

Lieu : Hoofddorp, Pays-Bas

Titre : *"Anomalies cognitives et comportementales dans la forme pédiatrique de la DM1 – Quels indicateurs sélectionner en vue des essais cliniques ?"*

Date : 24-26 janvier 2025

Organisateurs : Pr. V. Sansone (Italie), Pr. N. Johnson (États-Unis)

Jeunes chercheurs : Dr F. Trucco (Italie), Dr D. Sweere (Pays-Bas)

Traductions de ce rapport :

- Italien : Dr F. Trucco (Italie)
- Néerlandais : Dr D. Sweere (Pays-Bas)
- Français : Dr N. Angeard (France)
- Allemand : Prof. C. Kornblum (Allemagne)

Participants

Dr G. Bassez (France), Dr G. Gourdon (France), Dr E. Wang (États-Unis), Dr. M. Gomez Pereira (France), Prof. C. Kornblum (Allemagne), Dr S. Pozzi (Italie), Dr H. Braakman (Pays-Bas), Dr K. Berggren (États-Unis), Dr. N. Nikolenko (Royaume-Uni), Dr. N. Angeard (France), Dr. V. Stoyanova-Beninska (Pays-Bas), Dr I. Gaudet (Canada), Dr. J. Eisengart (États-Unis), Dr S. Klinkenberg (Pays-Bas), M. Codegoni (représentant des patients, Italie), D. Sala (représentant des patients, Italie), J. van Gent (représentant des patients, Pays-Bas), B. Haasakker (représentant des patients, Pays-Bas).

Cadre théorique

La dystrophie myotonique de type 1 (DM1) est l'une des maladies les plus hétérogènes avec une variabilité d'apparition allant de la période néonatale à un âge avancé. Dans tous les cas, il s'agit d'une maladie systémique affectant l'ensemble du corps y compris le cerveau. Les manifestations cognitive et comportementale de la DM1 à début adulte ont été largement décrites. En revanche, pour la DM1 pédiatrique, la trajectoire du développement cognitif et comportemental ainsi que le lien avec l'atteinte cérébrale n'ont pas encore été caractérisés de manière approfondie.

Objectifs du workshop

- (i) Définir un ensemble de tests diagnostiques permettant d'évaluer les troubles cognitifs et comportementaux, adaptés à l'âge, chez les enfants atteints des formes congénitale ou infantile la DM1
- (ii) Élaborer un protocole de tests de base à administrer en phase initiale et au fil du temps afin de guider/améliorer la prise en charge.
- (iii) Discuter des biomarqueurs potentiels de l'atteinte cérébrale qui pourraient être utilisés dans les essais cliniques sur la base des données scientifiques actuelles et du consensus d'experts.

Résultats du workshop

Un consensus sur la classification en lien avec l'âge d'apparition de la maladie s'est dégagé:

- **DM1 à début congénital** : apparition avant 1 mois.
- **DM1 à début infantile** : apparition après 1 mois et avant 18 ans.
Dans l'ensemble, les enfants de moins de 18 ans atteints de DM1 seront désignés atteints de **DM1 pédiatrique**.

Les revues de la littérature présentées ont mis en évidence un profil cognitif et comportemental homogène affectant l'intelligence générale, les fonctions visuospatiales, l'attention et les fonctions exécutives.

L'harmonisation des évaluations cognitives et comportementales est essentielle pour :

- (i) identifier/détecter les enfants à risque qui pourraient être orientés vers un conseil génétique,
- (ii) optimiser, en lien avec les recommandations internationales, la prise en charge clinique du fonctionnement cognitif et comportemental pendant les différentes étapes du développement.
- (iii) développer des mesures fiables, adaptées et sensibles en prévision des essais cliniques.

Bien que l'harmonisation de protocoles soit un défi, un consensus a été atteint concernant un **noyau central de tests cognitifs** à administrer à l'échelle internationale. Ce protocole sera diffusé sous forme d'un rapport complet et via les associations de patients.

Les problèmes d'attention, du comportement et des fonctions exécutives pourraient être considérés comme des indicateurs potentiels de la DM1 infantile en l'absence de faiblesse musculaire manifeste.

Impact pour les patients et leurs familles

L'harmonisation des tests cognitifs permettra d'améliorer la prise en charge clinique au niveau international et favorisera la mise en place d'études multicentriques sur l'histoire naturelle de la maladie, offrant des informations plus approfondies sur l'atteinte cérébrale. La perspective des patients a été prise en compte dans l'élaboration du protocole de tests.

Perspectives futures

Les recherches futures viseront à explorer des batteries d'évaluation supplémentaires et plus exploratoires, incluant des tests neuropsychologiques complémentaires ainsi que l'imagerie cérébrale en tant que biomarqueur potentiel.

Les données précliniques présentées lors du workshop, provenant de divers laboratoires, ont apporté des informations supplémentaires sur le rôle des anomalies de la substance grise et blanche dans le tableau clinique. Plus précisément, les prochaines étapes viseront à clarifier l'implication du cervelet et du corps calleux dans le profil cognitif et comportemental de la DM1 pédiatrique.

Un rapport complet sera publié dans la revue *Neuromuscular Disorders* (PDF).