé a posteriori que le recueil de cette information n'était pas forcément un bon reflet du suivi social des patients. En effet, le fait de recourir à l'aide d'un(e) assistant(e) social(e) n'est qu'un des aspects de l'aide sociale pouvant être proposée à une personne handicapée. De plus, la charge des difficultés quotidiennes d'un patient DM1 incombe souvent aux aidants naturels, conjoints ou parents, qui pallient à bon nombre de déficiences au quotidien, sans forcément recourir aux aides sociales. Enfin, le soutien social émanant des associations de malades est majeur. Il est donc difficile de statuer sur le suivi social actuel des patients DM1 avec cette seule donnée. Néanmoins, il semblerait qu'un degré considérable de besoins en matière de soins sociaux soient non satisfaits chez ces malades (323).

6. Dépistage des cancers

Plus de la moitié des patients âgés de plus de 50 ans de notre population (58 %) avaient effectué un dépistage du cancer colo-rectal au cours des deux dernières années. Le taux de participation à ce programme de dépistage au sein de la population générale était de 29 % sur la période 2015-2016 (331).

Un peu plus des trois quarts des femmes de plus de 50 ans de notre cohorte (77 %) avaient bénéficié d'un dépistage du cancer du sein au cours des deux dernières années. Le taux de participation au programme de dépistage organisé du cancer du sein dans la population générale était de 50 % sur la période 2017-2018 (332).

Dans notre étude, deux tiers des patientes âgées de 25 à 65 ans (66 %) avaient bénéficié d'un dépistage du cancer du col de l'utérus au cours des trois dernières années. Sur la période 2015-2017, le taux de participation au programme de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus était de 60 % au niveau national (333).

Au total, nos résultats suggèrent que la participation aux programmes de dépistage des cancers est plus importante dans la population DM1 que dans la population générale. Les patients DM1 étant plus consommateur de soins que la population générale, les professionnels de santé bénéficient probablement de plus d'occasions de promouvoir le dépistage des cancers auprès de cette patientèle. Il se pourrait également que cette population ait particulièrement conscience de l'importance du dépistage, compte tenu de leur vulnérabilité individuelle.

7. Suivi en médecine générale

Seulement un peu plus de la moitié des répondants (56 %) consultaient leur médecin généraliste (MG) concernant leur pathologie. Ce résultat peut sembler étonnant compte tenu du fait que le MG est le médecin de premier recours, omnipraticien aux compétences larges, et interlocuteur de confiance en général facilement accessible.

Ce résultat pourrait être le reflet d'une faible crédibilité accordée par certains patients à l'expertise de leur MG concernant leur pathologie (334).

Mais il pourrait aussi signifier un désengagement de certains MG quant à la prise en charge de cette maladie. En effet, les MG eux-mêmes rapportent des difficultés quant à la prise en charge des maladies rares (MR) ; plusieurs travaux de thèse en médecine se sont intéressés à cette problématique, notamment concernant la DM1 (335–338). Les principales difficultés rapportées étaient leur manque de connaissance sur ces pathologies, l'aspect chronophage des consultations, le manque d'information sur les réseaux d'aide à la prise en charge, ainsi que les difficultés de communication et d'accessibilité au spécialiste. Les MG estiment que leur rôle dans la prise en charge des MR est de considérer le patient dans sa globalité avec une approche biopsychosociale, notamment pour toutes les autres pathologies qu'il peut rencontrer, de l'orienter vers les spécialistes appropriés, de le guider dans ses décisions ainsi que dans ses démarches sociales, de le soutenir et l'accompagner grâce à une relation médecin/patient privilégiée. Les MG jouent également un rôle important dans la dispensation de soins préventifs, la coordination des soins, la mise en place de plans de soins personnalisés, et le soutien de l'entourage (339).

Néanmoins, certaines études montrent que le MG reste le médecin le plus fréquemment consulté par les patients DM1 (12,314), et en considérant la multitude de symptômes pouvant être en lien avec la maladie, il serait légitime de penser que la plupart des MG interviennent dans la gestion des complications de cette pathologie, du moins en partie.

8. Acteurs de la coordination des soins

Seulement un peu plus d'un tiers des répondants (37 %) estimaient que leur neurologue avait un rôle dans la coordination du suivi de leur pathologie. Ce chiffre paraît surprenant du fait que la DM1 soit avant tout considérée comme une pathologie neuromusculaire, et à l'instar d'autres pathologies chroniques multisystémiques, il appartient au spécialiste de la pathologie de s'assurer régulièrement de la réalisation des évaluations périodiques recommandées, et qu'aucun aspect de la maladie n'est négligé. La représentativité de ce résultat est à considérer avec précaution, compte tenu du fait que la quasi-totalité de notre cohorte étaient suivis par les deux mêmes neurologues.

Peu de patients (19 %) estimaient que leur MG avait un rôle dans la coordination du suivi de leur pathologie. Ce résultat nous a également surpris, car dans la prise en charge des pathologies chroniques, la coordination des soins est souvent assurée par le MG. Au plus proche du malade, il est l'interlocuteur privilégié des différents intervenants médicaux, paramédicaux, psycho-sociaux, et le destinataire des différents comptes-rendus de spécialistes. Ce rôle du MG dans la coordination des soins est rappelé dans de nombreuses publications concernant la prise en charge des MR en soins primaires (334,339,340). Le manque de connaissances des MG sur les MR et les défauts de communication avec les spécialistes sont ici, très probablement, à l'origine de difficultés pour assurer une coordination efficace des soins.

Près de la moitié des patients (44 %) estimaient qu'ils assuraient eux-mêmes la coordination du suivi de leur pathologie. Ce défaut de coordination des soins dans la prise en charge des MR est retrouvé dans la littérature, mentionnant notamment le peu de coordination existant entre les professionnels de soins primaires et l'environnement hospitalier, ou entre spécialistes eux mêmes, et a pour conséquence des patients se sentant obligés de coordonner leurs propres soins (7,334,341). Cependant, au cours de nos entretiens, ces patients ont souvent mentionné connaître très bien leur maladie et connaître la fréquence de suivi nécessaire des différents appareils, laissant supposer que ce défaut de coordination n'impactait pas ou peu la qualité de leur suivi. On retrouve ici la notion de « patient-expert », fréquemment abordée dans la littérature concernant les MR ou chroniques (341,342).

9. Ressenti des patients sur l'exhaustivité du suivi de leur pathologie

Trois quarts des patients interrogés (75 %) se sentaient globalement suffisamment suivi par rapport à leur pathologie. Au vu de ce résultat, il semblerait donc que le défaut de suivi des patients DM1 décrit dans la littérature, soit plutôt constaté par les professionnels de santé que par les patients eux-mêmes.

Néanmoins, ce chiffre est le reflet d'un ressenti global, et il est probable que certains patients n'aient pas conscience de ce défaut de suivi, soit par méconnaissance de la nécessité de suivi, soit par adaptation à leurs troubles qu'ils considèrent comme normaux, soit parce qu'ils estiment que les professionnels ne peuvent pas les aider (41,343,344). De plus, il semblerait que les personnes atteintes de DM1 aient tendance à minimiser ou éviter d'exprimer leurs problèmes lorsqu'elles consultent un professionnel de la santé (10). Il a également été décrit chez les patients DM1 une conscience réduite de la maladie, voire une anosognosie, en lien avec une déficience cognitivo-comportementale de type frontale (345). Certains patients pourraient aussi avoir des difficultés à communiquer leurs besoins en raison de troubles cognitifs importants (198).

Ce résultat pourrait aussi signifier que les symptômes et les doléances de la plupart des patients de notre cohorte sont suffisamment considérés et pris en charge. En effet, une étude norvégienne récente a montré que les besoins des patients DM1 en matière de suivi médical étaient largement satisfaits (323). L'étude « TCP » a également retrouvé qu'une majorité de patients DM1 étaient satisfaits des soins médicaux reçus.

10. Facteurs explicatifs d'un défaut de suivi médical dans la DM1

Près de la moitié des répondants pensaient qu'ils seraient mieux suivis si leurs médecins, généralistes et spécialistes, connaissaient mieux leur pathologie (respectivement 44 % et 41 %).

Ce manque de connaissance des professionnels de santé concernant la DM1 et les MR en général, est largement décrit dans la littérature dans de nombreux travaux universitaires et publications scientifiques (6,328,334–341,346–348). Une étude récente de 2019 a néanmoins observé que les connaissances des médecins spécialistes sur les MR étaient bien meilleures que celles des MG (346). Pourtant, malgré leur manque de connaissance, la majorité des MG accordent une grande importance aux MR (340). En effet, même s'ils estiment pour la plupart ne pas devoir faire le diagnostic d'une MR (336), ils considèrent devoir acquérir des connaissances sur les maladies de leurs patients (338).

Ce défaut de connaissance des médecins est essentiellement lié à une insuffisance de formation universitaire et continue, à des difficultés pour accéder à des ressources pertinentes, et parfois à un

manque d'intérêt pour les maladies non prévalentes (340,346,348). Les MG ne sont pas en demande de formation particulière sur les MR, mais plutôt d'informations sur les pathologies que présentent leurs patients. Les spécialistes, quant à eux, sont demandeurs d'une formation plus approfondie sur les MR, notamment concernant les traitements disponibles (346,349). La plateforme numérique *Orphanet* fait office de référence européenne en matière de source d'informations sur les MR ; néanmoins, contrairement aux spécialistes, il semblerait qu'elle soit peu connue des MG (346).

Près de la moitié des sujets interrogés (42 %) pensaient qu'ils seraient mieux suivis si eux-mêmes connaissaient mieux leur pathologie. De nombreux patients atteints de DM sont en demande d'informations pertinentes sur la nature, l'évolution, et la gestion de la maladie (314). Or, il semblerait que les personnes atteintes de MR ne reçoivent que très peu d'informations sur leur état de la part des professionnels de santé (9,341). Les patients sont souvent obligés de rechercher eux-mêmes des informations sur leur maladie, notamment en se rapprochant d'associations de patients, qui sont souvent une source majeure d'informations et de soutien (341). L'accès à l'information est essentiel afin que les patients puissent être actifs dans leur prise en charge.

Cependant, ce résultat pourrait également signifier que plus de la moitié des patients de notre cohorte (58 %) considèrent connaître suffisamment bien leur maladie pour en assurer l'autogestion. Selon une étude canadienne de 2010, 70 % des patients DM1 considèrent leur connaissance de la maladie comme étant bonne ou très bonne, et 30 % l'estime comme faible (350). Face à la méconnaissance de la communauté médicale, ces patients-experts sont souvent obligés d'informer et d'éduquer les professionnels de santé qu'ils rencontrent (341,348). La question du patient-expert témoigne également d'un souhait actuel de démocratie sanitaire, qui prône le partage des décisions entre patients et praticiens (351).

Enfin, ce résultat pourrait également indiquer qu'une majorité de répondants considèrent que l'influence du patient sur la qualité de son suivi est limitée, ce qui est néanmoins peu probable, compte tenu de l'évolution actuelle de l'exercice médical qui tend à être de moins en moins paternaliste, et de l'émergence des programmes d'éducation thérapeutique dans la plupart des pathologies chroniques, visant à autonomiser le patient.

La moitié des patients de notre population (47 %) pensaient qu'ils seraient mieux suivis si leurs médecins étaient plus facilement accessibles, notamment en termes de distance, d'accessibilité, de disponibilité, ou de coût financier.

Les patients DM1 souffrent souvent de grandes difficultés de mobilité, rendant leurs déplacements particulièrement compliqués (314). La multitude de professionnels intervenant dans la prise en

charge de la maladie implique un grand nombre de consultations annuelles, et donc un nombre important de déplacements, pouvant être de longues distances notamment lorsqu'il s'agit de soins sur-spécialisés. On peut concevoir que ses déplacements itératifs soient contraignants et épuisants pour un patient handicapé moteur. Néanmoins, les Centres de références et de compétences neuromusculaires en France sont nombreux, et sont répartis de manière relativement homogène sur l'ensemble du territoire, afin de favoriser une prise en charge spécialisée régionale (307).

A propos de l'accessibilité des lieux de soins, suite à la loi du 11 février 2005 dite « loi handicap », tous les cabinets médicaux et les structures de soins étaient tenus de se conformer aux exigences réglementaires d'accessibilité pour les patients handicapés, et ce avant le 27 septembre 2015. Un travail de thèse récent retrouvait néanmoins que 35 % des cabinets médicaux français n'était pas aux normes d'accessibilité en 2016 (352).

Concernant la disponibilité des médecins, celle-ci semble variable (5), mais la densité médicale de notre région d'étude est particulièrement élevée, et rares sont les patients interrogés à avoir particulièrement soulevé cette difficulté (353). D'après une enquête récente de la direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES), les délais d'attente en matière d'accès aux soins étaient jugés corrects ou rapides pour huit demandes de rendez-vous sur dix, sauf dans certaines spécialités médicales comme l'ophtalmologie, la dermatologie, la cardiologie, la gynécologie, et la rhumatologie (354). De plus, la DM1 est une pathologie lentement évolutive, et peu de soins sont généralement nécessaires en urgence, excepté ceux concernant les atteintes cardiaques ou respiratoires aiguës, mais pouvant être dispensés par des services d'urgences classiques.

Malgré une reconnaissance de la maladie en tant qu'affection longue durée, donnant lieu à une dispense d'avance des frais, le reste à charge pour les patients n'est pas négligeable lorsque l'on connaît les difficultés socio-économiques rencontrées par la population DM1. En effet, dans l'étude de l'AFM, 40 % des patients interrogés estimaient que les frais restant à leur charge s'élevaient à plus de 30€ par mois. De plus, près d'un tiers d'entre eux avaient des difficultés pour financer les dépenses liées au handicap et les frais de transports non remboursés. Globalement, l'aspect financier de la prise en charge de la maladie peut être source de difficultés pour certains patients, qui parfois renoncent à des aides techniques ou humaines, ou à certains médicaments (12).

Près de la moitié des répondants (42 %) pensaient qu'ils seraient mieux suivis si eux-mêmes étaient plus attentifs à leur suivi médical. Il est question ici de défaut d'observance des soins, problématique fréquemment rapportée concernant les patients DM1. En effet, un certain nombre de patients éprouvent des difficultés à organiser leur suivi médical ; bien souvent les rendez-vous

planifiés ne sont pas honorés (355). Les obstacles à la bonne observance des patients DM1 sont nombreux ; on peut citer notamment la nature chronique et évolutive de leurs symptômes, les comorbidités liées à la maladie (fatigue, somnolence, dépression, dyspnée, dysphagie, douleurs, troubles cognitifs...), la mobilité réduite, la complexité du suivi ou du traitement prescrit, les potentiels effets indésirables des médicaments, le coût de la prise en charge, et la compréhension limitée de leur état (356). De plus, il a été rapporté que certains traits de personnalité des patients DM1, tels qu'un évitement accru et une diminution de la persistance, pouvaient affecter l'adhésion aux soins et les capacités d'autogestion de la maladie (201,203,206,335). Néanmoins, il semblerait que l'observance médicamenteuse dans cette population soit satisfaisante (335,355,356). Dans l'étude « TCP », 85 % des patients DM avaient déclaré suivre « toujours » ou « souvent » les conseils de leurs médecins.

11. Quelles perspectives pour améliorer le suivi clinique des patients DM1 ?

a. Améliorer la connaissance de la pathologie

La problématique principale, la plus fréquemment identifiée dans la littérature, serait le manque de connaissances des professionnels de santé. Plusieurs propositions ont été faites pour permettre aux cliniciens d'améliorer leurs connaissances sur les MR.

Tout d'abord, il a été suggéré que tous les médecins, spécialistes comme généralistes, reçoivent une formation sur les MR au cours de leur formation universitaire et continue (346). En France, tous les professionnels de la santé bénéficient au cours de leur cursus d'une formation de deux heures, devant permettre de savoir aborder une MR, chercher des informations pertinentes, et orienter correctement son patient. Certaines facultés proposent des modules optionnels sur le sujet (357). Sur le plan pédagogique, il serait nécessaire d'axer davantage les méthodes d'enseignements sur la casuistique (étude de cas) et les « drapeaux rouges » (346).

Dans le cadre du Plan national maladies rares, une carte de soins et d'urgence « Maladie de Steinert » a été élaborée par la Direction Générale de la Santé (DGS), afin de favoriser la coordination des soins et d'éviter les erreurs liées à la méconnaissance de la maladie, mais il semblerait que peu de patients la détiennent (11,335). Concernant la prise en charge des urgences médicales, les praticiens peuvent se référer à cette carte, ou à un document élaboré par *Orphanet Urgences* accessible en ligne (284). Des cartes de soins ont été mises en place dans d'autres pays et permettent d'améliorer le suivi clinique des patients qui les possèdent (135).

Afin d'améliorer les connaissances des MG sur la DM1, une plaquette informative avec une fiche de synthèse sur la maladie a été élaborée au Québec par les centres experts, à destination de ces derniers (336,358).

Les protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) sont des référentiels de bonne pratique portant sur les maladies rares, élaborés par les centres de référence et de compétence à l'aide d'une méthode proposée par la Haute Autorité de Santé (HAS). L'objectif d'un PNDS est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale et le parcours de soins d'un patient atteint d'une maladie rare donnée, mais également d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la pathologie sur l'ensemble du territoire. Les PNDS comportent une partie « synthèse destinée au médecin traitant ». A l'heure actuelle, il n'existe pas de PNDS concernant la DM1 (359,360).

Il paraît également essentiel que les professionnels de santé soient mieux informés des différentes sources d'informations fiables à leur disposition (339).

b. Améliorer la coordination des soins

Il serait bénéfique de renforcer les liens et la communication entre les soins primaires et le milieu hospitalier, en organisant des programmes de collaboration sous forme de sessions cliniques ou de réunions autour de la maladie, ce qui favoriserait l'échange d'informations entre praticiens, et une meilleure intégration du MG au sein de l'équipe pluri-disciplinaire, en tant qu'acteur essentiel de la prise en charge globale du malade (334,336). Les MG devraient faire partie intégrante de toute initiative entreprise à l'échelle nationale pour améliorer le diagnostic et la gestion des MR (339).

Les équipes canadiennes de la Clinique des maladies neuromusculaires de Jonquière au Saguenay-Lac-Saint-Jean ont proposé un modèle d'organisation des services basé sur une infirmière spécialisée dans les maladies neuromusculaires, ayant une fonction d'infirmière pivot avec une responsabilité accrue en matière d'évaluation clinique, de dépistage des besoins, et d'orientation personnalisée vers les services de soins et ressources sociales adéquats (9,41). En pratique, cela permettrait de passer d'une gestion de la maladie par un seul médecin à une gestion interdisciplinaire coordonnée par une infirmière (6).

Afin de les guider dans leur pratique, ces équipes ont élaboré un parcours de soins intégré, un outil de gestion de la santé nommé « OGIS-DM1 », correspondant à un plan de soins médico-psycho-social à destination des infirmiers neuromusculaires, où le séquençage et le calendrier des

interventions à mener pour un suivi optimal de la maladie sont décrits (127,361). Ce modèle de gestion des soins aiderait à intégrer les différents services sanitaires et sociaux et à forger des partenariats entre eux, à améliorer la communication et la planification des soins, à atteindre voire surpasser les normes de qualité existantes, à réduire les variations de pratique indésirables, à améliorer la communication clinicien-patient et la satisfaction du patient (362).

c. Privilégier les consultations multidisciplinaires

Afin de favoriser une prise en charge médicale qui soit à la fois pluridisciplinaire, spécialisée, globale, et coordonnée, tout en limitant les déplacements itératifs de ces patients à mobilité réduite, il est nécessaire de privilégier les consultations pluridisciplinaires, disponibles au sein des Centres de référence et de compétence des maladies neuromusculaires. Concrètement, il s'agit de permettre aux malades de rencontrer une fois par an, dans un même lieu et dans une même journée, les différents spécialistes de leur maladie, et de bénéficier d'un suivi médico-psycho-social personnalisé. De plus, l'utilisation optimale des ressources médicales et sociales disponibles, dépend de l'expertise du principal prestataire de soins, et de sa connaissance du rôle de chaque partenaire ; le recours aux Centres de référence/compétence est donc à prioriser afin de proposer aux patients une prise en charge globale optimale (7).

d. Outils d'aide au suivi

La base de données DM-scope, en plus de stocker et gérer les caractéristiques d'une large cohorte de patients, permet aux professionnels de santé de consulter les données collectées via une connexion sécurisée. Elle offre également diverses applications telles que le calcul de scores, l'édition de fiches synoptiques de l'atteinte clinique et des indicateurs de sévérité, la visualisation graphique de l'évolution de la maladie, l'impression d'un compte rendu individuel de consultation, et la gestion d'une cohorte locale ou régionale. Ces différentes fonctionnalités font de DM-scope une plateforme de choix pour optimiser la prise en charge des patients DM1, et soutenir des projets de recherche (363).

e. Faciliter l'accès aux soins

L'accès aux soins est un des facteurs essentiels influençant la qualité de vie liée à la santé (364). Ainsi, le développement d'un environnement facilitant l'accès aux soins de santé de haute qualité et aux services d'aides sociales, est un élément clé du soutien pouvant être apporté aux personnes

atteintes de DM1 (41). Renforcer l'accessibilité des lieux publics en général, pourrait participer à améliorer la santé mentale des patients, en augmentant leur participation sociale et leur citoyenneté (127). Lorsque l'on connaît le nombre d'établissements recevant du public encore non accessibles aux personnes handicapés à l'heure actuelle, et les difficultés qu'ont les patients à se procurer un fauteuil roulant électrique, il est indéniable que des efforts doivent être faits sur ce point (365).

f. Améliorer l'adhésion aux soins

Compte tenu du profil psycho-comportemental particulier des patients DM1, insister sur la nécessité d'un suivi neuropsychologique spécialisé permettrait peut-être de faciliter l'adhésion aux soins, et d'améliorer la qualité de vie des malades (335).

g. Informer le patient et son entourage

Il est nécessaire que les patients puissent avoir accès à des informations pertinentes sur la nature de la maladie et sa gestion clinique, ainsi que sur les ressources médico-sociales et systèmes de soutien à leur disposition ; ceci afin de renforcer leur participation à la prise en charge, et ainsi améliorer leur suivi (314). Plus globalement, un travail important de sensibilisation et de transmission d'informations est à faire auprès de tous ceux qui côtoient une personne atteinte de DM1, qu'ils soient soignants ou aidants, afin de démystifier cette maladie complexe, dans le but d'offrir un meilleur suivi et de créer un environnement de soutien favorisant la participation sociale des patients (366). Les professionnels de santé ont un rôle central à jouer dans cette transmission d'informations (314).

Ainsi, une approche plus holistique dans la gestion clinique de la DM1, qui soit centrée sur le patient et prenant en compte les différents paramètres médicaux, psychiques, sociaux, et environnementaux personnels, permettrait d'améliorer le suivi des patients ainsi que leur qualité de vie.

II. Forces de l'étude

1. Méthodologie

Nous avons fait le choix d'interroger directement les patients plutôt que leur médecin traitant, car il nous a semblé que le suivi médical actuel et antérieur des patients ne pouvait être connu de manière exhaustive, dans tout ses aspects, par les médecins traitants s'ils n'étaient pas désigné coordinateur a priori. Ce choix semble avoir été approprié puisque nos résultats rapportent que seule la moitié des patients DM1 consultent leur MG concernant leur pathologie, et que peu de MG interviennent dans la coordination du suivi de la DM1.

2. Participation

Nous avons obtenu un taux de participation de 95 %, ce qui est dans le domaine, et compte tenu du profil psycho-comportemental de nombreux patients DM1, relativement inattendu. L'envoi préalable aux patients sélectionnés d'un courrier d'information cosignée par les deux praticiens référents dans la DM1 de la région, a très certainement contribué à l'obtention de cet excellent taux de participation.

3. Représentativité de notre population

Bien que notre cohorte soit constituée d'un large éventail d'âges et de taille d'expansion CTG, se pose la question de sa représentativité pour la généralisation des résultats obtenus à la population DM1 française.

Pour cela, nous avons comparé notre population d'étude à celle d'une étude récente de juin 2019, ayant entre autres, décrit les caractéristiques démographiques et génétiques des patients DM1 inclus dans le registre DM-Scope (n=2737), qui regroupe les données d'environ 80 % des patients français (312). Prendre en considération, cependant, que les résultats de cette étude portaient sur un effectif comportant indistinctement des patients adultes (91%) et pédiatriques (9%).

Concernant le genre, notre population était comparable à celle de l'étude sus-nommée, à savoir une légère surreprésentation des femmes (55 % dans notre étude versus 53 % dans l'étude référente). On sait depuis peu que le sexe agit en tant que facteur modificateur du phénotype DM1 (125) ; il est donc positif d'avoir dans notre étude un sex-ratio comparable à celui de la population DM1 française globale.

Concernant l'âge moyen des patients, dans notre cohorte il était plus important que dans l'étude sus-nommée (48 ans dans notre étude versus 41 ans dans l'étude référente). Néanmoins, l'âge moyen dans cette étude est abaissé par la présence de patients pédiatriques.

Dans la DM1, les différentes atteintes cliniques ont tendance à s'aggraver progressivement avec l'avancée en âge ; on pourrait donc penser que le suivi médical a tendance à se densifier au cours des années. Ainsi, le fait que notre population d'étude soit plus âgée que la population cible, pourrait suggérer que nos résultats surévaluent l'exhaustivité du suivi clinique des patients DM1 français dans leur globalité.

Compte tenu de l'extrême variabilité de la maladie, nous avons souhaité recueillir le nombre de répétitions CTG des patients inclus, en tant que marqueur de sévérité clinique de la maladie, ceci afin de pondérer nos résultats à la gravité supposée de l'atteinte clinique des patients de notre cohorte. La taille médiane de la mutation dans notre population était inférieure à celle de l'étude sus-nommée (357 CTG dans notre étude versus 550 CTG dans l'étude référente). Cependant, la taille médiane de la mutation dans cette étude est probablement augmentée par la présence des patients pédiatriques, souvent porteurs de longues extensions.

Ce constat pourrait suggérer que les patients de notre cohorte sont globalement moins sévèrement atteints par la maladie que la population cible, et qu'ils bénéficient donc d'un suivi clinique moins lourd. Ainsi, nos résultats pourraient sous-évaluer la situation réelle au niveau national.

Au total, la généralisation de nos résultats à l'ensemble de la population adulte DM1 française devra donc rester prudente.

III. Limites de l'étude

1. Biais d'information

S'agissant d'interrogatoire du patient sans vérification, on ne peut exclure un biais de mémorisation, et en particulier devant la présence de troubles cognitifs chez les répondants. Nous avons tenté de limiter ce biais en sollicitant l'intervention d'un aidant dès que possible avec l'accord du patient.

Certaines de nos questions portaient sur des sujets sensibles, notamment celles concernant la fertilité, la parentalité, le suivi psychiatrique, et le suivi social. Ces présentes questions, ainsi que le fait d'aborder le sujet du suivi médical avec un examinateur médecin, pouvaient favoriser un biais de désirabilité sociale.

2. Biais de sélection

Les patients inclus étaient ou avaient été suivis dans l'un des deux Centres de compétences neuromusculaires du département des Pyrénées-Atlantiques. Notre mode de recrutement pouvait être à l'origine d'un biais de sélection, car étaient exclus d'emblée tous les patients DM1 de la région n'ayant jamais consulté dans ses Centres de compétences. Une enquête plus large auprès des médecins généralistes permettrait d'identifier les patients suivis en dehors de ce réseau et d'affiner nos résultats.

De plus, la quasi-totalité des patients inclus bénéficiaient actuellement d'un suivi neurologique et d'une coordination de leurs soins uniquement par deux neurologues de ces centres spécialisés, avec leurs habitudes de pratique propres, ne pouvant pas nécessairement être extrapolée à la pratique des autres centres sur l'ensemble du territoire, du fait d'une démographie médicale différente.

On pourrait également penser que les patients de notre cohorte, étant suivis dans un Centre de compétences, bénéficient d'une expertise et d'un suivi médical plus qualitatif que les patients suivis en ville et dans les centres hospitaliers alentours.

Enfin, notre population d'étude contient possiblement une surreprésentation de patients DM1 s'intéressant à la recherche médicale.

3. Biais méthodologique

Concernant les facteurs explicatifs d'un défaut de suivi médico-psycho-social dans la DM1, il aurait certainement été plus pertinent d'aborder cette question d'un point de vue qualitatif, en interrogeant les patients et/ou les professionnels concernés, afin d'explorer et comprendre les comportements, les représentations, ainsi que les expériences individuelles sur ce sujet précis (367). Cette problématique nécessiterait un travail dédié à elle seule.

CONCLUSION

Notre étude décrit, sur la base d'interrogatoire de patients DM1 suivis dans le Sud Aquitain, une exhaustivité imparfaite du suivi multidisciplinaire selon les recommandations récemment émises.

Concernant le suivi systématiquement recommandé, une proportion élevée de patients DM1 bénéficient d'un suivi conforme aux recommandations sur le plan neuromusculaire (60 %), cardiologique (90 %), ophtalmologique (68 %), odontologique (64 %), et biologique (environ 65 %) ; néanmoins, cette proportion apparaît insuffisante concernant le suivi pneumologique (23 %) et rééducatif (12 % suivis par un médecin MPR et 53 % suivis en kinésithérapie hebdomadaire), alors que la quasi totalité des patients DM1 souffrent de troubles musculaires et que plus de la moitié se plaignent de dyspnée. De même, le recours à une prise en charge orthophonique et ergothérapique reste insuffisant.

A propos du suivi recommandé en présence de symptômes, nos résultats sont en faveur d'un défaut de suivi sur le plan digestif et neuropsychologique ; cependant, le suivi du sommeil semble adapté.

Le suivi de la DM1 en médecine générale apparaît en mi-teinte, avec seulement la moitié des patients (56 %) consultant leur médecin généraliste à propos de leur pathologie. De plus, ils sont très peu à accorder un rôle de coordonnateur du suivi à leur médecin généraliste.

Même si 75 % des patients interrogés se sentent suffisamment suivis, ils sont près de la moitié à assurer eux même la coordination du suivi de leur pathologie, démontrant les efforts à réaliser pour améliorer le suivi de ces patients.

Il s'agit de résultats issus d'interrogatoires, et donc à prendre avec précautions, ce d'autant que certains de ces patients présentent également des troubles cognitifs.

Une meilleure connaissance de cette pathologie par la communauté médicale, et une amélioration de la coordination des soins par les centres labellisés et les médecins traitants permettraient d'améliorer le suivi des malades. Suite à ces résultats, les pratiques et les protocoles de suivi des patients DM1 des Centres de compétences de Bayonne et Hendaye pourront être réévalués.

REFERENCES

1. Harper PS. Myotonic dystrophy. London: W.B. Saunders Company; 2001.
2. Harper PS. Myotonic dystrophy: a multisystemic disorder. In: Myotonic Dystrophy: Present Management, Future Therapy. Oxford University Press; 2004. p. 3-13.
3. Hanna MG, Muntoni F, Reilly M, Bushby K, Hilton-Jones D, Quinlivan R, et al. Building on the Foundations: The Need for a Specialist Neuromuscular Service Across England [Internet]. Muscular Dystrophy Campaign; 2007 déc. Disponible sur: http://www.em-online.com/download/medical_article/36370_buildingonFoundations.pdf
4. Donzé C, Delattre S, Viet G, Thevenon A. Neuromuscular disease: health care accessibility in the Nord-Pas-de-Calais region. *Rev Neurol (Paris)*. déc 1999;155(12):1063-70.
5. Hill ME, Phillips MF. Service provision for adults with long-term disability: a review of services for adults with chronic neuromuscular conditions in the United Kingdom. *Neuromuscul Disord NMD*. févr 2006;16(2):107-12.
6. Gagnon C, Noreau L, Moxley RT, Laberge L, Jean S, Richer L, et al. Towards an integrative approach to the management of myotonic dystrophy type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. août 2007;78(8):800-6.
7. Chouinard M-C, Gagnon C, Laberge L, Tremblay C, Côté C, Leclerc N, et al. The potential of disease management for neuromuscular hereditary disorders. *Rehabil Nurs Off J Assoc Rehabil Nurses*. juin 2009;34(3):118-26.
8. Hilton-Jones D. Myotonic dystrophy--forgotten aspects of an often neglected condition. *Curr Opin Neurol*. oct 1997;10(5):399-401.
9. Lavoie M. Exploration du sentiment de compétence et d'autonomie professionnelle des infirmières cliniciennes avant et après l'implantation d'un outil de gestion intégrée de la santé chez les personnes atteintes de dystrophie myotonique de type 1 [Internet] [Mémoire]. [Canada]: Université du Québec à Chicoutimi; 2010. Disponible sur: <https://constellation.uqac.ca/262/1/030151366.pdf>
10. Cup EHC, Kinébanian A, Satink T, Pieterse AJ, Hendricks HT, Oostendorp RAB, et al. Living with myotonic dystrophy; what can be learned from couples? A qualitative study. *BMC Neurol*. 13 juill 2011;11:86.
11. Urtizberea JA, Myoinfo (AFM-Téléthon). Zoom sur...la maladie de Steinert [Internet]. AFM-Téléthon; 2016. 107 p. (Repères; vol. Savoir & Comprendre). Disponible sur: https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/flipbooks/zoom_sur_la_maladie_de_steinert/files/docs/all.pdf
12. AFM. Enquête auprès de personnes atteintes de la dystrophie myotonique de Steinert [Internet]. AFM-Téléthon; 2011. 16 p. (Agir). Disponible sur: http://www.myobase.org/doc_num.php?explnum_id=18103
13. Ashizawa T, Gagnon C, Groh WJ, Gutmann L, Johnson NE, Meola G, et al. Consensus-based care recommendations for adults with myotonic dystrophy type 1. *Neurol Clin Pract*. déc 2018;8(6):507-20.
14. Gutiérrez Gutiérrez G, Díaz-Manera J, Almendrote M, Azriel S, Eulalio Bárcena J, Cabezudo García P, et al. Clinical guide for the diagnosis and follow-up of myotonic dystrophy type 1, MD1 or Steinert's disease. *Med Clin (Barc)*. juill 2019;153(2):82.e1-82.e17.
15. Thornton CA. Myotonic Dystrophy. *Neurol Clin*. août 2014;32(3):705-19.
16. Fernández-Torrón R, Maneiro Vicente M, Martí Carrera I, Lafuente Hidalgo M, Cobo Esteban AM, Martorell Sampol L, et al. Miotonías distróficas. In: Manual de enfermedades neuromusculares. Gutiérrez-Rivas Eduardo. Ergon; 2017. p. 417-27.
17. Bouhour F, Bost M, Vial C. Maladie de Steinert. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. juin 2007;36(6 Pt 2):965-71.

18. Hilbert JE, Ashizawa T, Day JW, Luebke EA, Martens WB, McDermott MP, et al. Diagnostic odyssey of patients with myotonic dystrophy. *J Neurol.* oct 2013;260(10):2497-504.
19. Orphanet. A propos des maladies rares [Internet]. 2012 [cité 3 oct 2020]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=FR
20. Les Cahiers d'Orphanet. Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques [Internet]. Orphanet. 2020. Disponible sur: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_ordre_alphabetique.pdf
21. Theadom A, Rodrigues M, Roxburgh R, Balalla S, Higgins C, Bhattacharjee R, et al. Prevalence of muscular dystrophies: a systematic literature review. *Neuroepidemiology.* 2014;43(3-4):259-68.
22. Lotz BP, van der Meyden CH. Myotonic dystrophy. Part I. A genealogical study in the northern Transvaal. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk.* 17 mai 1985;67(20):812-4.
23. Ashizawa T, Epstein HF. Ethnic distribution of myotonic dystrophy gene. *Lancet Lond Engl.* 7 sept 1991;338(8767):642-3.
24. Hsiao KM, Chen SS, Li SY, Chiang SY, Lin HM, Pan H, et al. Epidemiological and genetic studies of myotonic dystrophy type 1 in Taiwan. *Neuroepidemiology.* oct 2003;22(5):283-9.
25. Mathieu J, Prévost C. Epidemiological surveillance of myotonic dystrophy type 1: a 25-year population-based study. *Neuromuscul Disord NMD.* nov 2012;22(11):974-9.
26. Mathieu J, De Braekeleer M, Prévost C. Genealogical reconstruction of myotonic dystrophy in the Saguenay-Lac-Saint-Jean area (Quebec, Canada). *Neurology.* mai 1990;40(5):839-42.
27. Pagola-Lorz I, Vicente E, Ibáñez B, Torné L, Elizalde-Beiras I, Garcia-Solaesa V, et al. Epidemiological study and genetic characterization of inherited muscle diseases in a northern Spanish region. *Orphanet J Rare Dis.* 02 2019;14(1):276.
28. López de Munain A, Blanco A, Emparanza JI, Poza JJ, Martí Massó JF, Cobo A, et al. Prevalence of myotonic dystrophy in Guipúzcoa (Basque Country, Spain). *Neurology.* août 1993;43(8):1573-6.
29. CORAMH. L'effet fondateur [Internet]. [cité 20 févr 2021]. Disponible sur: <https://coramh.org/leffet-fondateur/>
30. Yotova V, Labuda D, Zietkiewicz E, Gehl D, Lovell A, Lefebvre J-F, et al. Anatomy of a founder effect: myotonic dystrophy in Northeastern Quebec. *Hum Genet.* juill 2005;117(2-3):177-87.
31. Davies KE, Jackson J, Williamson R, Harper PS, Ball S, Sarfarazi M, et al. Linkage analysis of myotonic dystrophy and sequences on chromosome 19 using a cloned complement 3 gene probe. *J Med Genet.* août 1983;20(4):259-63.
32. Fu YH, Pizzuti A, Fenwick RG, King J, Rajnarayan S, Dunne PW, et al. An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy. *Science.* 6 mars 1992;255(5049):1256-8.
33. Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, Buckler AJ, Church D, Aburatani H, et al. Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell.* 17 avr 1992;69(2):385.
34. Harley HG, Brook JD, Rundle SA, Crow S, Reardon W, Buckler AJ, et al. Expansion of an unstable DNA region and phenotypic variation in myotonic dystrophy. *Nature.* 6 févr 1992;355(6360):545-6.
35. Buxton J, Shelbourne P, Davies J, Jones C, Van Tongeren T, Aslanidis C, et al. Detection of an unstable fragment of DNA specific to individuals with myotonic dystrophy. *Nature.* 6 févr 1992;355(6360):547-8.
36. Mahadevan M, Tsilfidis C, Sabourin L, Shutler G, Amemiya C, Jansen G, et al. Myotonic dystrophy mutation: an unstable CTG repeat in the 3' untranslated region of the gene. *Science.* 6 mars 1992;255(5049):1253-5.

37. Muscular Dystrophy New Zealand. Myotonic Dystrophy [Internet]. Disponible sur: <https://www.mda.org.nz/Neuromuscular-Conditions/Conditions-Overview/Muscular-Dystrophies/Myotonic-Dystrophy>
38. Marchini C, Lonigro R, Verriello L, Pellizzari L, Bergonzi P, Damante G. Correlations between individual clinical manifestations and CTG repeat amplification in myotonic dystrophy. *Clin Genet.* janv 2000;57(1):74-82.
39. Brisson D, Tremblay M, Prévost C, Laberge C, Puymirat J, Mathieu J. Sibship stability of genotype and phenotype in myotonic dystrophy. *Clin Genet.* sept 2002;62(3):220-5.
40. Gharehbaghi-Schnell EB, Finsterer J, Korschneck I, Mamoli B, Binder BR. Genotype-phenotype correlation in myotonic dystrophy. *Clin Genet.* janv 1998;53(1):20-6.
41. Gagnon C. Conséquences fonctionnelles et sociales de la dystrophie myotonique : impact des facteurs personnels et environnementaux sur la participation sociale [Internet]. [Québec]: Université Laval; 2007. Disponible sur: <https://corpus.ulaval.ca/jspui/bitstream/20.500.11794/19703/1/24850.pdf>
42. Wansink DG, van Herpen REMA, Coerwinkel-Driessen MM, Groenen PJTA, Hemmings BA, Wieringa B. Alternative splicing controls myotonic dystrophy protein kinase structure, enzymatic activity, and subcellular localization. *Mol Cell Biol.* août 2003;23(16):5489-501.
43. Caenepeel S, Charyczak G, Sudarsanam S, Hunter T, Manning G. The mouse kinome: discovery and comparative genomics of all mouse protein kinases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 10 août 2004;101(32):11707-12.
44. Manning G, Whyte DB, Martinez R, Hunter T, Sudarsanam S. The protein kinase complement of the human genome. *Science.* 06 2002;298(5600):1912-34.
45. Sarkar PS, Han J, Reddy S. In situ hybridization analysis of Dmpk mRNA in adult mouse tissues. *Neuromuscul Disord NMD.* sept 2004;14(8-9):497-506.
46. Kaliman P, Llagostera E. Myotonic dystrophy protein kinase (DMPK) and its role in the pathogenesis of myotonic dystrophy 1. *Cell Signal.* nov 2008;20(11):1935-41.
47. GTExPortal. Gene expression for DMPK (ENSG00000104936.17) [Internet]. Disponible sur: <https://gtexportal.org/home/gene/ENSG00000104936>
48. Magaña JJ, Suárez-Sánchez R, Leyva-García N, Cisneros B, Hernández-Hernández O. Myotonic Dystrophy Protein Kinase: Structure, Function and Its Possible Role in the Pathogenesis of Myotonic Dystrophy Type 1. In: *Advances in Protein Kinases* [Internet]. Da Silva Xavier Gabriela. IntechOpen; 2012 [cité 13 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/books/advances-in-protein-kinases/myotonic-dystrophy-protein-kinase-structure-function-and-its-possible-role-in-the-pathogenesis-o>
49. Bush EW, Taft CS, Meixell GE, Perryman MB. Overexpression of myotonic dystrophy kinase in BC3H1 cells induces the skeletal muscle phenotype. *J Biol Chem.* 5 janv 1996;271(1):548-52.
50. Berul CI, Maguire CT, Aronovitz MJ, Greenwood J, Miller C, Gehrmann J, et al. DMPK dosage alterations result in atrioventricular conduction abnormalities in a mouse myotonic dystrophy model. *J Clin Invest.* févr 1999;103(4):R1-7.
51. Berul CI, Maguire CT, Gehrmann J, Reddy S. Progressive atrioventricular conduction block in a mouse myotonic dystrophy model. *J Interv Card Electrophysiol Int J Arrhythm Pacing.* juin 2000;4(2):351-8.
52. Furling D, Lemieux D, Taneja K, Puymirat J. Decreased levels of myotonic dystrophy protein kinase (DMPK) and delayed differentiation in human myotonic dystrophy myoblasts. *Neuromuscul Disord NMD.* nov 2001;11(8):728-35.
53. Furling D, Lam LT, Agbulut O, Butler-Browne GS, Morris GE. Changes in myotonic dystrophy protein kinase levels and muscle development in congenital myotonic dystrophy. *Am J Pathol.* mars 2003;162(3):1001-9.

54. Harmon EB, Harmon ML, Larsen TD, Paulson AF, Perryman MB. Myotonic dystrophy protein kinase is expressed in embryonic myocytes and is required for myotube formation. *Dev Dyn Off Publ Am Assoc Anat.* sept 2008;237(9):2353-66.
55. Benders AA, Groenen PJ, Oerlemans FT, Veerkamp JH, Wieringa B. Myotonic dystrophy protein kinase is involved in the modulation of the Ca²⁺ homeostasis in skeletal muscle cells. *J Clin Invest.* 15 sept 1997;100(6):1440-7.
56. Pall GS, Johnson KJ, Smith GL. Abnormal contractile activity and calcium cycling in cardiac myocytes isolated from DMPK knockout mice. *Physiol Genomics.* 16 avr 2003;13(2):139-46.
57. Mounsey JP, Mistry DJ, Ai CW, Reddy S, Moorman JR. Skeletal muscle sodium channel gating in mice deficient in myotonic dystrophy protein kinase. *Hum Mol Genet.* 22 sept 2000;9(15):2313-20.
58. Reddy S, Mistry DJ, Wang QC, Geddis LM, Kutchai HC, Moorman JR, et al. Effects of age and gene dose on skeletal muscle sodium channel gating in mice deficient in myotonic dystrophy protein kinase. *Muscle Nerve.* juin 2002;25(6):850-7.
59. Mounsey JP, John JE, Helmke SM, Bush EW, Gilbert J, Roses AD, et al. Phospholemman is a substrate for myotonic dystrophy protein kinase. *J Biol Chem.* 28 juill 2000;275(30):23362-7.
60. Kaliman P, Catalucci D, Lam JT, Kondo R, Gutiérrez JCP, Reddy S, et al. Myotonic dystrophy protein kinase phosphorylates phospholamban and regulates calcium uptake in cardiomyocyte sarcoplasmic reticulum. *J Biol Chem.* 4 mars 2005;280(9):8016-21.
61. Harmon EB, Harmon ML, Larsen TD, Yang J, Glasford JW, Perryman MB. Myotonic dystrophy protein kinase is critical for nuclear envelope integrity. *J Biol Chem.* 18 nov 2011;286(46):40296-306.
62. Iyer D, Belaguli N, Flück M, Rowan BG, Wei L, Weigel NL, et al. Novel phosphorylation target in the serum response factor MADS box regulates alpha-actin transcription. *Biochemistry.* 24 juin 2003;42(24):7477-86.
63. Murányi A, Zhang R, Liu F, Hirano K, Ito M, Epstein HF, et al. Myotonic dystrophy protein kinase phosphorylates the myosin phosphatase targeting subunit and inhibits myosin phosphatase activity. *FEBS Lett.* 30 mars 2001;493(2-3):80-4.
64. Biddinger SB, Kahn CR. From mice to men: insights into the insulin resistance syndromes. *Annu Rev Physiol.* 2006;68:123-58.
65. Llagostera E, Catalucci D, Marti L, Liesa M, Camps M, Ciaraldi TP, et al. Role of myotonic dystrophy protein kinase (DMPK) in glucose homeostasis and muscle insulin action. *PloS One.* 7 nov 2007;2(11):e1134.
66. Schulz PE, McIntosh AD, Kasten MR, Wieringa B, Epstein HF. A role for myotonic dystrophy protein kinase in synaptic plasticity. *J Neurophysiol.* mars 2003;89(3):1177-86.
67. Forner F, Furlan S, Salvatori S. Mass spectrometry analysis of complexes formed by myotonic dystrophy protein kinase (DMPK). *Biochim Biophys Acta.* juin 2010;1804(6):1334-41.
68. Oude Ophuis RJA, Wijers M, Bennink MB, van de Loo FAJ, Fransen JAM, Wieringa B, et al. A tail-anchored myotonic dystrophy protein kinase isoform induces perinuclear clustering of mitochondria, autophagy, and apoptosis. *PloS One.* 25 nov 2009;4(11):e8024.
69. Myoinfo (AFM-Téléthon), Gourdon G, Bassez G. Zoom sur ... la recherche dans la maladie de Steinert. *janv 2019;51.*
70. López Castel A, Cleary JD, Pearson CE. Repeat instability as the basis for human diseases and as a potential target for therapy. *Nat Rev Mol Cell Biol.* mars 2010;11(3):165-70.
71. Pearson CE, Nichol Edamura K, Cleary JD. Repeat instability: mechanisms of dynamic mutations. *Nat Rev Genet.* oct 2005;6(10):729-42.
72. Ashizawa T, Dubel JR, Harati Y. Somatic instability of CTG repeat in myotonic dystrophy. *Neurology.* déc 1993;43(12):2674-8.

73. Anvret M, Ahlberg G, Grandell U, Hedberg B, Johnson K, Edström L. Larger expansions of the CTG repeat in muscle compared to lymphocytes from patients with myotonic dystrophy. *Hum Mol Genet.* sept 1993;2(9):1397-400.
74. Martorell L, Johnson K, Boucher CA, Baiget M. Somatic instability of the myotonic dystrophy (CTG)n repeat during human fetal development. *Hum Mol Genet.* juin 1997;6(6):877-80.
75. Martorell L, Monckton DG, Gamez J, Johnson KJ, Gich I, Lopez de Munain A, et al. Progression of somatic CTG repeat length heterogeneity in the blood cells of myotonic dystrophy patients. *Hum Mol Genet.* févr 1998;7(2):307-12.
76. Höweler CJ, Busch HF, Geraedts JP, Niermeijer MF, Staal A. Anticipation in myotonic dystrophy: fact or fiction? *Brain J Neurol.* juin 1989;112 (Pt 3):779-97.
77. Ashizawa T, Dubel JR, Dunne PW, Dunne CJ, Fu YH, Pizzuti A, et al. Anticipation in myotonic dystrophy. II. Complex relationships between clinical findings and structure of the GCT repeat. *Neurology.* oct 1992;42(10):1877-83.
78. Harley HG, Rundle SA, MacMillan JC, Myring J, Brook JD, Crow S, et al. Size of the unstable CTG repeat sequence in relation to phenotype and parental transmission in myotonic dystrophy. *Am J Hum Genet.* juin 1993;52(6):1164-74.
79. Redman JB, Fenwick RG, Fu YH, Pizzuti A, Caskey CT. Relationship between parental trinucleotide GCT repeat length and severity of myotonic dystrophy in offspring. *JAMA.* 21 avr 1993;269(15):1960-5.
80. De Temmerman N, Sermon K, Seneca S, De Rycke M, Hilven P, Lissens W, et al. Intergenerational instability of the expanded CTG repeat in the DMPK gene: studies in human gametes and preimplantation embryos. *Am J Hum Genet.* août 2004;75(2):325-9.
81. Pratte A, Prévost C, Puymirat J, Mathieu J. Anticipation in myotonic dystrophy type 1 parents with small CTG expansions. *Am J Med Genet A.* avr 2015;167A(4):708-14.
82. Cobo AM, Baiget M, López de Munain A, Poza JJ, Emparanza JI, Johnson K. Sex-related difference in intergenerational expansion of myotonic dystrophy gene. *Lancet Lond Engl.* 1 mai 1993;341(8853):1159-60.
83. Ashizawa T, Anvret M, Baiget M, Barceló JM, Brunner H, Cobo AM, et al. Characteristics of intergenerational contractions of the CTG repeat in myotonic dystrophy. *Am J Hum Genet.* mars 1994;54(3):414-23.
84. Brunner HG, Brüggewirth HT, Nillesen W, Jansen G, Hamel BCJ, Hoppe RLE, et al. Influence of sex of the transmitting parent as well as of parental allele site on the CTG expansion in myotonic dystrophy (DM). *Am J Hum Genet.* nov 1993;53(5):1016-23.
85. Brunner HG, Jansen G, Nillesen W, Nelen MR, de Die C, Howeler CJ, et al. Reverse Mutation in Myotonic Dystrophy. *N Engl J Med.* 18 févr 1993;328(7):476-80.
86. Fu YH, Friedman DL, Richards S, Pearlman JA, Gibbs RA, Pizzuti A, et al. Decreased expression of myotonin-protein kinase messenger RNA and protein in adult form of myotonic dystrophy. *Science.* 9 avr 1993;260(5105):235-8.
87. Hofmann-Radvanyi H, Lavedan C, Rabès JP, Savoy D, Duros C, Johnson K, et al. Myotonic dystrophy: absence of CTG enlarged transcript in congenital forms, and low expression of the normal allele. *Hum Mol Genet.* août 1993;2(8):1263-6.
88. Krahe R, Ashizawa T, Abbruzzese C, Roeder E, Carango P, Giacanelli M, et al. Effect of myotonic dystrophy trinucleotide repeat expansion on DMPK transcription and processing. *Genomics.* 1 juill 1995;28(1):1-14.
89. Novelli G, Gennarelli M, Zelano G, Pizzuti A, Fattorini C, Caskey CT, et al. Failure in detecting mRNA transcripts from the mutated allele in myotonic dystrophy muscle. *Biochem Mol Biol Int.* févr 1993;29(2):291-7.

90. Davis BM, McCurrach ME, Taneja KL, Singer RH, Housman DE. Expansion of a CUG trinucleotide repeat in the 3' untranslated region of myotonic dystrophy protein kinase transcripts results in nuclear retention of transcripts. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 8 juill 1997;94(14):7388-93.
91. Taneja KL, McCurrach M, Schalling M, Housman D, Singer RH. Foci of trinucleotide repeat transcripts in nuclei of myotonic dystrophy cells and tissues. *J Cell Biol*. mars 1995;128(6):995-1002.
92. Jiang H, Mankodi A, Swanson MS, Moxley RT, Thornton CA. Myotonic dystrophy type 1 is associated with nuclear foci of mutant RNA, sequestration of muscleblind proteins and deregulated alternative splicing in neurons. *Hum Mol Genet*. 15 déc 2004;13(24):3079-88.
93. Mankodi A, Lin X, Blaxall BC, Swanson MS, Thornton CA. Nuclear RNA foci in the heart in myotonic dystrophy. *Circ Res*. 25 nov 2005;97(11):1152-5.
94. Lin X, Miller JW, Mankodi A, Kanadia RN, Yuan Y, Moxley RT, et al. Failure of MBNL1-dependent post-natal splicing transitions in myotonic dystrophy. *Hum Mol Genet*. 1 juill 2006;15(13):2087-97.
95. Roberts R, Timchenko NA, Miller JW, Reddy S, Caskey CT, Swanson MS, et al. Altered phosphorylation and intracellular distribution of a (CUG)_n triplet repeat RNA-binding protein in patients with myotonic dystrophy and in myotonin protein kinase knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 25 nov 1997;94(24):13221-6.
96. Philips AV, Timchenko LT, Cooper TA. Disruption of splicing regulated by a CUG-binding protein in myotonic dystrophy. *Science*. 1 mai 1998;280(5364):737-41.
97. Kuyumcu-Martinez NM, Wang G-S, Cooper TA. Increased steady-state levels of CUGBP1 in myotonic dystrophy 1 are due to PKC-mediated hyperphosphorylation. *Mol Cell*. 12 oct 2007;28(1):68-78.
98. Hanna N, Parfait B, Vidaud D, Vidaud M. Mécanismes et conséquences des mutations. *médecine/sciences*. nov 2005;21(11):969-80.
99. Charlet-B N, Savkur RS, Singh G, Philips AV, Grice EA, Cooper TA. Loss of the muscle-specific chloride channel in type 1 myotonic dystrophy due to misregulated alternative splicing. *Mol Cell*. juill 2002;10(1):45-53.
100. Kimura T, Nakamori M, Lueck JD, Pouliquin P, Aoike F, Fujimura H, et al. Altered mRNA splicing of the skeletal muscle ryanodine receptor and sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase in myotonic dystrophy type 1. *Hum Mol Genet*. 1 août 2005;14(15):2189-200.
101. Tang ZZ, Yarotsky V, Wei L, Sobczak K, Nakamori M, Eichinger K, et al. Muscle weakness in myotonic dystrophy associated with misregulated splicing and altered gating of Ca(V)1.1 calcium channel. *Hum Mol Genet*. 15 mars 2012;21(6):1312-24.
102. Fugier C, Klein AF, Hammer C, Vassilopoulos S, Ivarsson Y, Toussaint A, et al. Misregulated alternative splicing of BIN1 is associated with T tubule alterations and muscle weakness in myotonic dystrophy. *Nat Med*. juin 2011;17(6):720-5.
103. Rau F, Lainé J, Ramanoudjame L, Ferry A, Arandel L, Delalande O, et al. Abnormal splicing switch of DMD's penultimate exon compromises muscle fibre maintenance in myotonic dystrophy. *Nat Commun*. 28 mai 2015;6:7205.
104. Warf MB, Berglund JA. MBNL binds similar RNA structures in the CUG repeats of myotonic dystrophy and its pre-mRNA substrate cardiac troponin T. *RNA N Y N*. déc 2007;13(12):2238-51.
105. Freyermuth F, Rau F, Kokunai Y, Linke T, Sellier C, Nakamori M, et al. Splicing misregulation of SCN5A contributes to cardiac-conduction delay and heart arrhythmia in myotonic dystrophy. *Nat Commun*. 11 avr 2016;7:11067.
106. Carpentier C, Ghanem D, Fernandez-Gomez FJ, Jumeau F, Philippe JV, Freyermuth F, et al. Tau exon 2 responsive elements deregulated in myotonic dystrophy type I are proximal to exon 2 and synergistically regulated by MBNL1 and MBNL2. *Biochim Biophys Acta*. avr 2014;1842(4):654-64.

107. 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.* déc 2004;61(12):1943-7.
108. Sicot G, Servais L, Dinca DM, Leroy A, Prigogine C, Medja F, et al. Downregulation of the Glial GLT1 Glutamate Transporter and Purkinje Cell Dysfunction in a Mouse Model of Myotonic Dystrophy. *Cell Rep.* 27 2017;19(13):2718-29.
109. Savkur RS, Philips AV, Cooper TA. Aberrant regulation of insulin receptor alternative splicing is associated with insulin resistance in myotonic dystrophy. *Nat Genet.* sept 2001;29(1):40-7.
110. Otten AD, Tapscott SJ. Triplet repeat expansion in myotonic dystrophy alters the adjacent chromatin structure. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 6 juin 1995;92(12):5465-9.
111. Frisch R, Singleton KR, Moses PA, Gonzalez IL, Carango P, Marks HG, et al. Effect of triplet repeat expansion on chromatin structure and expression of DMPK and neighboring genes, SIX5 and DMWD, in myotonic dystrophy. *Mol Genet Metab.* oct 2001;74(1-2):281-91.
112. Jansen G, Bächner D, Coerwinkel M, Wormskamp N, Hameister H, Wieringa B. Structural organization and developmental expression pattern of the mouse WD-repeat gene DMR-N9 immediately upstream of the myotonic dystrophy locus. *Hum Mol Genet.* mai 1995;4(5):843-52.
113. Westerlaken JHAM, Van der Zee CEEM, Peters W, Wieringa B. The DMWD protein from the myotonic dystrophy (DM1) gene region is developmentally regulated and is present most prominently in synapse-dense brain areas. *Brain Res.* 2 mai 2003;971(1):116-27.
114. Sarkar PS, Paul S, Han J, Reddy S. Six5 is required for spermatogenic cell survival and spermiogenesis. *Hum Mol Genet.* 15 juill 2004;13(14):1421-31.
115. Winchester CL, Ferrier RK, Sermoni A, Clark BJ, Johnson KJ. Characterization of the expression of DMPK and SIX5 in the human eye and implications for pathogenesis in myotonic dystrophy. *Hum Mol Genet.* mars 1999;8(3):481-92.
116. New nomenclature and DNA testing guidelines for myotonic dystrophy type 1 (DM1). The International Myotonic Dystrophy Consortium (IDMC). *Neurology.* 28 mars 2000;54(6):1218-21.
117. Arsenault M-E, Prévost C, Lescault A, Laberge C, Puymirat J, Mathieu J. Clinical characteristics of myotonic dystrophy type 1 patients with small CTG expansions. *Neurology.* 25 avr 2006;66(8):1248-50.
118. Jaeger C. *Dystrophie myotonique de Steinert.* Myoline. AFM; 1993.
119. 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.* oct 2012;54(10):905-11.
120. de Die-Smulders CE. Congenital and childhood-onset myotonic dystrophy. In: *Myotonic Dystrophy: present management, future therapy.* New York: Oxford University Press; 2004.
121. De Antonio M, Dogan C, Hamroun D, Mati M, Zerrouki S, Eymard B, et al. Unravelling the myotonic dystrophy type 1 clinical spectrum: A systematic registry-based study with implications for disease classification. *Rev Neurol (Paris).* oct 2016;172(10):572-80.
122. Campbell C, Sherlock R, Jacob P, Blayney M. Congenital myotonic dystrophy: assisted ventilation duration and outcome. *Pediatrics.* avr 2004;113(4):811-6.
123. Campbell C, Levin S, Siu VM, Venance S, Jacob P. Congenital myotonic dystrophy: Canadian population-based surveillance study. *J Pediatr.* juill 2013;163(1):120-125.e1-3.
124. Schara U, Schoser BGH. Myotonic dystrophies type 1 and 2: a summary on current aspects. *Semin Pediatr Neurol.* juin 2006;13(2):71-9.
125. Dogan C, De Antonio M, Hamroun D, Varet H, Fabbro M, Rougier F, et al. Gender as a Modifying Factor Influencing Myotonic Dystrophy Type 1 Phenotype Severity and Mortality: A Nationwide Multiple Databases Cross-Sectional Observational Study. *PLoS One.* 2016;11(2):e0148264.

126. Wood L, Cordts I, Atalaia A, Marini-Bettolo C, Maddison P, Phillips M, et al. The UK Myotonic Dystrophy Patient Registry: facilitating and accelerating clinical research. *J Neurol*. mai 2017;264(5):979-88.
127. Gagnon C, Chouinard MC, Laberge L, Veillette S, Bégin P, Breton R, et al. Health supervision and anticipatory guidance in adult myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord NMD*. déc 2010;20(12):847-51.
128. Hagerman KA, Howe SJ, Heatwole CR, Christopher Project Reference Group. The myotonic dystrophy experience: a North American cross-sectional study. *Muscle Nerve*. 2019;59(4):457-64.
129. Duda J, Venkatesh Y, Groh W. Causes and Predictors of Mortality in a Large U.S. Myotonic Dystrophy Type 1 Adult Cohort. *Neurology*. 2016;86(16).
130. de Die-Smulders CE, Höweler CJ, Thijs C, Mirandolle JF, Anten HB, Smeets HJ, et al. Age and causes of death in adult-onset myotonic dystrophy. *Brain J Neurol*. août 1998;121 (Pt 8):1557-63.
131. Mathieu J, Allard P, Potvin L, Prévost C, Bégin P. A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology*. 12 mai 1999;52(8):1658-62.
132. Emery AEH. The muscular dystrophies. *Lancet Lond Engl*. 23 févr 2002;359(9307):687-95.
133. Johnson ER, Abresch RT, Carter GT, Kilmer DD, Fowler WM, Sigford BJ, et al. Profiles of neuromuscular diseases. Myotonic dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil*. oct 1995;74(5 Suppl):S104-116.
134. Mathieu J, Boivin H, Richards CL. Quantitative motor assessment in myotonic dystrophy. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. mai 2003;30(2):129-36.
135. Turner C, Hilton-Jones D. The myotonic dystrophies: diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. avr 2010;81(4):358-67.
136. Mathieu J, Boivin H, Meunier D, Gaudreault M, Bégin P. Assessment of a disease-specific muscular impairment rating scale in myotonic dystrophy. *Neurology*. 13 févr 2001;56(3):336-40.
137. Jimenez-Moreno AC, Nikolenko N, Kierkegaard M, Blain AP, Newman J, Massey C, et al. Analysis of the functional capacity outcome measures for myotonic dystrophy. *Ann Clin Transl Neurol*. août 2019;6(8):1487-97.
138. Maassen B, ter Brugge JP, Nanninga-Korver A, van Spaendonck K, Weyn-Banningh L, Gabreëls F. Quantitative assessment of speech in myotonic dystrophy. *J Neurol*. févr 1995;242(3):181-3.
139. de Swart BJM, van Engelen BGM, van de Kerkhof JPBM, Maassen B a. M. Myotonia and flaccid dysarthria in patients with adult onset myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. oct 2004;75(10):1480-2.
140. Phillips MF, Mathieu J. Physical disability in myotonic dystrophy. In: *Myotonic Dystrophy: present management, future therapy*. New York: Oxford University Press; 2004.
141. Nitz JC, Burns YR, Jackson RV. A longitudinal physical profile assessment of skeletal muscle manifestations in myotonic dystrophy. *Clin Rehabil*. févr 1999;13(1):64-73.
142. Jiménez-Moreno AC, Raaphorst J, Babačić H, Wood L, van Engelen B, Lochmüller H, et al. Falls and resulting fractures in Myotonic Dystrophy: Results from a multinational retrospective survey. *Neuromuscul Disord NMD*. 2018;28(3):229-35.
143. Gagnon C, Chouinard M-C, Jean S, Mathieu J, Lavoie M, Leclerc N, et al. Guide d'utilisation L'OGIS-DM1 [Internet]. 2009 [cité 21 févr 2021]. Disponible sur: https://santesaglac.gouv.qc.ca/medias/2019/02/OGIS_Guide_utilisation_Final_fr.pdf
144. Peric M, Peric S, Rapajic N, Dobricic V, Savic-Pavicevic D, Nestic I, et al. Multidimensional aspects of pain in myotonic dystrophies. *Acta Myol Myopathies Cardiomyopathies Off J Mediterr Soc Myol*. déc 2015;34(2-3):126-32.

145. Landfeldt E, Nikolenko N, Jimenez-Moreno C, Cumming S, Monckton DG, Faber CG, et al. Activities of daily living in myotonic dystrophy type 1. *Acta Neurol Scand.* mai 2020;141(5):380-7.
146. Versino M, Romani A, Bergamaschi R, Callieco R, Scolari S, Poli R, et al. Eye movement abnormalities in myotonic dystrophy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* avr 1998;109(2):184-90.
147. Alix T, Carlier L, Bénateau H, Labbé D. [Lip kinetic disorders]. *Ann Chir Plast Esthet.* oct 2002;47(5):390-401.
148. Lund M, Diaz LJ, Ranthe MF, Petri H, Duno M, Juncker I, et al. Cardiac involvement in myotonic dystrophy: a nationwide cohort study. *Eur Heart J.* 21 août 2014;35(32):2158-64.
149. Bushby K, Muntoni F, Bourke JP. 107th ENMC international workshop: the management of cardiac involvement in muscular dystrophy and myotonic dystrophy. 7th-9th June 2002, Naarden, the Netherlands. *Neuromuscul Disord NMD.* févr 2003;13(2):166-72.
150. Petri H, Witting N, Ersbøll MK, Sajadieh A, Dunø M, Helweg-Larsen S, et al. High prevalence of cardiac involvement in patients with myotonic dystrophy type 1: a cross-sectional study. *Int J Cardiol.* 1 juin 2014;174(1):31-6.
151. Merlevede K, Vermander D, Theys P, Legius E, Ector H, Robberecht W. Cardiac involvement and CTG expansion in myotonic dystrophy. *J Neurol.* juin 2002;249(6):693-8.
152. Groh WJ, Groh MR, Saha C, Kincaid JC, Simmons Z, Ciafaloni E, et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med.* 19 juin 2008;358(25):2688-97.
153. Nguyen HH, Wolfe JT, Holmes DR, Edwards WD. Pathology of the cardiac conduction system in myotonic dystrophy: a study of 12 cases. *J Am Coll Cardiol.* mars 1988;11(3):662-71.
154. Petri H, Vissing J, Witting N, Bundgaard H, Køber L. Cardiac manifestations of myotonic dystrophy type 1. *Int J Cardiol.* 4 oct 2012;160(2):82-8.
155. Pelargonio G, Dello Russo A, Sanna T, De Martino G, Bellocchi F. Myotonic dystrophy and the heart. *Heart Br Card Soc.* déc 2002;88(6):665-70.
156. Chong-Nguyen C, Wahbi K, Algalarrondo V, Bécane HM, Radvanyi-Hoffman H, Arnaud P, et al. Association Between Mutation Size and Cardiac Involvement in Myotonic Dystrophy Type 1: An Analysis of the DM1-Heart Registry. *Circ Cardiovasc Genet.* juin 2017;10(3).
157. Stoyanov N, Winterfield J, Varma N, Gollob MH. Atrial arrhythmias in the young: early onset atrial arrhythmias preceding a diagnosis of a primary muscular dystrophy. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* déc 2014;16(12):1814-20.
158. Lau JK, Sy RW, Corbett A, Kritharides L. Myotonic dystrophy and the heart: A systematic review of evaluation and management. *Int J Cardiol.* 1 avr 2015;184:600-8.
159. Rakocevic Stojanovic V, Peric S, Paunic T, Pavlovic S, Cvitan E, Basta I, et al. Cardiologic predictors of sudden death in patients with myotonic dystrophy type 1. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* juill 2013;20(7):1002-6.
160. Sovari AA, Bodine CK, Farokhi F. Cardiovascular manifestations of myotonic dystrophy-1. *Cardiol Rev.* août 2007;15(4):191-4.
161. Brembilla-Perrot B, Schwartz J, Huttin O, Frikha Z, Sellal JM, Sadoul N, et al. Atrial flutter or fibrillation is the most frequent and life-threatening arrhythmia in myotonic dystrophy. *Pacing Clin Electrophysiol PACE.* mars 2014;37(3):329-35.
162. Yoshida K, Aburakawa Y, Suzuki Y, Kuroda K, Kimura T. The Frequency and Risk Factors for Ischemic Stroke in Myotonic Dystrophy Type 1 Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* avr 2018;27(4):914-8.

163. Bhakta D, Lowe MR, Groh WJ. Prevalence of structural cardiac abnormalities in patients with myotonic dystrophy type I. *Am Heart J.* févr 2004;147(2):224-7.
164. Wahbi K, Meune C, Porcher R, Bécane HM, Lazarus A, Laforêt P, et al. Electrophysiological study with prophylactic pacing and survival in adults with myotonic dystrophy and conduction system disease. *JAMA.* 28 mars 2012;307(12):1292-301.
165. Russo V, Sperlongano S, Gallinoro E, Rago A, Papa AA, Golino P, et al. Prevalence of Left Ventricular Systolic Dysfunction in Myotonic Dystrophy Type 1: A Systematic Review. *J Card Fail.* 12 août 2019;
166. Choudhary P, Nandakumar R, Greig H, Broadhurst P, Dean J, Puranik R, et al. Structural and electrical cardiac abnormalities are prevalent in asymptomatic adults with myotonic dystrophy. *Heart Br Card Soc.* 15 2016;102(18):1472-8.
167. Bhakta D, Groh MR, Shen C, Pascuzzi RM, Groh WJ. Increased mortality with left ventricular systolic dysfunction and heart failure in adults with myotonic dystrophy type 1. *Am Heart J.* déc 2010;160(6):1137-41, 1141.e1.
168. Rogers MT, Clyburn PA. Anaesthesia and myotonic dystrophy. In: *Myotonic Dystrophy: present management, future therapy.* New York: Oxford University Press; 2004. p. 94-103.
169. O'Brien T, Harper PS, Newcombe RG. Blood pressure and myotonic dystrophy. *Clin Genet.* juin 1983;23(6):422-6.
170. McNally EM, Mann DL, Pinto Y, Bhakta D, Tomaselli G, Nazarian S, et al. Clinical Care Recommendations for Cardiologists Treating Adults With Myotonic Dystrophy. *J Am Heart Assoc.* 18 2020;9(4):e014006.
171. Sochala M, Porcher R, Stojkovic T, Bécane HM, Béhin A, Laforêt P, et al. High Risk of Fatal and Nonfatal Venous Thromboembolism in Myotonic Dystrophy. *Circulation.* 11 2018;138(11):1169-71.
172. Breton R, Mathieu J. Usefulness of clinical and electrocardiographic data for predicting adverse cardiac events in patients with myotonic dystrophy. *Can J Cardiol.* févr 2009;25(2):e23-27.
173. Lazarus A, Varin J, Babuty D, Anselme F, Coste J, Duboc D. Long-term follow-up of arrhythmias in patients with myotonic dystrophy treated by pacing: a multicenter diagnostic pacemaker study. *J Am Coll Cardiol.* 6 nov 2002;40(9):1645-52.
174. Laurent V, Pellieux S, Corcia P, Magro P, Pierre B, Fauchier L, et al. Mortality in myotonic dystrophy patients in the area of prophylactic pacing devices. *Int J Cardiol.* 1 juill 2011;150(1):54-8.
175. Wahbi K, Babuty D, Probst V, Wissocque L, Labombarda F, Porcher R, et al. Incidence and predictors of sudden death, major conduction defects and sustained ventricular tachyarrhythmias in 1388 patients with myotonic dystrophy type 1. *Eur Heart J.* 7 mars 2017;38(10):751-8.
176. Sansone VA, Gagnon C, participants of the 207th ENMC Workshop. 207th ENMC Workshop on chronic respiratory insufficiency in myotonic dystrophies: management and implications for research, 27-29 June 2014, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord NMD.* mai 2015;25(5):432-42.
177. Poussel M, Thil C, Kaminsky P, Mercy M, Gomez E, Chaouat A, et al. Lack of correlation between the ventilatory response to CO₂ and lung function impairment in myotonic dystrophy patients: evidence for a dysregulation at central level. *Neuromuscul Disord NMD.* mai 2015;25(5):403-8.
178. Henke C, Spiesshoefer J, Kabitz H-J, Herkenrath S, Randerath W, Brix T, et al. Characteristics of respiratory muscle involvement in myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord NMD.* 2020;30(1):17-27.
179. Heatwole C, Bode R, Johnson N, Quinn C, Martens W, McDermott MP, et al. Patient-reported impact of symptoms in myotonic dystrophy type 1 (PRISM-1). *Neurology.* 24 juill 2012;79(4):348-57.
180. Mathieu J, Allard P, Gobeil G, Girard M, De Braekeleer M, Bégin P. Anesthetic and surgical complications in 219 cases of myotonic dystrophy. *Neurology.* déc 1997;49(6):1646-50.

181. Monteiro R, Bento J, Gonçalves MR, Pinto T, Winck JC. Genetics correlates with lung function and nocturnal ventilation in myotonic dystrophy. *Sleep Breath Schlaf Atm.* sept 2013;17(3):1087-92.
182. Boussaïd G, Wahbi K, Laforet P, Eymard B, Stojkovic T, Behin A, et al. Genotype and other determinants of respiratory function in myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord NMD.* 2018;28(3):222-8.
183. Bégin P, Mathieu J, Almirall J, Grassino A. Relationship between chronic hypercapnia and inspiratory-muscle weakness in myotonic dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med.* juill 1997;156(1):133-9.
184. Seijger CGW, Drost G, Posma JM, van Engelen BGM, Heijdra YF. Overweight Is an Independent Risk Factor for Reduced Lung Volumes in Myotonic Dystrophy Type 1. *PloS One.* 2016;11(3):e0152344.
185. Groh WJ, Groh MR, Shen C, Monckton DG, Bodkin CL, Pascuzzi RM. Survival and CTG repeat expansion in adults with myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve.* mai 2011;43(5):648-51.
186. Souayah N, Tick Chong PS, Dreyer M, Cros D, Schmahmann JD. Myotonic dystrophy type 1 presenting with ventilatory failure. *J Clin Neuromuscul Dis.* sept 2007;9(1):252-5.
187. Ercolin B, Sassi FC, Mangilli LD, Mendonça LIZ, Limongi SCO, de Andrade CRF. Oral motor movements and swallowing in patients with myotonic dystrophy type 1. *Dysphagia.* sept 2013;28(3):446-54.
188. Kaminsky P, Poussel M, Pruna L, Deibener J, Chenuel B, Brembilla-Perrot B. Organ dysfunction and muscular disability in myotonic dystrophy type 1. *Medicine (Baltimore).* juill 2011;90(4):262-8.
189. West SD, Lochmüller H, Hughes J, Atalaia A, Marini-Bettolo C, Baudouin SV, et al. Sleepiness and Sleep-related Breathing Disorders in Myotonic Dystrophy and Responses to Treatment: A Prospective Cohort Study. *J Neuromuscul Dis.* 29 2016;3(4):529-37.
190. Fujino H, Shingaki H, Suwazono S, Ueda Y, Wada C, Nakayama T, et al. Cognitive impairment and quality of life in patients with myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve.* 2018;57(5):742-8.
191. Thil C. Réponse ventilatoire à la stimulation hypercapnique et fonction respiratoire dans la dystrophie myotonique de type I [Internet]. [Nancy]: université de Lorraine; 2015 [cité 15 mai 2019]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUMED_T_2015_THIL_CATHERINE.pdf
192. Vermersch P, Sergeant N, Ruchoux MM, Hofmann-Radvanyi H, Watez A, Petit H, et al. Specific tau variants in the brains of patients with myotonic dystrophy. *Neurology.* sept 1996;47(3):711-7.
193. Sergeant N, Sablonnière B, Schraen-Maschke S, Ghestem A, Maurage CA, Watez A, et al. Dysregulation of human brain microtubule-associated tau mRNA maturation in myotonic dystrophy type 1. *Hum Mol Genet.* 15 sept 2001;10(19):2143-55.
194. Sistiaga A, Urreta I, Jodar M, Cobo AM, Emparanza J, Otaegui D, et al. Cognitive/personality pattern and triplet expansion size in adult myotonic dystrophy type 1 (DM1): CTG repeats, cognition and personality in DM1. *Psychol Med.* mars 2010;40(3):487-95.
195. Gallais B, Gagnon C, Mathieu J, Richer L. Cognitive decline over time in adults with myotonic dystrophy type 1: A 9-year longitudinal study. *Neuromuscul Disord NMD.* janv 2017;27(1):61-72.
196. Modoni A, Silvestri G, Vita MG, Quaranta D, Tonali PA, Marra C. Cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1 (DM1): a longitudinal follow-up study. *J Neurol.* nov 2008;255(11):1737-42.
197. Winblad S, Samuelsson L, Lindberg C, Meola G. Cognition in myotonic dystrophy type 1: a 5-year follow-up study. *Eur J Neurol.* 2016;23(9):1471-6.
198. Okkersen K, Buskes M, Groenewoud J, Kessels RPC, Knoop H, van Engelen B, et al. The cognitive profile of myotonic dystrophy type 1: A systematic review and meta-analysis. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav.* 2017;95:143-55.

199. Angeard N, Jacquette A, Gargiulo M, Radvanyi H, Moutier S, Eymard B, et al. A new window on neurocognitive dysfunction in the childhood form of myotonic dystrophy type 1 (DM1). *Neuromuscul Disord NMD*. juill 2011;21(7):468-76.
200. Seijas-Gomez R, Basterra-Jimenez I, Luna-Lario P, Tirapu-Ustarroz J, Cabada-Giadas T, Iridoy-Zulet M, et al. [A descriptive study of the neuropsychological and psychopathological profile in patients with type 1 myotonic dystrophy]. *Rev Neurol*. 16 déc 2015;61(12):529-35.
201. Minier L, Lignier B, Bouvet C, Gallais B, Camart N. A Review of Psychopathology Features, Personality, and Coping in Myotonic Dystrophy Type 1. *J Neuromuscul Dis*. 2018;5(3):279-94.
202. Peric S, Sreckov M, Basta I, Lavrnic D, Vujnic M, Marjanovic I, et al. Dependent and paranoid personality patterns in myotonic dystrophy type 1. *Acta Neurol Scand*. avr 2014;129(4):219-25.
203. Delaporte C. Personality patterns in patients with myotonic dystrophy. *Arch Neurol*. mai 1998;55(5):635-40.
204. Bertrand JA, Jean S, Laberge L, Gagnon C, Mathieu J, Gagnon JF, et al. Psychological characteristics of patients with myotonic dystrophy type 1. *Acta Neurol Scand*. juill 2015;132(1):49-58.
205. Gallais B, Montreuil M, Gargiulo M, Eymard B, Gagnon C, Laberge L. Prevalence and correlates of apathy in myotonic dystrophy type 1. *BMC Neurol*. 22 août 2015;15:148.
206. Winblad S, Lindberg C, Hansen S. Temperament and character in patients with classical myotonic dystrophy type 1 (DM-1). *Neuromuscul Disord NMD*. avr 2005;15(4):287-92.
207. Romigi A, Izzi F, Pisani V, Placidi F, Pisani LR, Marcianni MG, et al. Sleep disorders in adult-onset myotonic dystrophy type 1: a controlled polysomnographic study. *Eur J Neurol*. sept 2011;18(9):1139-45.
208. van der Meché FG, Bogaard JM, van der Sluys JC, Schimsheimer RJ, Ververs CC, Busch HF. Daytime sleep in myotonic dystrophy is not caused by sleep apnoea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mai 1994;57(5):626-8.
209. Laberge L, Dauvilliers Y, Bégin P, Richer L, Jean S, Mathieu J. Fatigue and daytime sleepiness in patients with myotonic dystrophy type 1: to lump or split? *Neuromuscul Disord NMD*. juin 2009;19(6):397-402.
210. Hermans MCE, Merkies ISJ, Laberge L, Blom EW, Tennant A, Faber CG. Fatigue and daytime sleepiness scale in myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve*. janv 2013;47(1):89-95.
211. Okkersen K, Monckton DG, Le N, Tuladhar AM, Raaphorst J, van Engelen BGM. Brain imaging in myotonic dystrophy type 1: A systematic review. *Neurology*. 29 août 2017;89(9):960-9.
212. Schneider-Gold C, Bellenberg B, Prehn C, Krogias C, Schneider R, Klein J, et al. Cortical and Subcortical Grey and White Matter Atrophy in Myotonic Dystrophies Type 1 and 2 Is Associated with Cognitive Impairment, Depression and Daytime Sleepiness. *PLoS ONE* [Internet]. 26 juin 2015 [cité 21 févr 2021];10(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4482602/>
213. 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*. 6 avr 2010;74(14):1108-17.
214. Labayru G, Diez I, Sepulcre J, Fernández E, Zulaica M, Cortés JM, et al. Regional brain atrophy in gray and white matter is associated with cognitive impairment in Myotonic Dystrophy type 1. *NeuroImage Clin*. 2019;24:102078.
215. Hoth Guechot H. Evaluation de la fonction gonadique des hommes atteints d'une dystrophie myotonique de type 1 (maladie de Steinert) [Internet]. [Lille]: FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG; 2017. Disponible sur: <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/fa0fabca-96c1-4d81-b7b9-72940f10b3a7>
216. Johansson A, Olsson T. Endocrine changes in myotonic dystrophy. In: *Myotonic Dystrophy: present management, future therapy*. New York: Oxford University Press; 2004.

217. Spaziani M, Semeraro A, Bucci E, Rossi F, Garibaldi M, Papassifachis MA, et al. Hormonal and metabolic gender differences in a cohort of myotonic dystrophy type 1 subjects: a retrospective, case-control study. *J Endocrinol Invest.* mai 2020;43(5):663-75.
218. Mastrogiacomo I, Bonanni G, Menegazzo E, Santarossa C, Pagani E, Gennarelli M, et al. Clinical and hormonal aspects of male hypogonadism in myotonic dystrophy. *Ital J Neurol Sci.* févr 1996;17(1):59-65.
219. Mathieu J, Gagnon C, Bégin P, Blackburn P, Bouchard P, Brisson D, et al. Motor, multisystemic and social participation assessment in myotonic dystrophy type 1 : a 9-year longitudinal study. [Internet]. Orpha.net. 2013 [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/prj/CA/GRIMN.96164.Mathieu.pdf>
220. Smith CA, Gutmann L. Myotonic Dystrophy Type 1 Management and Therapeutics. *Curr Treat Options Neurol.* déc 2016;18(12):52.
221. Krentz AJ, Clark PM, Cox L, Williams AC, Nattrass M. Hyperproinsulinaemia in patients with myotonic dystrophy. *Diabetologia.* déc 1992;35(12):1170-2.
222. Vialettes B, Pouget J, Viard R, Moulin JP, Serratrice G, Vague P. Mechanism and significance of insulin resistance in myotonic dystrophy. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* juin 1986;18(6):395-9.
223. Alsaggaf R, Pfeiffer RM, Wang Y, St George DMM, Zhan M, Wagner KR, et al. Diabetes, metformin and cancer risk in myotonic dystrophy type I. *Int J Cancer.* 1 août 2020;147(3):785-92.
224. Prévalence et incidence du diabète [Internet]. Santé publique France. 2019 [cité 21 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/articles/prevalence-et-incidence-du-diabete#:~:text=La%20pr%C3%A9valence%20du%20diab%C3%A8te%20trait%C3%A9,personnes%20trait%C3%A9es%20pour%20un%20diab%C3%A8te>
225. Gagnon C, Chouinard M-C, Laberge L, Brisson D, Gaudet D, Lavoie M, et al. Prevalence of lifestyle risk factors in myotonic dystrophy type 1. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* janv 2013;40(1):42-7.
226. Dahlqvist JR, Ørngreen MC, Witting N, Vissing J. Endocrine function over time in patients with myotonic dystrophy type 1. *Eur J Neurol.* janv 2015;22(1):116-22.
227. Steinbeck KS, Carter JN. Thyroid abnormalities in patients with myotonic dystrophy. *Clin Endocrinol (Oxf).* nov 1982;17(5):449-56.
228. Vujnic M, Peric S, Popovic S, Raseta N, Ralic V, Dobricic V, et al. Metabolic syndrome in patients with myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve.* août 2015;52(2):273-7.
229. Kaminsky P, Lesesve JF, Jonveaux P, Pruna L. IgG deficiency and expansion of CTG repeats in myotonic dystrophy. *Clin Neurol Neurosurg.* juill 2011;113(6):464-8.
230. Van Engelen B, Brunner HG. Gastrointestinal dysfunction in myotonic dystrophy. In: *Myotonic Dystrophy: present management, future therapy.* New York: Oxford University Press; 2004.
231. Pilz W, Baijens LWJ, Kremer B. Oropharyngeal dysphagia in myotonic dystrophy type 1: a systematic review. *Dysphagia.* juin 2014;29(3):319-31.
232. Ertekin C, Yüceyar N, Aydoğdu null, Karasoy H. Electrophysiological evaluation of oropharyngeal swallowing in myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* mars 2001;70(3):363-71.
233. Hilbert JE, Barohn RJ, Clemens PR, Luebke EA, Martens WB, McDermott MP, et al. High frequency of gastrointestinal manifestations in myotonic dystrophy type 1 and type 2. *Neurology.* 26 sept 2017;89(13):1348-54.
234. Bellini M, Alduini P, Costa F, Tosetti C, Pasquali L, Pucciani F, et al. Gastric emptying in myotonic dystrophic patients. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* juill 2002;34(7):484-8.

235. Rönnblom A, Forsberg H, Danielsson A. Gastrointestinal symptoms in myotonic dystrophy. *Scand J Gastroenterol.* juill 1996;31(7):654-7.
236. Tarnopolsky MA, Pearce E, Matteliano A, James C, Armstrong D. Bacterial overgrowth syndrome in myotonic muscular dystrophy is potentially treatable. *Muscle Nerve.* déc 2010;42(6):853-5.
237. Rönnblom A, Andersson S, Danielsson A. Mechanisms of diarrhoea in myotonic dystrophy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* juill 1998;10(7):607-10.
238. Eckardt VF, Nix W. The anal sphincter in patients with myotonic muscular dystrophy. *Gastroenterology.* févr 1991;100(2):424-30.
239. Achiron A, Barak Y, Magal N, Shohat M, Cohen M, Barar R, et al. Abnormal liver test results in myotonic dystrophy. *J Clin Gastroenterol.* juin 1998;26(4):292-5.
240. Raitta C, Karli P. Ocular findings in myotonic dystrophy. *Ann Ophthalmol.* juill 1982;14(7):647-50.
241. Ikeda KS, Iwabe-Marchese C, França MC, Nucci A, Carvalho KM de. Myotonic dystrophy type 1: frequency of ophthalmologic findings. *Arq Neuropsiquiatr.* mars 2016;74(3):183-8.
242. Giraudet S, Lamirel C, Jallet G, Ebran JM, Cochereau I. Atteintes ophtalmologiques de la maladie de Steinert. *J Fr Ophtalmol.* 1 avr 2008;31:41.
243. Ashizawa T, Hejtmancik JF, Liu J, Perryman MB, Epstein HF, Koch DD. Diagnostic value of ophthalmologic findings in myotonic dystrophy: comparison with risks calculated by haplotype analysis of closely linked restriction fragment length polymorphisms. *Am J Med Genet.* 1 janv 1992;42(1):55-60.
244. Karim A, Schapiro D, Morax S. [Steinert myotonic dystrophy and blepharoptosis surgery: 9 case reports]. *J Fr Ophtalmol.* janv 2003;26(1):54-8.
245. Rosa N, Lanza M, Borrelli M, De Bernardo M, Palladino A, Di Gregorio MG, et al. Low intraocular pressure resulting from ciliary body detachment in patients with myotonic dystrophy. *Ophthalmology.* févr 2011;118(2):260-4.
246. Dalvin LA, Shields CL, Pulido JS, Sioufi K, Cohen V, Shields JA. Uveal Melanoma Associated With Myotonic Dystrophy: A Report of 6 Cases. *JAMA Ophthalmol.* 01 2018;136(5):543-7.
247. Emparanza JI, López de Munain A, Greene MH, Matheu A, Fernández-Torrón R, Gadalla SM. Cancer phenotype in myotonic dystrophy patients: Results from a meta-analysis. *Muscle Nerve.* oct 2018;58(4):517-22.
248. Balatsouras DG, Felekis D, Panas M, Xenellis J, Koutsis G, Kladi A, et al. Inner ear dysfunction in myotonic dystrophy type 1. *Acta Neurol Scand.* mai 2013;127(5):337-43.
249. Huygen PL, Verhagen WI, Noten JF. Auditory abnormalities, including « precocious presbycusis », in myotonic dystrophy. *Audiol Off Organ Int Soc Audiol.* avr 1994;33(2):73-84.
250. Campione E, Botta A, Di Prete M, Rastelli E, Gibellini M, Petrucci A, et al. Cutaneous features of myotonic dystrophy types 1 and 2: Implication of premature aging and vitamin D homeostasis. *Neuromuscul Disord NMD.* févr 2017;27(2):163-9.
251. Geh JL, Moss AL. Multiple pilomatrixomata and myotonic dystrophy: a familial association. *Br J Plast Surg.* mars 1999;52(2):143-5.
252. Julian CG, Bowers PW. A clinical review of 209 pilomatricomas. *J Am Acad Dermatol.* août 1998;39(2 Pt 1):191-5.
253. Zampetti A, Silvestri G, Manco S, Khamis K, Masciullo M, Bianchi MLE, et al. Dysplastic nevi, cutaneous melanoma, and other skin neoplasms in patients with myotonic dystrophy type 1: a cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol.* janv 2015;72(1):85-91.
254. Rudnik-Schöneborn S, Zerres K. Outcome in pregnancies complicated by myotonic dystrophy: a study of 31 patients and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 10 mai 2004;114(1):44-53.

255. Rudnik-Schöneborn S, Nicholson GA, Morgan G, Röhrig D, Zerres K. Different patterns of obstetric complications in myotonic dystrophy in relation to the disease status of the fetus. *Am J Med Genet.* 4 déc 1998;80(4):314-21.
256. Engvall M, Birkhed D. Oral sugar clearance and other caries-related factors in patients with myotonic dystrophy. *Acta Odontol Scand.* avr 1997;55(2):111-5.
257. Engvall M, Kiliaridis S, Mejersjö C. Dental needs of patients with myotonic dystrophy. *Swed Dent J.* 1991;15(4):171-8.
258. Engvall M, Sjögreen L, Kjellberg H, Robertson A, Sundell S, Kiliaridis S. Oral health in children and adolescents with myotonic dystrophy. *Eur J Oral Sci.* juin 2007;115(3):192-7.
259. Zanoteli E, Yamashita HK, Suzuki H, Oliveira ASB, Gabbai AA. Temporomandibular joint and masticatory muscle involvement in myotonic dystrophy: a study by magnetic resonance imaging. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* août 2002;94(2):262-71.
260. Baptista H, Lopes Cardoso I. Steinert syndrome and repercussions in dental medicine. *Arch Oral Biol.* mars 2017;75:37-47.
261. Gadalla SM, Lund M, Pfeiffer RM, Gørtz S, Mueller CM, Moxley RT, et al. Cancer risk among patients with myotonic muscular dystrophy. *JAMA.* 14 déc 2011;306(22):2480-6.
262. Mueller CM, Hilbert JE, Martens W, Thornton CA, Moxley RT, Greene MH. Hypothesis: neoplasms in myotonic dystrophy. *Cancer Causes Control CCC.* déc 2009;20(10):2009-20.
263. Fernández-Torrón R, García-Puga M, Emparanza J-I, Maneiro M, Cobo A-M, Poza J-J, et al. Cancer risk in DM1 is sex-related and linked to miRNA-200/141 downregulation. *Neurology.* 20 sept 2016;87(12):1250-7.
264. Alsaggaf R, Wang Y, Marini-Bettolo C, Wood L, Nikolenko N, Lochmüller H, et al. Benign and malignant tumors in the UK myotonic dystrophy patient registry. *Muscle Nerve.* 2018;57(2):316-20.
265. Win AK, Perattur PG, Pulido JS, Pulido CM, Lindor NM. Increased cancer risks in myotonic dystrophy. *Mayo Clin Proc.* févr 2012;87(2):130-5.
266. Abbott D, Johnson NE, Cannon-Albright LA. A population-based survey of risk for cancer in individuals diagnosed with myotonic dystrophy. *Muscle Nerve.* 2016;54(4):783-5.
267. Peric S, Stojanovic VR, Nikolic A, Kacar A, Basta I, Pavlovic S, et al. Peripheral neuropathy in patients with myotonic dystrophy type 1. *Neurol Res.* mai 2013;35(4):331-5.
268. Boërio D, Hogrel J-Y, Bassez G, Lefaucheur J-P. Neuromuscular excitability properties in myotonic dystrophy type 1. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* nov 2007;118(11):2375-82.
269. Aldenbratt A, Lindberg C, Svensson MK. Reduced renal function in patients with Myotonic Dystrophy type 1 and the association to CTG expansion and other potential risk factors for chronic kidney disease. *Neuromuscul Disord NMD.* nov 2017;27(11):1038-42.
270. Matsumura T, Saito T, Yonemoto N, Nakamori M, Sugiura T, Nakamori A, et al. Renal dysfunction can be a common complication in patients with myotonic dystrophy 1. *J Neurol Sci.* 15 sept 2016;368:266-71.
271. Burakgazi AZ. Electrodiagnostic findings in myotonic dystrophy: A study on 12 patients. *Neurol Int.* 29 nov 2019;11(4):8205.
272. Syndrome myogène (myopathique) [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2021. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/premier-cycle/s%C3%A9miologie-analytique/syndrome-myogene-myopathique/syndrome-myogene-myopathique>
273. Hedberg B, Anvret M, Ansvet T. CTG-repeat length in distal and proximal leg muscles of symptomatic and non-symptomatic patients with myotonic dystrophy: relation to muscle strength and degree of histopathological abnormalities. *Eur J Neurol.* mai 1999;6(3):341-6.

274. Logigian EL, Martens WB, Moxley RT, McDermott MP, Dilek N, Wiegner AW, et al. Mexiletine is an effective antimyotonia treatment in myotonic dystrophy type 1. *Neurology*. 4 mai 2010;74(18):1441-8.
275. Otuki S, Hasegawa K, Watanabe H, Katsuumi G, Yagihara N, Iijima K, et al. The effects of pure potassium channel blocker nifekalant and sodium channel blocker mexiletine on malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Electrocardiol*. juin 2017;50(3):277-81.
276. Wintzen AR, Lammers GJ, van Dijk JG. Does modafinil enhance activity of patients with myotonic dystrophy?: a double-blind placebo-controlled crossover study. *J Neurol*. janv 2007;254(1):26-8.
277. Nitz JC. Physiotherapy for Myotonic Dystrophy. *Physiotherapy*. 1 nov 1999;85(11):591-6.
278. Fossmo HL, Holtebekk E, Giltvedt K, Dybesland AR, Sanaker PS, Ørstavik K. Physical exercise in adults with hereditary neuromuscular disease. *Tidsskr Den Nor Laegeforening Tidsskr Prakt Med Ny Raekke*. 26 2018;138(11).
279. Raymond K, Levasseur M, Chouinard M-C, Mathieu J, Gagnon C. Stanford Chronic Disease Self-Management Program in myotonic dystrophy: New opportunities for occupational therapists: Stanford Chronic Disease Self-Management Program dans la dystrophie myotonique : De nouvelles opportunités pour les ergothérapeutes. *Can J Occup Ther Rev Can Ergother*. juin 2016;83(3):166-76.
280. Bergmans C, Cappe M, Gerardin M, Leflon Baudoux M. Prise en charge orthophonique dans la dystrophie myotonique de Steinert chez l'adulte. [Internet]. Disponible sur: https://www.myobase.org/doc_num.php?explnum_id=8772
281. Maresca G, Portaro S, Naro A, Scarcella I, Bramanti P, Militi D, et al. Look at the cognitive deficits in patients with myotonic dystrophy type 1: an exploratory research on the effects of virtual reality. *Int J Rehabil Res Int Z Rehabil Rev Int Rech Readaptation*. mars 2020;43(1):90-4.
282. Hoppe K, Reyher C, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F, Kingler W. Anaesthesia recommendations for patients suffering from Myotonic Dystrophies type 1 and 2. [Internet]. Orphanesthesia. 2014. Disponible sur: <https://www.orphanesthesia.eu/en/rare-diseases/published-guidelines/myotonic-dystrophies-type-1-and-2/176-myotonic-dystrophies-type-1-and-2/file.html>
283. Ferschl M, Moxley R, Day JW, Gropper M. Practical Suggestions for the Anesthetic Management of a Myotonic Dystrophy Patient. [Internet]. Myotonic. 2019. Disponible sur: <https://www.myotonic.org/sites/default/files/pages/files/Myotonic-Anesthesia-DM1-2019-11-05.pdf>
284. Orphanet Urgences. Dystrophie myotonique de Steinert [Internet]. 2010 [cité 21 févr 2021]. Disponible sur: https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/Urgences_DystrophieMyotoniqueSteinert-frPro77.pdf
285. Marteyn A, Maury Y, Gauthier MM, Lecuyer C, Vernet R, Denis JA, et al. Mutant human embryonic stem cells reveal neurite and synapse formation defects in type 1 myotonic dystrophy. *Cell Stem Cell*. 8 avr 2011;8(4):434-44.
286. Ueki J, Nakamori M, Nakamura M, Nishikawa M, Yoshida Y, Tanaka A, et al. Myotonic dystrophy type 1 patient-derived iPSCs for the investigation of CTG repeat instability. *Sci Rep*. 13 2017;7:42522.
287. Arandel L, Polay Espinoza M, Matloka M, Bazinet A, De Dea Diniz D, Naouar N, et al. Immortalized human myotonic dystrophy muscle cell lines to assess therapeutic compounds. *Dis Model Mech*. 01 2017;10(4):487-97.
288. Huguet A, Medja F, Nicole A, Vignaud A, Guiraud-Dogan C, Ferry A, et al. Molecular, physiological, and motor performance defects in DMSXL mice carrying >1,000 CTG repeats from the human DM1 locus. *PLoS Genet*. 2012;8(11):e1003043.
289. Hernández-Hernández O, Guiraud-Dogan C, Sicot G, Huguet A, Luilier S, Steidl E, et al. Myotonic dystrophy CTG expansion affects synaptic vesicle proteins, neurotransmission and mouse behaviour. *Brain J Neurol*. mars 2013;136(Pt 3):957-70.

290. Chou C-C, Chang P-C, Wei Y-C, Lee K-Y. Optical Mapping Approaches on Muscleblind-Like Compound Knockout Mice for Understanding Mechanistic Insights Into Ventricular Arrhythmias in Myotonic Dystrophy. *J Am Heart Assoc.* 17 avr 2017;6(4).
291. Yin Q, Wang H, Li N, Ding Y, Xie Z, Jin L, et al. Dosage effect of multiple genes accounts for multisystem disorder of myotonic dystrophy type 1. *Cell Res.* 2020;30(2):133-45.
292. Koutsoulidou A, Kyriakides TC, Papadimas GK, Christou Y, Kararizou E, Papanicolaou EZ, et al. Elevated Muscle-Specific miRNAs in Serum of Myotonic Dystrophy Patients Relate to Muscle Disease Progress. *PloS One.* 2015;10(4):e0125341.
293. Bondy-Chorney E, Crawford Parks TE, Ravel-Chapuis A, Klinck R, Rocheleau L, Pelchat M, et al. *Staufen1* Regulates Multiple Alternative Splicing Events either Positively or Negatively in DM1 Indicating Its Role as a Disease Modifier. *PLoS Genet.* janv 2016;12(1):e1005827.
294. van Agtmaal EL, André LM, Willemse M, Cumming SA, van Kessel IDG, van den Broek WJAA, et al. CRISPR/Cas9-Induced (CTG· CAG)_n Repeat Instability in the Myotonic Dystrophy Type 1 Locus: Implications for Therapeutic Genome Editing. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther.* 04 2017;25(1):24-43.
295. Batra R, Nelles DA, Pirie E, Blue SM, Marina RJ, Wang H, et al. Elimination of Toxic Microsatellite Repeat Expansion RNA by RNA-Targeting Cas9. *Cell.* 24 août 2017;170(5):899-912.e10.
296. Bai Y, Nguyen L, Song Z, Peng S, Lee J, Zheng N, et al. Integrating Display and Delivery Functionality with a Cell Penetrating Peptide Mimic as a Scaffold for Intracellular Multivalent Multitargeting. *J Am Chem Soc.* 3 août 2016;138(30):9498-507.
297. François V, Klein AF, Beley C, Jollet A, Lemercier C, Garcia L, et al. Selective silencing of mutated mRNAs in DM1 by using modified hU7-snrRNAs. *Nat Struct Mol Biol.* janv 2011;18(1):85-7.
298. Siboni RB, Nakamori M, Wagner SD, Struck AJ, Coonrod LA, Harriott SA, et al. Actinomycin D Specifically Reduces Expanded CUG Repeat RNA in Myotonic Dystrophy Models. *Cell Rep.* 22 déc 2015;13(11):2386-94.
299. García-López A, Llamusi B, Orzáez M, Pérez-Payá E, Artero RD. In vivo discovery of a peptide that prevents CUG-RNA hairpin formation and reverses RNA toxicity in myotonic dystrophy models. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 19 juill 2011;108(29):11866-71.
300. Parkesh R, Childs-Disney JL, Nakamori M, Kumar A, Wang E, Wang T, et al. Design of a bioactive small molecule that targets the myotonic dystrophy type 1 RNA via an RNA motif-ligand database and chemical similarity searching. *J Am Chem Soc.* 14 mars 2012;134(10):4731-42.
301. Nakamori M, Taylor K, Mochizuki H, Sobczak K, Takahashi MP. Oral administration of erythromycin decreases RNA toxicity in myotonic dystrophy. *Ann Clin Transl Neurol.* janv 2016;3(1):42-54.
302. Chakraborty M, Selma-Soriano E, Magny E, Couso JP, Pérez-Alonso M, Charlet-Berguerand N, et al. Pentamidine rescues contractility and rhythmicity in a *Drosophila* model of myotonic dystrophy heart dysfunction. *Dis Model Mech.* déc 2015;8(12):1569-78.
303. Chakraborty M, Sellier C, Ney M, Pascal V, Charlet-Berguerand N, Artero R, et al. Daunorubicin reduces MBNL1 sequestration caused by CUG-repeat expansion and rescues cardiac dysfunctions in a *Drosophila* model of myotonic dystrophy. *Dis Model Mech.* 23 2018;11(4).
304. Bisset DR, Stepniak-Konieczna EA, Zavaljevski M, Wei J, Carter GT, Weiss MD, et al. Therapeutic impact of systemic AAV-mediated RNA interference in a mouse model of myotonic dystrophy. *Hum Mol Genet.* 1 sept 2015;24(17):4971-83.
305. Leger AJ, Mosquea LM, Clayton NP, Wu I-H, Weeden T, Nelson CA, et al. Systemic delivery of a Peptide-linked morpholino oligonucleotide neutralizes mutant RNA toxicity in a mouse model of myotonic dystrophy. *Nucleic Acid Ther.* avr 2013;23(2):109-17.

306. Bassez G, Audureau E, Hogrel J-Y, Arrouasse R, Baghdoyan S, Bhugalloo H, et al. Improved mobility with metformin in patients with myotonic dystrophy type 1: a randomized controlled trial. *Brain J Neurol.* 1 oct 2018;141(10):2855-65.
307. Filnemus. Présentation [Internet]. Filnemus. [cité 21 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.filnemus.fr/qui-sommes-nous/presentation>
308. Schanen-Bergot MO, Segovia-Kueny S, Urtizbera JA. Organisation des soins et maladies neuromusculaires [Internet]. AFM-Téléthon; 2017. 12 p. (Repères; vol. Savoir & Comprendre). Disponible sur: https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/flipbooks/organisation_des_soins_et_maladies_neuromusculaires_0809/index.html#page-1
309. AFM-Téléthon. Consultations pluridisciplinaires [Internet]. AFM-Téléthon. 2013. Disponible sur: <https://www.afm-telethon.fr/consultations-pluridisciplinaires-1081>
310. AFM-Téléthon. L'AFM-Téléthon en bref [Internet]. AFM-Téléthon. 2018. Disponible sur: <https://www.afm-telethon.fr/association/afm-telethon-bref-631>
311. Filnemus. Associations de patients [Internet]. Filnemus. Disponible sur: <http://www.filnemus.fr/menu-filiere/acteurs/associations-de-patients/>
312. De Antonio M, Dogan C, Daidj F, Eymard B, Puymirat J, Mathieu J, et al. The DM-scope registry: a rare disease innovative framework bridging the gap between research and medical care. *Orphanet J Rare Dis.* 03 2019;14(1):122.
313. Boentert M, Cao M, Mass D, De Mattia E, Falcier E, Goncalves M, et al. Consensus-Based Care Recommendations for Pulmonologists Treating Adults with Myotonic Dystrophy Type 1. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2020;99(4):360-8.
314. Howe SJ, Marigold Foundation, The Christopher Project Reference Group. The Christopher Project. Report to the Myotonic Dystrophy Community. [Internet]. Myotonic. 2019. Disponible sur: https://www.myotonic.org/sites/default/files/pages/files/Christopher_Project_Full_Report.pdf
315. Bouet P, Mourgues JM. Approche territoriale des spécialités médicales et chirurgicales [Internet]. Ordre National des Médecins; 2018 [cité 21 févr 2021]. Disponible sur: https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/external-package/analyse_etude/12u58hp/approche_territoriale_des_specialites_medicales_et_chirurgicales.pdf
316. Santé publique France. Données de couverture vaccinale grippe par groupe d'âge [Internet]. Santé publique France. 2019. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/articles/donnees-de-couverture-vaccinale-grippe-par-groupe-d-age>
317. Santé publique France. Données de couverture vaccinale pneumocoque par groupe d'âge [Internet]. Santé publique France. 2019. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/articles/donnees-de-couverture-vaccinale-pneumocoque-par-groupe-d-age>
318. Ordre National des Chirurgiens-Dentistes. Répartition de la population des Chirurgiens-Dentistes [Internet]. Ordre National des Chirurgiens-Dentistes. Disponible sur: <http://www.ordre-chirurgiens-dentistes.fr/cartographie/>
319. Laberge L, Bégin P, Montplaisir J, Mathieu J. Sleep complaints in patients with myotonic dystrophy. *J Sleep Res.* mars 2004;13(1):95-100.
320. Motlagh B, MacDonald JR, Tarnopolsky MA. Nutritional inadequacy in adults with muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* juin 2005;31(6):713-8.
321. Drewnowski A, Specter SE. Poverty and obesity: the role of energy density and energy costs. *Am J Clin Nutr.* janv 2004;79(1):6-16.
322. Cruz Guzmán ODR, Chávez García AL, Rodríguez-Cruz M. Muscular dystrophies at different ages: metabolic and endocrine alterations. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:485376.

323. Holmøy AKT, Johannessen CH, Hope S, van Walsem MR, Aanonsen NO, Hassel B. Uncovering health and social care needs among myotonic dystrophy patients: Utility of the Needs and Provisions Complexity Scale. *Acta Neurol Scand.* juin 2019;139(6):526-32.
324. Perron M, Veillette S, Mathieu J. [Myotonic dystrophy: I. Socioeconomic and residential characteristics of the patients]. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* févr 1989;16(1):109-13.
325. HAS. Prescrire l'activité physique : un guide pratique pour les médecins [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2875944/fr/prescrire-l-activite-physique-un-guide-pratique-pour-les-medecins
326. Schanen-Bergot MO, Michon CC, Angeard N. Bilan neuropsychologique et maladies neuromusculaires. *Repères.* janv 2013;12.
327. Nätterlund B, Ahlström G. Activities of daily living and quality of life in persons with muscular dystrophy. *J Rehabil Med.* sept 2001;33(5):206-11.
328. Gagnon C, Mathieu J, Jean S, Laberge L, Perron M, Veillette S, et al. Predictors of disrupted social participation in myotonic dystrophy type 1. *Arch Phys Med Rehabil.* juill 2008;89(7):1246-55.
329. Imrie R. Rethinking the relationships between disability, rehabilitation, and society. *Disabil Rehabil.* juill 1997;19(7):263-71.
330. Boström K, Ahlström G. Living with a chronic deteriorating disease: the trajectory with muscular dystrophy over ten years. *Disabil Rehabil.* 2 déc 2004;26(23):1388-98.
331. Santé publique France. Taux de participation au programme de dépistage organisé du cancer colorectal 2015-2016 [Internet]. Santé publique France. 2019. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-colon-rectum/articles/taux-de-participation-au-programme-de-depistage-organise-du-cancer-colorectal-2015-2016>
332. Santé publique France. Taux de participation au programme de dépistage organisé du cancer du sein 2017-2018 [Internet]. Santé publique France. 2019. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/articles/taux-de-participation-au-programme-de-depistage-organise-du-cancer-du-sein-2017-2018>
333. Institut national du cancer. Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus : le rôle déterminant des professionnels de santé [Internet]. Institut national du cancer. 2019. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Presse/Dossiers-et-communiqués-de-presse/Depistage-organise-du-cancer-du-col-de-l-uterus-le-role-determinant-des-professionnels-de-sante>
334. García-Ribes (coordinador) M, Ejarque I, Arenas E, Martín V. Nuevos retos: el médico de familia ante las «enfermedades raras». *Aten Primaria.* 30 avr 2006;37(7):369-70.
335. Jacquelin-Cluzeau G. Enquête sur la prise en charge des patients atteints de dystrophie myotonique de Steinert auprès des médecins généralistes du Nord-Pas-de-Calais. [Lille]: Université du droit et de la santé - Lille 2; 2010.
336. Mollet C. Maladies rares en médecine générale : connaissance des outils d'aide à la prise en charge par les médecins généralistes du Nord-pas-de-calais [Internet]. [Lille]: Université du droit et de la santé - Lille 2; 2013. Disponible sur: <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/3418eeb0-4a75-4cc5-8d93-6f1a672a5817>
337. Roué M. Ressenti du médecin généraliste dans la prise en charge des maladies rares : étude qualitative auprès de 11 médecins généralistes suivant des patients atteints de déficit immunitaire primitif. Université de Montpellier. Faculté de médecine; 2019.
338. Mazy B. La prise en charge de la maladie rare en médecine générale. Université Antilles Guyane; 2011.
339. Elliott E, Zurynski Y. Rare diseases are a « common » problem for clinicians. *Aust Fam Physician.* sept 2015;44(9):630-3.

340. Avellaneda Fernández A, Pérez Martín A, Pombo Allés G, Gutiérrez Delgado E, Izquierdo Martínez M. Percepción de las enfermedades raras por el médico de atención primaria. *Med Fam SEMERGEN*. 1 oct 2012;38(7):421-31.
341. Muir E. The Rare Reality – an insight into the patient and family experience of rare disease [Internet]. Rare disease UK. 2016. Disponible sur: <https://www.raredisease.org.uk/media/1588/the-rare-reality-an-insight-into-the-patient-and-family-experience-of-rare-disease.pdf>
342. Tattersall RL. The expert patient: a new approach to chronic disease management for the twenty-first century. *Clin Med Lond Engl*. juin 2002;2(3):227-9.
343. Nätterlund B. Living with Muscular Dystrophy: Illness Experience, Activities of Daily Living, Coping, Quality of Life and Rehabilitation. *Scand J Occup Ther*. 1 janv 2001;8(3):157-157.
344. Nätterlund B, Sjöden PO, Ahlström G. The illness experience of adult persons with muscular dystrophy. *Disabil Rehabil*. 20 nov 2001;23(17):788-98.
345. Baldanzi S, Bevilacqua F, Lorio R, Volpi L, Simoncini C, Petrucci A, et al. Disease awareness in myotonic dystrophy type 1: an observational cross-sectional study. *Orphanet J Rare Dis*. 4 avr 2016;11:34.
346. Vandeborne L, van Overbeeke E, Dooms M, De Beleyr B, Huys I. Information needs of physicians regarding the diagnosis of rare diseases: a questionnaire-based study in Belgium. *Orphanet J Rare Dis*. 04 2019;14(1):99.
347. Miteva T, Jordanova R, Iskrov G, Stefanov R. General knowledge and awareness on rare diseases among general practitioners in Bulgaria. *Georgian Med News*. avr 2011;(193):16-9.
348. Engel PA, Bagal S, Broback M, Boice N. Physician and patient perceptions regarding physician training in rare diseases: the need for stronger educational initiatives for physicians. *The journal of rare disorders*. 2013;15.
349. Avellaneda Fernández A, Izquierdo Martínez M, Luengo Gómez S, Arenas Martín J, Ramón JR. [Need for primary care training in rare diseases]. *Aten Primaria*. 15 oct 2006;38(6):345-8.
350. Laberge L, Prévost C, Perron M, Mathieu J, Auclair J, Gaudreault M, et al. Clinical and genetic knowledge and attitudes of patients with myotonic dystrophy type 1. *Public Health Genomics*. 2010;13(7-8):424-30.
351. Colas C. Le patient expert, le patient ressource, le patient aidant ou tutoriel... Qui est-il? *Médecine Mal Métaboliques*. oct 2015;9(6):575-8.
352. Bapst F. Accessibilité des cabinets médicaux aux personnes présentant un handicap en France. Etat des lieux et ressenti par les médecins libéraux. [Internet]. Université de Strasbourg; 2017. Disponible sur: http://www.apima.org/img_bronner/THESE_ACCESSIBILITE_Bapst_R.pdf
353. Conseil National de l'Ordre des Médecins. Cartographie Interactive de la Démographie Médicale [Internet]. Conseil National de l'Ordre des Médecins. Disponible sur: <https://demographie.medecin.fr/mobile.php#>
354. Millien C, Chaput H, Cavillon M. La moitié des rendez-vous sont obtenus en 2 jours chez le généraliste, en 52 jours chez l'ophtalmologiste. *Etudes & Résultats Drees*. oct 2018;(1085):4.
355. Moal P. Approche de la problématique de l'observance aux soins dans la dystrophie myotonique de Steinert. [Faculté de médecine Pitié Salpêtrière]: Université Pierre et Marie Curie - Paris VI; 2009.
356. Fitzgerald BP, Conn KM, Smith J, Walker A, Parkhill AL, Hilbert JE, et al. Medication Adherence in Patients with Myotonic Dystrophy and Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. *J Neurol*. déc 2016;263(12):2528-37.
357. European Union Committee of Experts on rare Diseases (EUCRED). Report on the state of the art of rare disease activities in Europe [Internet]. 2013. Disponible sur: www.eucerd.eu/upload/file/Reports/2013ReportStateofArtRDActivitiesFR.pdf

358. Mathieu J, Fortin M, Savard C, Leclerc N, Bouchard N, Larouche A, et al. Dystrophie myotonique de type 1 - Guide à l'attention des Omnipraticiens [Internet]. 2017. Disponible sur: https://santesaglac.gouv.qc.ca/medias/2019/02/OMNI_DM1_Final_fr.pdf
359. Article HAS. Protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2017 [cité 21 févr 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds
360. PNDS et recommandations [Internet]. Filnemus. 2021 [cité 21 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.filnemus.fr/documentation/professionnels-de-la-sante/documentation-medicale/pnds-et-recommandations>
361. GRIMN. Outil de gestion intégrée de santé pour la dystrophie myotonique (OGIS-DM1) [Internet]. 2009. Disponible sur: https://santesaglac.gouv.qc.ca/medias/2019/02/OGIS_Outil_Evaluation_Final_fr.pdf
362. Campbell H, Hotchkiss R, Bradshaw N, Porteous M. Integrated care pathways. *BMJ*. 10 janv 1998;316(7125):133-7.
363. Dogan C, Puymirat J, Bassez G. DM-SCOPE, bilan d'étape et atouts des bases de données pour les maladies neuromusculaires. *médecine/sciences*. 2015;(31):18-9.
364. Peric S, Stojanovic VR, Basta I, Peric M, Milicev M, Pavlovic S, et al. Influence of multisystemic affection on health-related quality of life in patients with myotonic dystrophy type 1. *Clin Neurol Neurosurg*. mars 2013;115(3):270-5.
365. INC, AFM-Téléthon. Etude de service sur les vendeurs de fauteuils roulants électriques [Internet]. 2019. Disponible sur: https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/etude_vendeurs_fauteuils_roulants_electriques-inc-2019_0.pdf
366. Chouinard MC, Gagnon C, Lavoie M, Bouchard C, Mathieu J. The lived experience of patients with myotonic dystrophy Type 1. *Med Genet*. janv 2009;27(3):443.
367. Aubin-Auger I, Mercier A, Baumann L, Lehr-Drylewicz AM, Imbert P, Letrillart L, et al. Introduction à la recherche qualitative. *Exerc Rev Francoph Médecine Générale*. 2008;19(84):142-5.

ANNEXES

Annexe 1 : Formulaire clinique du DM-scope



Observatoire Français des Dystrophies Myotoniques

A retourner sous pli confidentiel à :

Dr Guillaume Bassez – Centre de référence maladies neuromusculaires
 CHU Henri Mondor 51 avenue du Général de Lattre de Tassigny
 94010 Créteil Cedex. Tel 01 49 81 21 11 poste 16710

IMPORTANT :

À remplir **annuellement** pour tous les patients **génétiquement confirmés**

Les **items hachurés** sont à compléter **UNIQUEMENT** pour le **questionnaire d'inclusion**

MEDECIN REFERENT

signature

Tampon nominatif

Nom : _____
 Prénom : _____
 Centre : _____

Nom et prénom du médecin examinateur (si différent) : _____

Date de recueil des données (consultation) |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_| (jj/mm/aaaa)

Lettre d'information remise au patient :OUI NON

Le patient souhaite t'il être informé
 des futurs essais cliniques ?OUI NON NSP

Si inclusion du patient dans une étude antérieure Date (jj/mm/aa) * |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|
 (Ne considérer que le protocole le plus récent)

Identité du patient

1 N° du dossier de consultation _ _ _ _ _ _ _ _	8 Lieu d'habitation principale Département pour la France (2 chiffres) _ _ Nom du pays (en toutes lettres) _____
2 Nom usuel (3 premières lettres) _ _ _	9 Nom de jeune fille et prénom de la mère (3 premières lettres) _ _ _ _ _ _ _ _
3 Nom de jeune fille (3 premières lettres) _ _ _	10 Année de naissance de la mère _ _ _ _ _
4 Prénom (3 premières lettres) _ _ _	11 Nom et prénom du père (3 premières lettres) _ _ _ _ _ _ _ _
5 Genre (F/M) _	12 Année de naissance du père _ _ _ _ _
6 Date de naissance (Jj-mm-aa) _ _ _ _ _ _ _ _	
7 Lieu de naissance Département pour la France (2 chiffres) _ _ Nom du pays (en toutes lettres) _____	

Situation matrimoniale actuelle

13 Célibataire (N'ayant jamais vécu en couple).....

Vit maritalement Unions antérieures ?.....Oui Non

Marié(e)

Pacsé(e) Si oui,

Séparé(e) Préciser le nombre.....|_|

Divorcé(e)

Veuf (ve)

Circonstances et éléments du diagnostic

14 Année du diagnostic clinique | | | | |

Forme clinique (A ne remplir que pour les cas de DM1)

Tenir compte du 1^{er} signe apparu dans l'histoire de la maladie

Néonatale < 1 mois	Infantile Entre 1 mois et 10 ans	Adulte Précoce Entre 11 et 20 ans	Adulte Entre 20 et 40 ans	Tardive > 40 ans
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

15 Circonstances du diagnostic

(Ne cocher qu'une seule case « choix unique »)

Symptômes	Mère d'un enfant atteint de la forme néonatale	Conseil génétique (Enquête familiale)	Diagnostic Présympto- matique	Autre
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*ne sera retenue QUE si l'un des deux parents a un diagnostic clinique OU moléculaire

16 Diagnostic moléculaire

(Requis pour l'inclusion dans la base de données)

Année de l'analyse | | | | |

Nom du laboratoire : _____

Anomalie génétique	longueur de la mutation
DM1 <input type="checkbox"/>	_ _ _ _ _ (Nombre CTG)
DM2 <input type="checkbox"/>	_ _ , _ (Nombre Kb)

Transmission parentale*	Evolution du nombre de répétitions entre le parent porteur et le patient
Père <input type="checkbox"/>	Stable <input type="checkbox"/>
Mère <input type="checkbox"/>	Augmentée <input type="checkbox"/>
Inconnue <input type="checkbox"/>	Diminuée <input type="checkbox"/>
	Inconnue <input type="checkbox"/>

Historique de la maladie

(Pour les âges, si seule la décennie est connue, prendre la moitié de la décennie)

19 Problèmes périnataux (Avant le 1^{er} mois)

	OUI	NON	ND*
Hypotonie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Détresse Respiratoire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hydramnios	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Succion/déglutition anormale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pied-bot	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

* ND non déterminé

20 Niveau éducationnel

Niveau de fin de Scolarité _____

(Echelle en annexes)

Age à l'arrêt des études | | |

21 Environnement scolaire (À ne remplir QUE pour les adultes)

Normal sans aide	Normal avec aide *	Spécialisé
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

* Horaires aménagés, auxiliaire de vie...

22 Atteinte musculaire des Membres

(Considérer le premier symptôme parmi les suivants : Faiblesse des mains, difficultés pour courir, marcher, monter les escaliers)

Muscles des membres atteints ?.....Oui Non

Si oui :

Age de début	Données D'interrogatoire	Données de Suivi	NSP
_ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

23 Atteinte musculaire Axiale

(Difficultés de se relever de la position allongée, chute de la nuque)

Atteinte musculaire axiale ?.....Oui Non

Si oui :

Age de début	Données D'interrogatoire	Données de Suivi	NSP
_ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

24 Myotonie

(Lenteur à la décontraction)

Présence d'une myotonie ?.....Oui Non

Si oui :

Age de début	Données D'interrogatoire	Données de Suivi	NSP
_ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

25 Cataracte postérieure

Année du diagnostic | | | | |

Si autres manifestations inaugurales informatives

(écrire en clair) :

1. _____
2. _____
3. _____

Situation professionnelle actuelle

26 Situation professionnelle actuelle :

En activité..... Oui Non

1. Si en activité, (une seule réponse à chaque fois)

1. Temps plein

Temps partiel

2. Milieu ordinaire

Milieu spécialisé

(CAT ou atelier protégé)

Profession : _____

(Ecrire en toutes lettres)

1. Si en arrêt d'activité

a. En rapport avec la maladie

b. Sans rapport avec la maladie

Dernière profession exercée : _____

(Ecrire en toutes lettres)

Pour les patients encore scolarisés

(Enseignement secondaire ou supérieur)

a. Environnement scolaire

Normal sans aide	Normal avec aide*	Spécialisé
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*Horaires aménagés, auxiliaire de vie...

b. Niveau éducationnel

Niveau de Scolarité en cours : _____

(Ecrire en toutes lettres)

Données morphologiques et biométriques

27 Données biométriques

Taille (cm)

Poids (Kg)

28 Dymorphie faciale

Trouble de l'articulé dentaire..... Oui Non

(Rapport entre les dents des mâchoires supérieures et inférieures anormal lors du rapprochement des deux mâchoires)

Bilan neuromusculaire

29 1. Myotonie

(Ne cocher qu'une seule case « choix unique »)

Absente (clinique) ¹	Percussion seule	Préhension légère ²	Préhension sévère ³
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

¹Préciser si EMG réalisé, myotonie électrique Oui Non

²Légère=peut ouvrir rapidement la main en totalité après contraction

³sévère=ouvre la main en totalité après contraction en 3s ou plus

30 MIRS (Voir score en annexes)

(À NE PAS remplir pour les patients DM2)

31 Echelle de handicap moteur (CMT)

(Voir score en annexes)

32 Temps pour faire 10 m à pieds (secondes)

Avec aide Oui Non

Impossible.....

Biopsie musculaire..... Oui Non

33 MRC modifié sur 11 groupes musculaires

(Voir score en annexes)

Fléchisseurs du cou (SCM)	_	
	D	G
Membres Supérieurs		
Abduction épaule (deltoïde)	_	_
Flexion avant bras (biceps)	_	_
Extension avant bras (triceps)	_	_
Extension poignet	_	_
Flexion doigts	_	_
Extension doigts	_	_
Membres inférieurs		
Flexion hanche (psoas)	_	_
Extension jambe (quadriceps)	_	_
Flexion jambe (ischio-jambiers)	_	_
Dorsiflexion pied (jambier antérieur)	_	_
Flexion plantaire (triceps sural)	_	_

Bilan cardiologique

34 Présence de symptômes cardiaques actuels ?

	OUI	NON	ND*
Palpitations	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Syncopes, étourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Douleurs rétrosternales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si oui,

*ND=Non Déterminé

Age de début* 1 ^{er} symptôme cardiaque	Données D'interrogatoire	Données de Suivi	NSP
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*Si seule la décennie est connue, prendre la moitié de la décennie

36 ECG

Fréquence (/min)	PR(ms)	QRS (ms)
_____	_____	_____

Rythme	Conduction Auriculaire	Conduction Ventriculaire
Sinusal reg <input type="checkbox"/>	Normale <input type="checkbox"/>	Normale <input type="checkbox"/>
ESA/ESV ≤ 2 <input type="checkbox"/>	BAV1 <input type="checkbox"/>	BB incomplet <input type="checkbox"/>
ESA/ESV > 2 <input type="checkbox"/>	BAV2 <input type="checkbox"/>	Bibloc <input type="checkbox"/>
FA / Flutter <input type="checkbox"/>	BAV3 <input type="checkbox"/>	BB complet <input type="checkbox"/>
TV <input type="checkbox"/>	Autre <input type="checkbox"/>	Autre <input type="checkbox"/>
Electro entraîné <input type="checkbox"/>		
Autre <input type="checkbox"/>		

Autre : _____

35 Holter ECG

Rythme	Conduction Auriculaire	Conduction Ventriculaire
Sinusal reg <input type="checkbox"/>	Normale <input type="checkbox"/>	Normale <input type="checkbox"/>
5/h < ESA ≤ 40/h <input type="checkbox"/>	BAV1 <input type="checkbox"/>	BB incomplet <input type="checkbox"/>
ESA > 40/h, Salves ESV <input type="checkbox"/>	BAV2 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FA / Flutter <input type="checkbox"/>	BAV3 <input type="checkbox"/>	Bibloc <input type="checkbox"/>
TV <input type="checkbox"/>	Autre <input type="checkbox"/>	BB complet <input type="checkbox"/>
Electro entraîné <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Autre <input type="checkbox"/>		Autre <input type="checkbox"/>

Autre : _____

TV : Tachycardie ventriculaire

ESV : Extrasystole ventriculaire

FA : Fibrillation atriale

BAV : Bloc auriculo-ventriculaire

ESA : Extrasystole auriculaire

BB : Bloc de branche

37 Si Pace maker

Date pose (jj/mm/aa) *

38 Si Défibrillateur implantable

Date pose (jj/mm/aa) *

* Si la date exacte n'est pas connue, indiquer uniquement l'année

Bilan respiratoire

39 Présence de dyspnée ?Oui Non

Si oui,

Age de début* 1 ^{er} symptôme respiratoire	Données D'interrogatoire	Données de Suivi	NSP
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*Si seule la décennie est connue, prendre la moitié de la décennie

40 Epworth (voir questionnaire en annexes)

Sous modafinil.....

41 Polysomnographie

(Date de l'examen le plus récent, jj/mm/aa)

42 Capacité Vitale forcée (CVF)

Date dernier * (jj/mm/aa)	Assis (%)	Couché (%)
_____	_____	_____

43 Ventilation assistéeOui Non

Observant.....Oui Non

Si oui,

Mode ventilatoire

Invasif sur trachéotomie.....

Date de début (jj/mm/aaa) _____

Non invasif, masque nasal

Durée de la ventilation

Permanente

Intermittente lors poussées

Intermittente nocturne

44 Gaz du sang au repos (GDS)

Date dernier *(jj/mm/aa)	PaO2 (mm Hg)	PaCO2 (mm Hg)	Sat (%)
_____	_____	_____	_____

*Si les dates exactes ne sont pas connue, indiquer uniquement l'année

Bilan ophtalmologique

45 Année de la dernière consultation

Cataracte (post avec opacités colorées)

Absente	Présente	Opérée	NR*
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*NR=Non Recherchée

Date intervention du 1er oeil
(jj/mm/aa)*

* Si la date exacte n'est pas connue, indiquer uniquement l'année

Bilan Digestif

46 1. Toux en mangeant ou en buvant

Jamais ou < 2/Mois	> 2/mois	> 1/Sem	NR*
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*NR=Non Recherchée

47 Temps pour boire un verre (80 ml) d'eau froide
(En secondes, arrêt du test après 60 secondes)

48 Fausse(s) route(s) franche(s)
durant l'épreuve Oui Non

49 Troubles du transit.....
Incontinence anale.....

OUI	NON	ND*
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

50 Si Gastrostomie
(date pose, jj/mm/aa)*
Si Cholecystectomie
(date pose, jj/mm/aa)*

*Si la date exacte n'est pas connue, indiquer uniquement l'année

Si Présence de troubles digestifs ?

Age de début* 1 ^{er} symptôme digestif	Données D'interrogatoire	Données de Suivi	NSP
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*Si seule la décennie est connue, prendre la moitié de la décennie

51 Incontinence urinaire..
Perte de poids

(>=5% depuis 1 an, sans régime,
en rapport avec la maladie autres causes exclues)

OUI	NON	ND*
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*ND=Non Déterminé

Bilan Endocrinien

52 Présence de troubles endocriniens ?..... Oui Non
Si oui,

Age de début* 1 ^{er} symptôme endocrinien	Données D'interrogatoire	Données de Suivi	NSP
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*Si seule la décennie est connue, prendre la moitié de la décennie

53 Diabète.....
(Glycémie à jeun >=1,26 g/l)
Insulinothérapie

54 Pathologie thyroïdienne..

OUI	NON	ND*
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*ND=Non Déterminé

55 Calvitie Oui Non

56 Autres (Ecrire en toutes lettres) : _____

Procréation et parentalité

(A remplir pour les hommes comme pour les femmes)

57 Si le couple a connu au moins une grossesse(s)

1. Nombre total.....
(Menée(s) à terme ou ininterrompue(s))

2. Nombre d'enfants vivants.....

3. Hypofertilité
(Absence de grossesse après
18 mois de vie conjugale)

OUI	NON	ND*
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*ND=Non Déterminé

4. Nombre d'interruptions médicales de grossesses..

5. Nombre de fausse(s) couche(s) *.....
(Avant 22 semaines d'aménorrhée)

6. Nombre de décès fœtal *.....
(Après 22 semaines d'aménorrhée)

7. Nombre de décès en période néonatale *.....
(Durant le premier mois de vie).

*Pour un homme considérer le nombre grossesses de la ou les Compagnes

Si absence de grossesses

Due à un problème d'hypofertilité ?	OUI	NON	ND*
(Absence de grossesse après 18 mois de vie conjugale)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5

NIVEAU EDUCATIONNEL	
Fin de scolarité primaire	CM2
Scolarité secondaire (Filière générale)	Certificat d'étude ou 6 ^{ème}
	5 ^{ème}
	4 ^{ème}
	3 ^{ème}
	Seconde
	1 ^{ère}
Scolarité secondaire (Filière technique)	Terminale
	BEP/CAP
Etudes supérieures	Baccalauréat professionnel
	Bac+(n)

*Ne pas compter
les années
redoublées pour une
année d'étude*

MDRS/MIRS	
1	Asymptomatique Diagnostic par EMG ou analyse ADN
2	Signes minimes Myotonie, amyotrophie masséters et temporaux, faiblesse faciale, déficit ou amyotrophie des sternocléidomastoïdiens, ptosis, voix nasonnée, pas de faiblesse distale excepté déficit isolé fléchisseurs des doigts
3	Atteinte distale Pas de faiblesse proximale excepté déficit isolé des triceps brachiaux
4	Atteinte proximale légère à modérée
5	Atteinte proximale sévère ≤ 3, Fauteuil roulant pour les courtes ou longues distances

CMT	
0	Normal
1	Marche Normale, course, saut normaux mais présence de fatigabilité
2	Marche Normale, course et sauts impossibles
3	Marche anormale mais sans aide
4	Marche anormale avec canne simple
5	Marche anormale avec canne anglaise
6	Marche anormale avec déambulateur
7	Fauteuil roulant
8	Confiné au lit

MRC Modifié	
Aucun mouvement	0
Trace de mouvement	1
Sans gravité	2
Contre Gravité, amplitude articulaire restreinte	3-
Contre Gravité, amplitude articulaire complète	3
Resistance légère, relâche rapidement	3+
Même que 4, mais moins d'effort	4-
Resistance moyenne	4
Même que 4, mais plus fort	4+
Faiblesse à peine détectable	5-
Force normale	5

EPWORTH		
1	Assis en lisant un livre ou le journal	0 Inexistant 1 Minime 2 Modéré 3 Important
2	En regardant la télévision	
3	Assis, inactif, dans un lieu public	
4	Si vous êtes passager d'une voiture pour un trajet d'une heure	
5	En étant allongé après le repas de midi lorsque les circonstances le permettent	
6	En étant assis, en parlant avec quelqu'un	
7	En étant assis, après un repas sans boisson alcoolisée	
8	En étant au volant de la voiture, au cours d'un arrêt de la circulation de quelques minutes	

DOCUMENT D'INFORMATION

Après votre consultation, les informations cliniques et génétiques vous concernant (ou votre enfant) seront enregistrées anonymement dans une banque de données informatiques, l'observatoire français des dystrophies myotoniques. Le suivi des différents symptômes que vous développez ainsi que leur progression seront aussi enregistrés à la suite de vos consultations annuelles.

Le but de cette base de données est de répertorier précisément les caractéristiques médicales des malades atteints de dystrophie myotonique en France.

Ceci permettra :

1. aux médecins de différentes villes d'avoir les mêmes critères d'évaluation,
2. d'avoir un registre prêt à être utilisé pour les essais cliniques et thérapeutiques,
3. de comparer la sévérité des symptômes, leur début en fonction de l'âge et de la mutation,
4. de comparer la population française avec la population canadienne dans laquelle la fréquence est 15 fois supérieure.

Ces informations et les analyses statistiques qui en résulteront devraient permettre une meilleure compréhension de la maladie et devraient ouvrir sur de nouvelles approches thérapeutiques.

Conformément à la loi Informatique et des Libertés (Loi de 1978 n°78-17, modifiée en 2004-articles 53 et suivants), vous disposez d'un droit d'accès et de rectification sur les données vous concernant ; ce droit s'exercera auprès du médecin qui vous aura suivi.

Annexe 2 : Lettre d'information



Bayonne, le 16/07/19

Objet : Enquête sur le suivi médical dans la maladie de STEINERT

Madame, Monsieur,

Les deux Centres de compétence Maladies Rares Neuromusculaires de Bayonne et d'Hendaye, dirigés respectivement par le **Dr Olivier FLABEAU** et le **Dr J. Andoni URTIZBEREA**, s'associent pour conduire une étude sur le suivi médical dans la maladie de Steinert.

Cette enquête s'inscrit dans le cadre d'un travail de thèse mené par M. Thomas BISSON, médecin généraliste à Anglet.

Le suivi de cette pathologie se doit d'être à la fois régulier, compte tenu de l'évolutivité de la maladie, et multidisciplinaire, compte tenu des atteintes multiples potentielles.

Nous souhaitons réaliser une enquête auprès de tous les patients souffrant de maladie de Steinert suivis dans ces deux centres hospitaliers, le but étant de faire un état des lieux sur le suivi médical de cette pathologie complexe, afin de permettre ultérieurement d'améliorer la prise en charge des patients.

Il s'agit d'une enquête téléphonique, d'une dizaine de minutes, dans laquelle, avec votre accord, M. Thomas BISSON vous questionnera sur la fréquence du suivi de votre pathologie par différents spécialistes médicaux et paramédicaux. Ce questionnaire est anonyme et confidentiel.

Ce travail débouchera sur un travail de thèse de médecine et pourra faire l'objet d'une publication scientifique.

Votre identité ainsi que vos coordonnées postales et téléphoniques ont été recueillies selon les données administratives disponibles au sein de ces deux centres hospitaliers.

L'enquête téléphonique sera conduite par M. Thomas BISSON qui vous contactera prochainement par téléphone.

Conformément aux règles relatives à la protection des données à caractère personnel (le RGPD n°2016/679 et la loi dites « informatique et libertés » n°78-17 modifiée), vous pouvez exercer vos droits en adressant un email à : contact-dpo@ch-cotebasque.fr ou auprès du Centre Hospitalier de la Côte Basque.

Si vous refusez de participer à ce travail, merci de nous en informer, en mentionnant votre nom et prénom, soit par téléphone ou SMS au 06 31 17 17 76, soit par e-mail à l'adresse suivante : thomas.bisson@u-bordeaux.fr

En vous remerciant pour votre implication éventuelle dans ce travail.

Bien cordialement.

M. Thomas BISSON

Dr Olivier FLABEAU

Dr J. Andoni URTIZBEREA

Annexe 3 : Questionnaire

Enquête sur l'exhaustivité du suivi multidisciplinaire de patients adultes atteints de dystrophie myotonique de type 1 dans le Sud Aquitain
--

"Afin d'améliorer la prise en charge de la Maladie de Steinert, je vais vous interroger sur les modalités de suivi de votre maladie. Concrètement, je vais vous demander si vous avez déjà rencontré tel ou tel spécialiste et à quand remonte votre dernière consultation avec ce dernier."

NUMÉRO PATIENT :.....

- Pouvez vous me confirmez votre NOM et PRÉNOM ?

OUI NON

- Pouvez vous me confirmez votre DATE de NAISSANCE ?

OUI NON

- Avez-vous bien été informé et avez vous bien compris l'objectif de l'étude et l'usage qui pourra en être fait par la suite ?

OUI NON

→ Si NON, après informations complémentaires délivrées oralement, comprenez-vous l'objectif de l'étude et l'usage qui pourra en être fait par la suite ?

OUI NON

- Acceptez-vous de participer à cette étude en répondant au questionnaire ci-après ?

OUI NON

- Êtes-vous sous tutelle ou curatelle ?

OUI NON

→ Si OUI, le tuteur ou le curateur accepte t-il que le patient participe à l'enquête ?

OUI NON

- Personne répondant au questionnaire:

Patient lui-même Aidant

Date de réalisation du questionnaire :

1. Suivi neuromusculaire :

Q1 Êtes-vous suivi par un neurologue?

- OUI NON

Si OUI, à quand remonte votre dernière consultation:

- < 1 an
 > 1 an :.....mois/années

2. Suivi cardiologique :

Q2.1 Êtes-vous suivi par un cardiologue?

- OUI NON

Si OUI, à quand remonte votre dernière consultation:

- < 1 an
 > 1 an :.....mois/années

Q2.2 A quand remonte votre dernier ECG?

- < 1 an
 > 1 an :.....mois/années

Q2.3 A quand remonte votre dernier Holter-ECG?

- < 1 an
 > 1 an :.....mois/années

Q2.4 A quand remonte votre dernière Échographie cardiaque?

- < 3 ans
 entre 3 et 5 ans
 > 5 ans :.....mois/années

3. Suivi respiratoire :

Q3.1 Êtes-vous suivi par un pneumologue?

- OUI NON

Si OUI, à quand remonte votre dernière consultation?

- < 6 mois
 > 6 mois :.....mois/années

Q3.2 A quand remonte votre dernière spirométrie?

- < 6 mois
 > 6 mois :.....mois/années

Q3.3 Avez-vous déjà été vacciné contre la grippe saisonnière ?

- OUI NON

Si OUI, à quand remonte votre dernière vaccination anti-grippale?

- < 1 an
 > 1 an :.....mois/années

Q3.4 Avez-vous déjà été vacciné contre le Pneumocoque?

- OUI NON Ne sait pas

4. Suivi du sommeil :

Q4 Avez-vous déjà vu un médecin pour des difficultés liées au sommeil ou réalisé un enregistrement de votre sommeil?

OUI NON

Si OUI, à quand remonte votre dernière évaluation?.....mois/années

5. Suivi ophtalmologique :

Q5 Êtes-vous suivi par un ophtalmologue?

OUI NON

Si OUI, à quand remonte votre dernière consultation?

< 1 an

> 1 an :.....mois/années

6. Suivi rééducatif moteur :

Q6.1 Êtes-vous suivi par un médecin spécialiste en rééducation?

OUI NON

Si OUI, à quand remonte votre dernière consultation?

< 1 an

> 1 an :.....mois/années

Q6.2 Êtes-vous suivi par un kinésithérapeute?

OUI NON

Si OUI, à quel rythme ?

hebdomadaire ou pluri-hebdomadaire

ponctuel (au moins annuel)

Si ponctuel, à quand remonte votre dernière consultation ? mois

Q6.3 Êtes-vous suivi par un ergothérapeute?

OUI NON

Si OUI, à quand remonte votre dernière consultation?

< 1 an

> 1 an :.....mois/années

Q6.4 Pratiquez-vous une activité physique régulièrement?

OUI NON

7. Suivi orthophonique :

Q7 Êtes-vous suivi par un orthophoniste?

OUI NON

Si OUI, à quand remonte votre dernière consultation?

< 1 an

> 1 an :.....mois/années

8. Suivi digestif :

Q8 Avez-vous déjà vu un médecin gastro-entérologue?

OUI NON

Si OUI, à quand remonte votre dernière consultation?.....mois/années

9. Suivi neuropsychiatrique :

Q9.1 Avez-vous déjà bénéficié d'un bilan neuropsychologique (avez-vous déjà bénéficié de test ou été questionné par rapport à votre moral, comportement, mémoire, intelligence)?

OUI NON

Si OUI, à quand remonte votre dernière consultation?mois/années

Q9.2 Avez-vous déjà vu un psychiatre ou un psychologue?

OUI NON

Si OUI, à quand remonte votre dernière consultation?.....mois/années

10. Suivi dermatologique :

Q10 Avez-vous déjà vu un dermatologue?

OUI NON

Si OUI, à quand remonte votre dernière consultation?.....mois/années

11. Suivi odontologique :

Q11 Êtes-vous suivi par un dentiste?

OUI NON

Si OUI, à quand remonte votre dernière consultation?

< 1 an

> 1 an.....mois/années

12. Suivi diététique / nutritionnel :

Q12 Avez-vous déjà consulté un diététicien(ne) / nutritionniste pour des problèmes liés au poids:

OUI NON

Si OUI, à quand remonte votre dernière consultation?.....mois/années

13. Suivi biologique (métabolique / endocrinien) :

Q13.1 A quand remonte votre dernière prise de sang pour la surveillance du diabète?

< 1 an

> 1 an :.....mois/années

Ne sait pas

Q13.2 A quand remonte votre dernière prise de sang pour la surveillance du cholestérol?

< 1 an

> 1 an :.....mois/années

Ne sait pas

Q13.3 A quand remonte votre dernière prise de sang pour la surveillance du foie?

- < 1 an
 > 1 an :mois/années
 Ne sait pas

Q13.4 A quand remonte votre dernière prise de sang pour la surveillance de la thyroïde?

- < 1 an
 > 1 an :mois/années
 Ne sait pas

Q13.5 Uniquement hommes :

A quand remonte votre dernière prise de sang concernant le dosage des hormones sexuelles ?

- < 1 an
 > 1 an :mois/années
 Ne sait pas

Q13.6 Uniquement femmes :

Avez-vous déjà bénéficié d'un dosage des hormones sexuelles ?

- OUI NON

Si OUI, à quand remonte votre dernier dosage?.....mois/années

14. Conseil génétique :

Q14 Avez-vous déjà bénéficié d'une consultation de conseil génétique? (informations sur les caractéristiques et sur la transmission de la maladie au sein de votre famille, chez vos ascendants et descendants)

- OUI NON

15. Procréation et parentalité :

Q15.1 Avez-vous déjà bénéficié d'un suivi médical spécialisé pour un problème de fertilité ou de difficultés à concevoir un enfant? (exemple homme urologue/ femme gynécologue)?

- OUI NON

Q15.2 Avez-vous déjà bénéficié d'une consultation de conseil génétique avant un projet de grossesse au sein de votre couple?

- OUI NON

Q15.3 Si votre couple a déjà connu une grossesse, avez-vous bénéficié d'un suivi par un gynécologue-obstétricien spécialisé dans les grossesses à haut risques?

- OUI NON Ne sait pas

16. Suivi social :

Q16 Avez-vous déjà bénéficié de l'aide d'une assistante sociale ?

- OUI NON

Si OUI, à quand remonte votre dernière rencontre?.....mois/années

17. Dépistage des cancers :

Q17.1 Uniquement personnes ≥ 50 ans:

A quand remonte votre dernier test de dépistage du cancer colo-rectal ? (recherche de sang dans les selles)

- < 2 ans
 > 2 ans :mois/années

Q17.2 Uniquement femmes ≥ 50 ans:

A quand remonte votre dernier test de dépistage du cancer du sein ? (mammographie)

< 2 ans

> 2 ans :mois/années

Q17.3 Uniquement femmes de 25 à 65 ans:

A quand remonte votre dernier test de dépistage du cancer du col de l'utérus ? (frottis cervico-vaginal)

< 3 ans

> 3 ans :mois/années

18. Suivi en médecine générale :

Q18 Consultez-vous votre médecin généraliste concernant votre DM1 ?

OUI NON

Si OUI, à quand remonte votre dernière consultation en rapport avec votre maladie?

< 1 an

> 1 an.....mois/années

19. Acteurs de la coordination du suivi :

Q19 Quels sont le ou les médecins qui coordonnent (organisent, planifient) le suivi de votre DM1 (médecin référent pour votre maladie) ?

(plusieurs réponses possibles)

Neurologue

Autre(s) ->

Médecin généraliste

Aucun (donc vous-même)

Médecin MPR

20. Ressenti du patient sur l'exhaustivité du suivi de sa maladie :

Q20 Concernant le suivi de votre pathologie par les différents professionnels de santé, vous sentez vous globalement suffisamment suivi ?

OUI NON

21. Facteurs explicatifs d'un défaut de suivi médical dans la DM1 :

Q21 Selon vous, le suivi de votre pathologie pourrait être amélioré si :

(plusieurs réponses possibles)

a votre médecin généraliste connaissait mieux votre maladie

b votre/vos médecins spécialistes connaissaient mieux votre maladie

c vous connaissiez mieux votre maladie

d vos médecins étaient plus facilement accessible (distance, disponibilité du médecin, accessibilité du cabinet (norme handicapée), coût (dépassement d'honoraires)...)

e vous étiez plus attentif à votre suivi médical (défaut d'observance)

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses : que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »

RÉSUMÉ

Titre : Enquête sur l'exhaustivité du suivi multidisciplinaire de patients adultes atteints de dystrophie myotonique de type 1 (DM1) dans le Sud Aquitain.

Introduction : La DM1 représente la forme la plus fréquente de myopathie de l'adulte, et se caractérise par une atteinte multisystémique nécessitant un suivi multidisciplinaire régulier, complet, et coordonné. Récemment, des recommandations américaines et espagnoles concernant ce suivi ont été publiées.

Objectif : Déterminer, au sein des patients DM1 adultes suivis en Centres de compétences neuromusculaires de Sud Aquitaine, la proportion bénéficiant d'un suivi médical en adéquation avec les recommandations.

Méthodes : Nous avons réalisé une enquête descriptive transversale par questionnaire téléphonique auprès de patients DM1 adultes et de leur aidant principal. Ce questionnaire a été établi en choisissant le suivi le plus rigoureux de chaque item issu de ces deux recommandations. Les critères d'inclusion étaient : patient atteint de DM1 prouvée génétiquement, adulte, ayant donné son consentement pour participer à l'étude.

Résultats : Sur 89 patients adultes suivis dans notre cohorte, 73 ont pu être inclus, dont 55 % de femmes ; l'âge moyen était de 48 ans, et le nombre de répétition CTG moyen de 467. La proportion de patients bénéficiant d'un suivi clinique conforme aux recommandations était de 60 % en neurologie, 90 % en cardiologie, 23 % en pneumologie, 68 % en ophtalmologie, et 12 % en médecine physique et de réadaptation ; 53 % bénéficiaient de kinésithérapie au moins hebdomadaire, 18 % avaient un suivi ergothérapeutique annuel, et 12 % bénéficiaient d'un suivi orthophonique au moins annuel. 37 % des répondants avaient déjà consulté un hépato-gastro-entérologue, 47 % un professionnel de la santé mentale, et 15 % avaient déjà bénéficié d'un bilan neuropsychologique. La proportion de patients bénéficiant d'examen paracliniques conformément aux recommandations était de 90 % pour l'ECG, 84 % pour l'échographie cardiaque, 73 % pour l'Holter-ECG, 16 % pour la spirométrie, et environ 65 % sur le plan biologique.

Discussion : L'importance du suivi neurologique, cardiologique, et ophtalmologique pourrait être expliquée par une démographie médicale dense localement permettant un accès aux soins privilégié. Si les causes des carences de suivi pneumologique, rééducatif, digestif, et neuropsychologique restent à déterminer précisément, un défaut de connaissance de la pathologie ainsi qu'une moindre observance en raison de troubles cognitifs fréquents pourraient y participer. Les résultats sont à prendre avec précaution s'agissant d'une étude déclarative.

Conclusion : Il existe d'importantes disparités dans l'exhaustivité du suivi multidisciplinaire de la DM1. Ces résultats mettent en lumière le rôle majeur de la coordination du suivi multidisciplinaire, et doivent amener à modifier les pratiques.

Mots-clés : dystrophie myotonique de type 1, Steinert, suivi médical

ABSTRACT

Title: Survey on the exhaustivity of the multidisciplinary follow-up of adult patients with myotonic dystrophy type 1 (DM1) in the south of Aquitaine.

Introduction: DM1 represents the most frequent form of myopathy in adults, and is characterized by multisystemic involvement requiring regular, comprehensive, and coordinated multidisciplinary monitoring. Recently, american and spanish recommendations concerning this follow-up have been published.

Objective: To determine, among adult DM1 patients followed in Neuromuscular Competence Centers in Sud Aquitaine, the proportion benefiting from medical follow-up in line with the recommendations.

Methods: We carried out a descriptive cross-sectional survey by telephone questionnaire among adult DM1 patients and their primary caregiver. This questionnaire was established by choosing the most rigorous follow-up of each item resulting from these two recommendations. The inclusion criteria were: patient with genetically proven DM1, adult, having given his consent to participate in the study.

Results: Out of 89 adult patients followed in our cohort, 73 could be included, of which 55% were women; the average age was 48 years, and the average number of CTG repeats was 467. The proportion of patients receiving clinical follow-up in accordance with the recommendations was 60% in neurology, 90% in cardiology, 23% in pulmonology, 68% in ophthalmology, and 12% in physical medicine and rehabilitation; 53% received at least weekly physiotherapy, 18% had annual occupational therapy follow-up, and 12% received speech therapy at least once a year. 37% of respondents had already consulted a hepato-gastroenterologist, 47% a mental health professional, and 15% had already undergone a neuropsychological assessment. The proportion of patients receiving paraclinical examinations as recommended was 90% for ECG, 84% for echocardiography, 73% for Holter-ECG, 16% for spirometry, and about 65% for biological plan.

Discussion: The high rate of neurological, cardiological, and ophthalmological monitoring could be explained by a locally dense medical demography allowing privileged access to care. While the causes of the deficiencies in pulmonary, rehabilitation, digestive and neuropsychological follow-up still have to be precisely determined, a lack of knowledge of the pathology as well as reduced compliance due to frequent cognitive disorders could be involved. The results should be taken with caution as this is a declarative study.

Conclusion: There are significant disparities in the exhaustivity of multidisciplinary follow-up for DM1. These results highlight the major role of multidisciplinary monitoring coordination, and should lead to changes in practices.

Keywords: myotonic dystrophy type 1, Steinert, medical follow-up

THÈSE DE DOCTORAT EN MÉDECINE – SPÉCIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX – UFR des SCIENCES MÉDICALES