



**HAL**  
open science

# Statistiques et modèles de survie pour améliorer la connaissance d'une maladie rare, la dystrophie myotonique

Marie De Antonio

► **To cite this version:**

Marie De Antonio. Statistiques et modèles de survie pour améliorer la connaissance d'une maladie rare, la dystrophie myotonique. Médecine humaine et pathologie. Sorbonne Université, 2020. Français. NNT : 2020SORUS096 . tel-03187826

**HAL Id: tel-03187826**

**<https://theses.hal.science/tel-03187826>**

Submitted on 1 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 DE DOCTORAT DE  
SORBONNE UNIVERSITÉ



Santé publique : épidémiologie et sciences de l'information biomédicale  
École doctorale Pierre Louis - ED393

Discipline : Épidémiologie clinique



Présentée par  
MARIE DE ANTONIO

Pour obtenir le grade de  
DOCTEUR DE SORBONNE UNIVERSITÉ

---

**Statistiques et modèles de  
survie pour améliorer la  
connaissance d'une maladie  
rare, la dystrophie  
myotonique**

---

Sous la direction du PR SANDRINE KATSAHIAN, PU-PH  
Sous la co-direction du DR GUILLAUME BASSEZ, MCU-PH

MEMBRES DU JURY :

**Rapporteur** : PR BRUNO FALISSARD  
**Rapporteur** : DR JÉRÔME BOULIGAND  
**Examineur** : DR AUDREY LAVENU  
**Examineur** : PR PIERRE-YVES BOËLLE

DATE DE SOUTENANCE : 23 Juin 2020

# Remerciements

Je ne pouvais finir cette thèse sans remercier toutes les personnes qui, de près ou de loin, personnellement ou professionnellement, ont contribué à ce travail, à commencer par mes deux directeurs de thèse. Je remercie Sandrine Katsahian pour m'avoir très tôt transmis sa passion pour la recherche, grâce aux différents projets que nous avons menés ensemble. Je remercie Guillaume Bassez pour avoir partagé avec moi son expérience clinique, ce qui a été très enrichissant et a permis de donner une dimension appliquée à mon travail. A tous les deux, je leur suis très reconnaissante pour leur confiance, leur disponibilité et leurs précieux conseils qui m'ont fait progresser tout au long de ces années de thèse et qui m'ont permis de la réaliser dans des conditions idéales.

Je tiens à remercier le Docteur Jérôme Bouligand et le Professeur Bruno Falissard qui m'ont fait l'honneur d'accepter d'être les rapporteurs de ma thèse. Je remercie également le Professeur Pierre-Yves Boelle et le Docteur Audrey Lavenu pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

Je remercie Anita Burgun pour m'avoir accueillie dans son équipe. Je remercie tous mes collègues actuels et anciens de l'équipe DM-Scope, de l'Unité 1138, des statisticiens isolés de la Pitié, de l'institut de myologie, de la délégation à la recherche clinique et à l'innovation du CHU de Clermont Ferrand et de l'unité de recherche clinique du CHU Henri Mondor pour toutes les interactions que nous avons pu avoir.

Je remercie Marion Houot, avec qui j'ai découvert les biostatistiques, sans elle mon année de spécialisation aurait été bien différente. Je remercie Anaïs Charles-Nelson, une co-thésarde d'exception, une inscription le même jour et une soutenance à un jour près. Je remercie Christian Boudreau, un collaborateur hors-pair, merci pour tous les travaux menés ensemble, ses bons conseils et son accueil à l'université de Waterloo. Je remercie également Samuel et mes relectrices : Catherine, Céline, Claire, Flavinette et Françoise.

Je remercie ma famille et mes amis pour leur patience, leur soutien et la confiance qu'ils m'ont accordés. Merci pour tous ces moments inoubliables accompagnés de ceux que j'aime à Paris, à Montpellier, ailleurs en France ou même en Europe ou sur d'autres continents : en Amérique, en Asie ou en Afrique. Je tiens tout particulièrement à remercier mon filleul et ma nièce pour leur belle énergie et mon frère, mes parents pour m'avoir toujours encouragée dans les moments difficiles. Enfin, mes derniers remerciements et non les moindres vont à celui qui partage ma vie.

# Sommaire

<b>Table des figures</b>	<b>v</b>
<b>Liste des tableaux</b>	<b>vii</b>
<b>Production scientifique</b>	<b>viii</b>
<b>Liste des abréviations</b>	<b>xii</b>
<b>Introduction</b>	<b>1</b>
1 Les dystrophies myotoniques de type 1 et 2 . . . . .	2
1.1 L'origine génétique causale de ces maladies . . . . .	3
1.2 Les manifestations cliniques . . . . .	5
1.3 Le test génétique pré-symptomatique et ses conséquences . . . . .	6
2 État des connaissances des DM . . . . .	7
2.1 Les avancées de la recherche . . . . .	7
2.2 Les outils existants dans les DM . . . . .	8
2.3 Pourquoi un observatoire national ? . . . . .	8
3 DM-Scope : l'observatoire des DM . . . . .	9
3.1 Objectifs . . . . .	10
3.2 Fonctionnement . . . . .	12
3.3 Environnement : système d'information et collaborateurs . . . . .	15
<b>I. Caractérisation de la population de l'observatoire DM</b>	<b>19</b>
1 Structure, cas renseignés et données recueillies . . . . .	19
1.1 Données, concept et caractérisation socio-démographique . . . . .	19
1.2 Description de la population DM1 pédiatrique . . . . .	36
2 Les atteintes des patients DM1 . . . . .	37
2.1 Des atteintes neurodéveloppementales répandues chez l'enfant . . . . .	37
2.2 Description des autres atteintes chez l'enfant . . . . .	38
2.3 Description du génotype et des manifestations cliniques chez l'adulte . . . . .	39
3 Vers la compréhension des atteintes des patients DM . . . . .	41
3.1 Association génotype/phénotype dans la DM1 . . . . .	41
3.2 Inter-relation entre symptômes . . . . .	44
3.3 Comparaison DM1/DM2 . . . . .	45

4	Conclusion et discussion . . . . .	50
4.1	Un outil unique pour une maladie complexe à caractériser . . . . .	50
4.2	Un écart entre les atteintes et le ressenti des patients . . . . .	51

## **II. Etude des déterminants et contribution à une classification de la DM1** **56**

1	L'effet du genre . . . . .	56
1.1	L'étude d'une large cohorte adulte révèle l'effet du genre dans la DM1	57
1.2	Des manifestations cliniques dépendantes du sexe . . . . .	58
1.3	Étude de confirmation sur plusieurs bases de données indépendantes	59
2	La classification clinique selon le critère temporel (d'âge de révélation de la maladie) . . . . .	60
2.1	La définition des différentes formes cliniques . . . . .	60
2.2	Application de la classification en 5 formes aux données de l'observatoire . . . . .	61
3	Une nouvelle classification basée sur une approche non supervisée . . . . .	71
3.1	Objectif et méthodes . . . . .	71
3.2	Typologie des patients . . . . .	72
3.3	Caractérisation des patients en 6 classes . . . . .	75
4	Conclusion et discussion . . . . .	79
4.1	Des déterminants clefs dans la DM1 . . . . .	79
4.2	Impact de ces déterminants dans la DM1 et perspectives pour la DM2	79

## **III. Développement d'un modèle de survie en grande dimension en présence de risques compétitifs et de l'effet centre** **81**

1	Introduction aux méthodes de survie . . . . .	81
1.1	Analyse de survie . . . . .	82
1.2	Modèle de Cox . . . . .	84
1.3	Modèle à fragilités . . . . .	86
1.4	Risques compétitifs . . . . .	90
1.5	Modèle de Cox en grande dimension . . . . .	92
2	Un modèle à risques proportionnels pénalisé prenant en compte les fragilités et les risques compétitifs . . . . .	94
2.1	Ajout des fragilités . . . . .	94
2.2	Introduction des risques compétitifs . . . . .	97
3	Etude de simulations . . . . .	98
3.1	Simulation de données . . . . .	98
3.2	Résultats . . . . .	100

4	Conclusion et discussion . . . . .	105
4.1	Une nouvelle extension des modèles de survie performante . . . . .	105
4.2	Limites et perspectives . . . . .	107
<b>Discussion</b>		<b>108</b>
1	Le projet DM-Scope et ses évolutions . . . . .	108
1.1	Principales évolutions de l’observatoire durant le travail de thèse . . . . .	108
1.2	Extension transnationale . . . . .	110
1.3	Les atouts de DM-Scope . . . . .	111
1.4	Ses limites . . . . .	113
1.5	L’intégration de DM-Scope dans les entrepôts de données de santé . . . . .	116
2	Le traitement et l’utilisation des données DM-Scope . . . . .	120
2.1	Utiliser des modèles adaptés . . . . .	120
2.2	DM-Scope, une aide dans la prise en charge médicale . . . . .	121
2.3	Les résultats scientifiques . . . . .	122
2.4	DM-Scope, une porte d’entrée vers les essais cliniques . . . . .	123
<b>Annexes</b>		<b>126</b>
A	Outils de DM-Scope . . . . .	126
A.1	Formulaire adulte . . . . .	126
A.2	Formulaire enfant . . . . .	133
A.3	Auto-questionnaire et questionnaire de qualité de vie (INQoL) . . . . .	141
A.4	Synthèse graphique, fiche résumé, compte-rendu et fiche monitoring . . . . .	162
A.5	Captures d’écran de la plateforme . . . . .	169
A.6	Chronologie des développements . . . . .	173
B	Discussion . . . . .	176
B.1	Classification de la littérature . . . . .	176
<b>Bibliographie</b>		<b>183</b>
<b>Résumé / Abstract</b>		<b>197</b>

# Table des figures

1	Quelques chiffres sur les maladies rares . . . . .	1
2	Fiche d'identité de la maladie . . . . .	2
3	De l'ADN à la cellule . . . . .	3
4	Un mécanisme moléculaire anormal . . . . .	4
5	La diversité des organes atteints dans les DM . . . . .	5
6	Cohorte bidirectionnelle . . . . .	12
7	Autour de DM-Scope . . . . .	18
8	Centres collaborateurs français neuromusculaires . . . . .	21
9	Description de la cohorte pédiatrique DM1 étudiée . . . . .	37
10	Distributions des principales déficiences cognitives et psychiatriques dans les 3 formes cliniques . . . . .	38
11	Illustration de la déficience cognitive au travers de l'environnement éducatif dans les 3 formes cliniques . . . . .	38
12	Distribution du nombre de répétitions CTG entre 50 et 2500 . . . . .	40
13	Les différentes manifestations cliniques . . . . .	40
14	Corrélations entre CTG et variables qualitatives . . . . .	42
15	Corrélations entre CTG et variables quantitatives . . . . .	43
16	Associations entre manifestations . . . . .	44
17	Organigramme présentant la méthode de sélection des abstracts . . . . .	52
18	Nuage de mots représentant les symptômes et thèmes de recherche les plus fréquents dans la littérature scientifique concernant la DM1 . . . . .	54
19	Distribution du nombre de répétitions du triplet CTG des patients DM1 selon le sexe et les formes cliniques . . . . .	57
20	Manifestations cliniques chez les hommes et les femmes . . . . .	58
21	Les 5 formes cliniques de la DM1 . . . . .	61
22	Histogramme des variations du pourcentage de l'inertie . . . . .	73
23	Graphe des 15 variables les plus contributives et cercle des corrélations pour les variables quantitatives . . . . .	73
24	Graphe des individus et des modalités . . . . .	75
25	CAH et graphe des individus selon les classes . . . . .	76
26	Lien entre lois gamma et loi log-normale (fonctions de densité) . . . . .	88
27	Estimations de $(\hat{\beta}, \hat{u})$ et de $\hat{\theta}$ . . . . .	90
28	Exemple de calcul des poids pour la prise en compte des risques compétitifs	92

## TABLE DES FIGURES

---

29	Schématisation de l'estimation avec pénalisation Lasso et Ridge . . . . .	93
30	Représentation des pénalisations Lasso, Ridge et elastic-net et des lois a priori associées pour $\beta$ . . . . .	93
31	Matrice de corrélation . . . . .	99
32	Évolution des estimations Lasso et Ridge de coefficients valant 0 (A) et ne valant pas 0 (B), le long du chemin de $\lambda$ . . . . .	100
33	Proportion des coefficients forcés à 0, le long du chemin de $\lambda$ , selon le nombre d'individus . . . . .	102
34	Proportion des coefficients forcés à 0, le long du chemin de $\lambda$ , selon la variance des fragilités . . . . .	103
35	Proportion des coefficients forcés à 0, le long du chemin de $\lambda$ , selon le nombre d'individus par centre ( $n_k$ ) . . . . .	104
36	Proportion des coefficients forcés à 0, le long du chemin de $\lambda$ , selon la pénalité	104
37	Proportion des coefficients forcés à 0, le long du chemin de $\lambda$ , selon la prise en compte des Risques Compétitifs (RC) . . . . .	105
38	Consortium . . . . .	110
39	Statut des patients des centres adultes français en fonction de la date de dernière visite . . . . .	116
40	Page d'accueil du portail professionnel . . . . .	169
41	Le tableau de bord d'un patient . . . . .	170
42	Les différentes rubriques de la visite de suivi . . . . .	171
43	Formulaire de saisie de la rubrique « Bilan Neuromusculaire » . . . . .	172

# Liste des tableaux

1	Phases de développement . . . . .	14
2	Comparaison des DM1 et DM2 . . . . .	47
3	Classes déterminées par la classification non supervisée Vs classification clinique . . . . .	78
4	Liste de mes contributions dans chacune des phases de développement . . .	109
5	Actions destinées à améliorer la prise en charge des malades . . . . .	122
6	Actions destinées à valider des outils et des échelles de mesure . . . . .	122
7	Citations des publications scientifiques de DM-Scope par type d'étude . . .	123
8	Chronologie des actions dans les phases de développement . . . . .	173
9	Catégorisation des publications scientifiques qui ont cité au moins une publication de DM-Scope . . . . .	176

# Production scientifique

## Papiers acceptés

### Papiers en lien avec la thèse en premier auteur

Dans le cadre des deux papiers demandés par l'école doctorale les deux articles **en vert** sont inclus dans la thèse et les autres sont référencés.

- **De Antonio M**, Dogan C, Daidj F, Eymard B, Puymirat J, Mathieu J, Gagnon C, Katsahian S, Filmemus Myotonic Dystrophy Study Group, Hamroun D, Bassez G. **The DM-Scope registry: a rare disease innovative framework bridging the gap between research and medical care.** *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019 June. *Cf. Chapitre I, section 1.1.*
- **De Antonio M\***, Dogan C\*, Hamroun D, Fabbro M, Chevalier P, Mati M, DM-Scope network, Eymard B, Katsahian S and Bassez G. **Unraveling the myotonic dystrophy type 1 clinical spectrum: a systematic registry-based study - Implications for disease classification.** *Revue Neurologique*. 2016 Sept. *Cf. Chapitre II, section 2.*
- Dogan C\*, **De Antonio M\***, Hamroun D, Varet H, Fabbro M, Rougier F, French Myotonic Dystrophy Clinical Network, Gherardi RK, Eymard B, Puymirat J, Katsahian S, Bassez G. 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 Feb. *Cf. Chapitre II, section 1.*

### Papiers en lien avec la thèse en autres rangs

- Campana-Salort E, Espil-Taris C, Prigent H, **De Antonio M**, Lebrun-Vignes B, Tiffreau V, Honnet G. Which follow-up for innovative treatments? *Medecine Sciences [French]*. 2019 Mar.
- Lagrue E, Dogan C, **De Antonio M**, Pediatric Filmemus Myotonic Dystrophy Study Group, Hamroun D, Bassez G. A large multicenter study of pediatric myotonic dystrophy type 1 for evidence-based management. *Neurology*. 2019 Feb. *Cf. Chapitre I, section 1.2.*

---

\* contributions égales

## Papiers hors thèse

- Semplicini C, Letard P, **De Antonio M**, Taouagh N, Perniconi B, Bouhour F, Echaniz-Laguna A, Orlikowski D, Sacconi S, Salort-Campana E, Solé G, Zagnoli F, Hamroun D, Froissart R, Caillaud C, Laforêt P, French Pompe Study Group. Late-onset Pompe disease in France: molecular features and epidemiology from a nationwide study. *Journal of inherit metabolic disease*. 2018 Nov.
- Aouizerate J, **De Antonio M**, Bader-Meunier B, Barnerias C, Bodemer C, Isapof A, Quartier P, Melki I, Charuel JL, Bassez G, Desguerre I, Gherardi RK, Authier FJ, Gitiaux C. Muscle ischaemia associated with NXP2 autoantibodies: a severe subtype of juvenile dermatomyositis. *Rheumatology*. 2018 May.
- Decostre V, Laforêt P, **De Antonio M**, Kachetel K, Canal A, Ollivier G, Nadaj-Pakleza A, Petit FM, Wahbi K, Fayssoil A, Eymard B, Behin A, Labrune P, Hogrel JY. Long term longitudinal study of muscle function in patients with glycogen storage disease type IIIa. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2017 Nov.
- Papadopoulos C, Orlikowski D, Prigent H, Lacour A, Tard C, Furby A, Praline J, Solé G, Hogrel JY, **De Antonio M**, Semplicini C, Deibener-Kaminsky J, Kaminsky P, Eymard B, Taouagh N, Perniconi B, Hamroun D, Laforêt P; French Pompe Study Group. Effect of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa (Myozyme<sup>®</sup>) in 12 patients with advanced late-onset Pompe disease. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2017 Sep.
- Masat E, Laforêt P, **De Antonio M**, Corre G, Perniconi B, Taouagh N, French Pompe Registry Study Group, Benveniste O, Mingozi F. Long-term exposure to Myozyme results in a decrease of anti-drug antibodies in late-onset Pompe disease patients. *Scientific Reports*. 2016 Nov.
- Dabi Y, Darrigues L, Katsahian S, Azoulay D, **De Antonio M**, Lazzati A. Publication Trends in Bariatric Surgery: a Bibliometric Study. *Obesity Surgery*. 2016 Nov.
- Decostre V, Laforêt P, Nadaj-Pakleza A, **De Antonio M**, Leveugle S, Ollivier G, Canal A, Kachetel K, Petit F, Eymard B, Behin A, Wahbi K, Labrune P, Hogrel JY. Cross-sectional retrospective study of muscle function in patients with glycogen storage disease type III. *Neuromuscular Disorders*. 2016 Sep.
- Lazzati A, **De Antonio M**, Paolino L, Martini F, Azoulay D, Iannelli A, Katsahian S. Natural History of Adjustable Gastric Banding: Lifespan and Revisional Rate: A Nationwide Study on Administrative Data on 53,000 Patients. *Annals of surgery*. 2016 Jul.
- Gitiaux C, **De Antonio M**, Aouizerate J, Gherardi RK, Guilbert T, Barnerias C, Bodemer C, Brochard-Payet K, Quartier P, Musset L, Chazaud B, Desguerre I,

Bader-Meunier B. Vasculopathy-related clinical and pathological features are associated with severe juvenile dermatomyositis. *Rheumatology*. 2016 Mar.

- Aouizerate J, **De Antonio M**, Bassez G, Gherardi RK, Berenbaum F, Guillevin L, Berezne A, Valeyre D, Maisonobe T, Dubourg O, Cosnes A, Benveniste O, Authier FJ. Myofiber HLA-DR expression is a distinctive biomarker for antisynthetase-associated myopathy. *Acta Neuropathologica Communications*. 2014 Oct.

## Papiers en perspective en lien avec la thèse

- **De Antonio M**, Dogan C, Gyenge M, Jebrouni N, Eymard B, Puymirat J, Gagnon C, Katsahian S, Filnemus Myotonic Dystrophy Study Group, Hamroun D, Bassez G. Natural history in the myotonic dystrophy type 1 from the DM-Scope registry. *Cf. Chapitre I, sections 2.3, 3.2 et 3.1*
- Jebrouni N, **De Antonio M**, Gyenge M, Dogan C, Eymard B, Puymirat J, Gagnon C, Katsahian S, Filnemus Myotonic Dystrophy Study Group, Hamroun D, Bassez G. Clinical comparison between the myotonic dystrophy types 1 and 2 from the DM-Scope registry. *Cf. Chapitre I, section 3.3*.
- Gyenge M, **De Antonio M**, Dogan C, Labro M, Jebrouni N, Eymard B, Puymirat J, Gagnon C, Katsahian S, Filnemus Myotonic Dystrophy Study Group, Hamroun D, Bassez G. Do research publications fit with myotonic dystrophy type 1 individual's expectations? *Cf. Chapitre I, section 4.2*
- **De Antonio M**, Gérard E, Dogan C, Gyenge M, Jebrouni N, Eymard B, Puymirat J, Gagnon C, Katsahian S, Filnemus Myotonic Dystrophy Study Group, Hamroun D, Bassez G. New classification: partitioning the myotonic dystrophy type 1 severity in six clusters from the DM-Scope registry. *Cf. Chapitre II, section 2.1*.
- **De Antonio M**, Givois S, Boudreau C, Thompson M, Katsahian S. Analyzing massive data with a frailty model. *Cf. Chapitre III, sections 2 et 3*.

## Conférences

### Présentations orales

- **GDR Statistiques et Santé**, France, Toulouse, 2014. Évaluation de l'effet centre dans un modèle de survie à court et à long terme en présence de risques compétitifs.
- **Quatrièmes rencontres R**, France, Grenoble, 2015. Analyzing multicentre competing risks data with the cmprskFrail Package.
- **IDMC 10**, the 10<sup>th</sup> International Myotonic Dystrophy Consortium, France, Paris, 2015. The international DM1 registry, sheds light on clinical classification.

- **IDMC 11**, the 11<sup>th</sup> International Myotonic Dystrophy Consortium, États-unis, San Francisco, 2017. Do research publications fit with the myotonic dystrophy type 1 individual's expectations?
- **WMS 24**, the World Muscle Society, Danemark, Copenhague, 2019. Do research publications fit with the myotonic dystrophy type 1 individual's expectations?
- **MDF 2019**, the Myotonic Dystrophy Foundation Annual Conference, États-unis, Philadelphie, 2019. iDM-Scope registry: structures and advances.
- **IDMC 12**, the 12<sup>th</sup> International Myotonic Dystrophy Consortium, Suède, Göteborg, 2019. DM-Scope registry: a rare disease innovative framework bridging the gap between research and medical care. Le prix « Hans Steinert » a été obtenu, récompensant les avancées réalisées à travers les recherches de l'observatoire sur la maladie Steinert.

## Posters

- **SFM**, 13èmes Journées de la Société Française de Myologie, France, Lyon, 2015. Natural history in the myotonic dystrophy type 1 from the DM-Scope registry. Prix « poster » décerné.

# Liste des abréviations

- ACM : Analyse des Correspondances Multiples
- ACP : Analyse en Composantes Principales
- ADN : Acide DésoxyriboNucléique
- AF : « *Adult Form* » - Forme Adulte
- AFM : Association Française contre les Myopathies
- AFMD : Analyse Factorielle des Données Mixtes
- BNDMR : Banque Nationale de Données Maladies Rares
- CAH : Classification Ascendante Hiérarchique
- CCTG : Cytosine-Cytosine-Thymine-Guanine
- CCTIRS : Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé
- CépiDc : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de Décès
- CF : « *Congenital Form* » - Forme Congénitale
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- CIF : « *Cumulative Incidence Function* » - Fonctions d'Incidence Cumulées
- CITE : Classification Internationale Type de l'Éducation
- CMT : Échelle du handicap créée pour la maladie Charcot-Marie-Tooth
- CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
- CRF : « *Case Report Form* » - Formulaire de recueil des données
- CSH : « *Cause Specific Hazard* »
- CTG : Cytosine-Thymine-Guanine
- CVF : Capacité Vitale Forcée assise
- DM : Dystrophie Myotonique
- DS : « *DéviatIon Standard* » - Écart-type
- ECG : ÉlectroCardioGramme
- ESS : « *Epworth Sleepiness Scale* » - Échelle de somnolence d'Epworth
- FDM-S : « *French DM1 patients' Survey* » - L'enquête française des patients DM1 sur leur santé et leurs soins médicaux
- FILNEMUS : FILière de santé pour les maladies NEuroMUSculaires

- GIS : Groupe d'Intérêt Steinert
- HDH : « *Health Data Hub* » - Entrepôt de données de Santé
- IF : « *Infantile Form* » - Forme Infantile
- INQoL : « *Individualized Neuromuscular Quality of Life questionnaire* » - Questionnaire de qualité de vie neuromusculaire
- IMC : Indice de Masse Corporelle
- Inserm : Institut national de la santé et de la recherche médicale
- IPCW : « *Inverse Probability of Censoring Weighting* » - Pondération par l'inverse de la probabilité de censure
- JF : « *Juvenile Form* » - Forme Juvénile
- LARS : « *Least Angle Regression* »
- LASSO : « *Least Absolute Shrinkage and Selection Operator* »
- LF : « *Late Form* » - Forme Tardive
- MIRS : « *Muscular Impairment Rating Scale* » - Échelle d'évaluation de la déficience musculaire
- MFM : Mesure de Fonction Motrice
- MMRC : La forme Modifiée de l'échelle du MRC « *Medical Research Council* » pour graduer la force musculaire décrites par Kendall et McCreary [124], Daniels et Worthingham [46] et Lacote et al. [134]
- NR : Non Renseigné
- NS : Non Significatif
- PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
- PREMs : « *Patient-Reported Experience Measures* » - Mesure de l'expérience reportée par le patient
- PROMs : « *Patient-Reported Outcome Measures* » - Mesure des résultats de santé perçus par le patient
- QoL : « *Quality of Life* » - Qualité de vie
- RaDiCo : « *Rare Disease Cohorts* » - Cohortes de maladies rares.
- SNDS : Système National des Données de Santé
- Sniiram : Le Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
- SSL : « *Secure Socket Layer* », le protocole de sécurité créant un canal sécurisé entre deux machines communiquant sur internet
- TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale

# Introduction

La dystrophie myotonique de type 1 (DM1, ou maladie de Steinert) et la dystrophie myotonique de type 2 (DM2, ou myopathie proximale) sont des maladies dégénératives des muscles d'origine génétique. Ces maladies sont multisystémiques (i.e elles touchent de nombreux organes différents) dont l'expression phénotypique est très variable. La variabilité s'observe au niveau des manifestations cliniques, de l'âge de déclaration des symptômes et de l'évolution. Bien qu'il s'agisse des myopathies génétiques les plus fréquentes chez l'adulte, elles restent peu étudiées car rares. Elles figurent en effet parmi la listes des quelques 7000 maladies rares connues à ce jour (Figure 1).

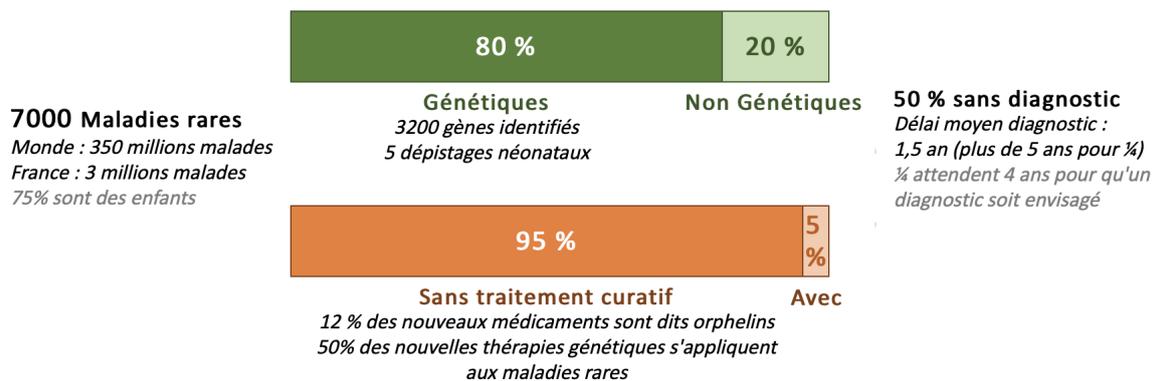


FIGURE 1 – Quelques chiffres sur les maladies rares (touchant moins d'une personne sur 2000). *Source : conférence IRDiRC Paris Février 2017.*

La prévalence de ces maladies (nombre d'individus atteints dans une population donnée) est de 1-5/10 000 pour la DM1 et 1-9/100 000 pour la DM2 (Figure 2). Ces maladies sont présentes partout dans le monde mais leur prévalence varie géographiquement. Par exemple, la DM1 est rare en Afrique mais très répandue au Québec en particulier dans la région du lac Saint-Jean (environ 1 malade pour 500 personnes [97]) en raison d'un phénomène de génétique des populations appelé « effet fondateur ». La prévalence de la DM2 est plus faible et plus hétérogène selon les pays et continents ([96],[201]). Un effet fondateur a été identifié dans la population de l'Europe de l'est où la maladie est de prévalence plus élevée (Allemagne, Pologne, ...) égalant celle de la DM1.

DYSTROPHIE MYOTONIQUE DE	
TYPE 1	TYPE 2
<p><i>Synonyme(s) :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DM1</li> <li>- Maladie de Steinert</li> </ul> <p><i>Prévalence : 1-5 / 10 000</i></p> <p><i>Hérédité : Autosomique dominante</i></p> <p><i>Âge d'apparition : Néonatal à Tardif</i></p> <p><i>CIM-10 : G71.1</i></p> <p><i>MeSH : C538008</i></p>	<p><i>Synonyme(s) :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DM2</li> <li>- Dystrophie myotonique proximale</li> </ul> <p><i>Prévalence : 1-9 / 100 000</i></p> <p><i>Hérédité : Autosomique dominante</i></p> <p><i>Âge d'apparition : Adulte</i></p> <p><i>CIM-10 : G71.1</i></p> <p><i>MeSH : D020967</i></p>

FIGURE 2 – Fiche d'identité de la maladie. *Source : Orphanet [4].*

Les mutations génétiques à l'origine de ces maladies permettent d'expliquer certaines observations faites chez les individus atteints mais ne sont pas suffisantes pour expliquer l'hétérogénéité observée, ni pour prédire l'apparition d'un symptôme, l'âge de début voire le décès du patient. **Nous posons l'hypothèse que des facteurs de risque peuvent s'additionner ou interagir avec la composante génétique, pour expliquer l'hétérogénéité observée chez les patients.** La vérification de cette hypothèse nécessite la caractérisation d'un grand nombre de patients et la construction de modèles statistiques combinant toutes ces variables. Mais compte tenu de la rareté de la maladie et de la difficulté à collecter un grand nombre de données, la première étape fut de mettre en place un observatoire national pour les patients atteints de dystrophies myotoniques. Cette base de données se positionne comme l'élément essentiel pour (i) caractériser les patients DM ; (ii) identifier chez ces patients des facteurs de risques prédictifs et (iii) développer un outil statistique pour étudier la survie en grande dimension en présence de risques compétitifs et d'effets centres. Ce nouveau modèle permet de répondre aux problématiques souvent rencontrées à savoir un grand nombre de variables par rapport au nombre d'individus, une censure liée à la survenue de l'événement d'intérêt et des effets centres. Ce modèle ouvre des perspectives sur le pronostic et la prise en charge des patients DM mais aussi il peut être applicable à d'autres maladies rares.

## 1 Les dystrophies myotoniques de type 1 et 2

Les dystrophies myotoniques sont des maladies dégénératives génétiques rares. En effet, la myotonie est un phénomène proche de la tétanie, ces maladies affectent les muscles qui dégènèrent et se décontractent lentement et difficilement. Il existe deux types de dystrophies myotoniques connues à ce jour (DM1-DM2). Ces deux maladies ont de nombreux points communs bien que l'atteinte clinique des patients DM2 soit en moyenne moins grave que celle des patients DM1.

## 1.1 L'origine génétique causale de ces maladies

Ces maladies sont dues à un mécanisme moléculaire hors norme sur l'acide désoxyribonucléique (ADN). L'ADN est une molécule très longue, composée d'une succession de nucléotides (paires de bases) reliés les uns aux autres par des liaisons phosphodiester. L'ADN est présent dans les cellules et détermine le fonctionnement biologique de l'organisme (Figure 3). Ces maladies sont autosomiques dominantes c'est-à-dire qu'il suffit que l'un des deux allèles (copies ou formes) du gène d'intérêt soit touché par la mutation pour que le patient déclare la maladie. De ce fait, il y a un risque sur deux que la maladie se transmette à l'enfant si le parent est hétérozygote, 100% s'il est homozygote.

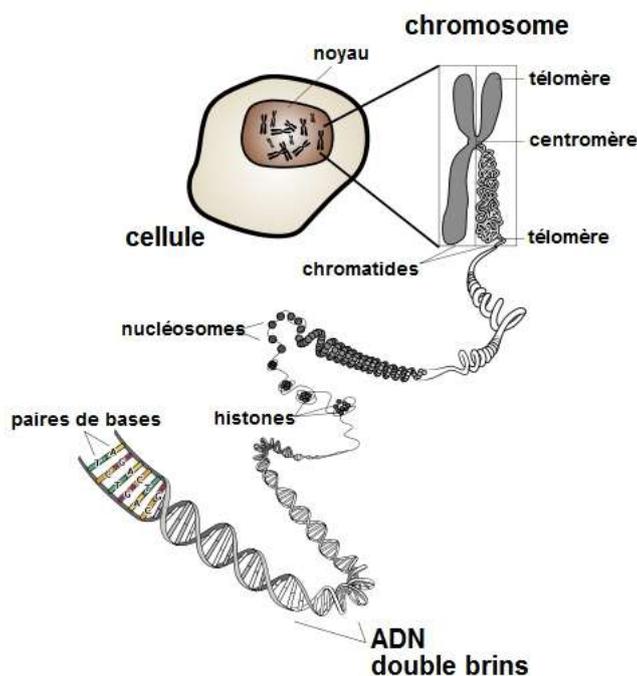


FIGURE 3 – De l'ADN à la cellule. *Source : Futura Science*

Ces deux variantes génétiques se caractérisent par une atteinte multi-viscérale complexe [49]. Le mécanisme est complexe, en particulier, son caractère indirect par une expansion dans une région non codante (i.e ne codant aucune protéine) qui perturbe l'expression des autres gènes. Les DM sont dues à cette expansion, une répétition anormale d'une séquence dans un gène ([17], [73]) (Figure 4). Dans la DM1, c'est le trinucéotide Cytosine-Thymine-Guanine (CTG) qui est répété au niveau du gène *DMPK* sur le chromosome 19 [33]. Il comprend entre 5 et 37 répétitions CTG chez un sujet sain et il comporte une expansion (augmentation) anormale du nombre de ces répétitions chez les sujets atteints : allant de 50 jusqu'à plusieurs milliers de triplets.

Dans la DM2 c'est le quadruplet de nucléotides Cytosine-Cytosine-Thymine-Guanine (CCTG) qui est répété au niveau du gène *ZNF9* sur le chromosome 3. Chez un sujet

## 1. Les dystrophies myotoniques de type 1 et 2

sain, ce gène comprend jusqu'à 75 répétitions CCTG. Dans la DM2, le nombre de répétitions CCTG est anormalement augmenté, allant de 75 à plus de 10 000 répétitions.

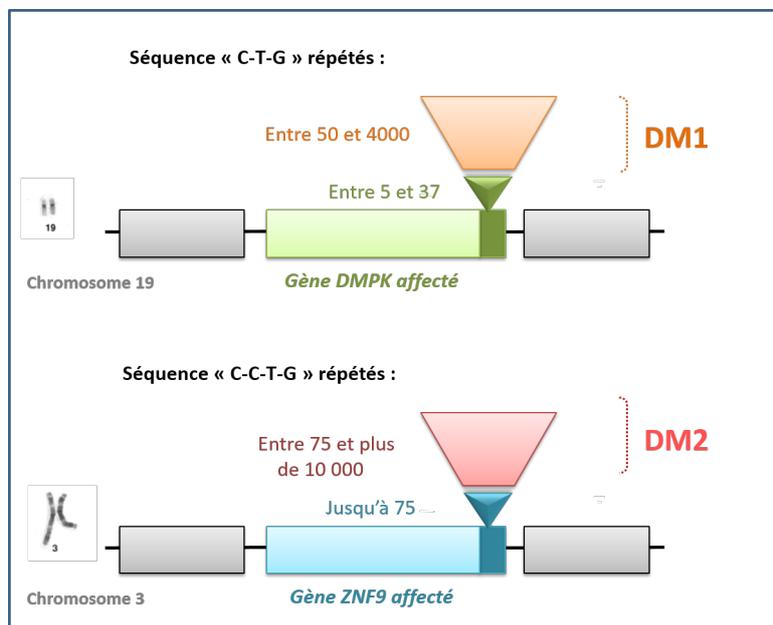


FIGURE 4 – Un mécanisme moléculaire anormal

Ces mutations indiquent que ces expansions dans l'ARN peuvent être pathogènes et provoquer les atteintes multisystémiques de DM1 et DM2 [147]. Généralement, plus le nombre de répétitions est important, plus la maladie apparaît précocement et plus elle est sévère. L'allongement de la copie du gène altère le traitement du message de nombreux autres gènes. Parmi eux ont été identifiés des gènes impliqués dans différents organes, ce qui explique l'atteinte multisystémique présentée dans la section suivante (Figure 5). La maladie se déclare lorsque les cellules sont saturées par le nombre de répétition de la séquence CTG/CCTG. En effet, l'accumulation de la copie dans le noyau de la cellule perturbe le traitement des messages des autres gènes et fait apparaître les symptômes. Il se peut que la maladie ne se déclare pas, l'individu est asymptomatique.

Ce nombre de répétitions est instable [181], il a tendance à augmenter au cours de la vie et au fil des générations (phénomène d'anticipation [150]), expliquant un âge de début de plus en plus précoce au fil des générations au sein d'une même famille.

Ces deux maladies se caractérisent par une atteinte génétique couplée à une variabilité phénotypique inter et intra-individuelle élevée en lien avec la nature inhabituelle de la mutation causale.

## 1.2 Les manifestations cliniques

Elles sont multisystémiques et d'évolution lente [97], l'atteinte de divers organes induit une grande hétérogénéité entre les deux types de maladies et entre les patients, en termes de symptômes et d'évolution. Cliniquement, elles se traduisent par des manifestations multiples (Figure 5) telles que des atteintes :

- oculaires [179].
- respiratoires ([41], [23], [115]).
- musculaires pouvant entraîner un fort handicap jusqu'à l'impossibilité de marcher (utilisation d'un fauteuil roulant) ou la difficulté à parler ([126], [91], [102]).
- du système nerveux ([154], [131]).
- du système digestif [188].
- endocriniennes ([94], [95]).
- cardiaques pouvant nécessiter la pose d'un pacemaker ou défibrillateur ([70], [176]).
- cognitives ([81], [164]).
- du système reproducteur ayant notamment des conséquences sur la fertilité ([64], [151]).

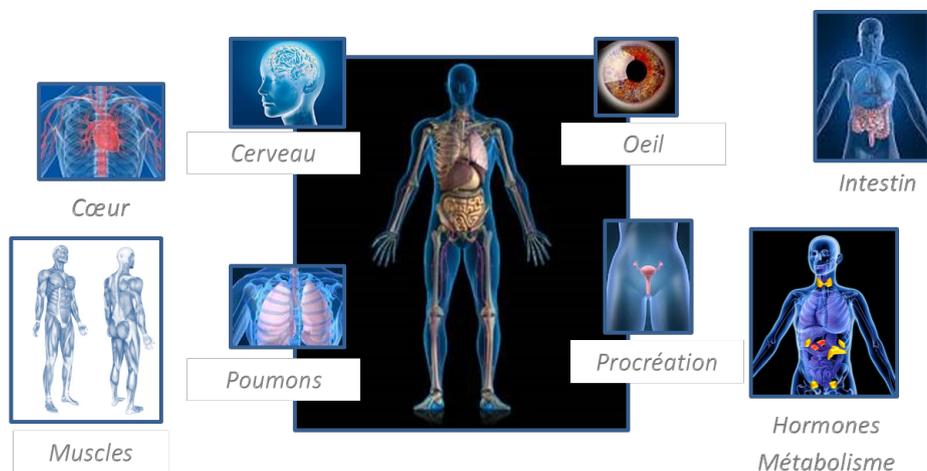


FIGURE 5 – La diversité des organes atteints dans les DM

La DM1 peut se déclarer à tout âge, de la naissance à plus de 70 ans, et la gravité des symptômes augmente d'autant plus que le patient déclare la maladie jeune. Chez les patients DM1, il existe un continuum d'expression des manifestations entre la naissance et un âge avancé. Aucun consensus n'existe à ce jour. Les patients DM2 chez qui la maladie se déclare en moyenne plus tard, souvent à l'âge adulte ([96],[201]) ont des atteintes moins graves.

Dans les formes d'apparition tardive, la maladie est parfois bénigne alors qu'elle peut être beaucoup plus sévère dans les formes précoces notamment avec une perte de la marche ou d'une déficience intellectuelle importante (description des formes cliniques au chapitre II, section 2.1). Ces maladies sont invalidantes et associées à une mortalité et morbidité élevées. En effet, l'espérance de vie est considérablement réduite chez les patients DM1 comme l'ont montré deux études ([152], [156]). La mortalité est principalement liée à des maladies respiratoires, à des complications cardiovasculaires et à des tumeurs malignes. Les patients les plus à risque sont ceux présentant un début précoce de la maladie [51] associé à une atteinte musculaire proximale.

La faible prévalence, ainsi que les manifestations cliniques nombreuses et très variables de la maladie, représentent une limite majeure à l'élaboration de recommandations de soins, des essais cliniques et un réel défi dans le parcours de soin des malades.

La complexité de la DM est liée à la fois à :

- une atteinte multi-viscérale étendue,
- son importante variabilité de l'expression phénotypique (large spectre clinique)
- son évolution avec une aggravation des symptômes tout au long de la vie du malade mais aussi entre les générations.

L'ensemble de ces facteurs ne permet pas d'établir avec fiabilité un pronostic. Les médecins évoquent le diagnostic devant l'expression de signes cliniques spécifiques tels que la myotonie, une cataracte précoce avec des cristaux multicolores, une dysmorphie faciale caractéristique. Parfois, ce sont les antécédents familiaux qui permettent de penser à la maladie ou la naissance d'un enfant présentant une forme néonatale.

### 1.3 Le test génétique pré-symptomatique et ses conséquences

Il est possible de réaliser un test génétique afin de savoir si le patient est porteur de la maladie. La demande d'un test génétique pré-symptomatique est encadrée par une équipe pluridisciplinaire (généticien, psychologue, neurologue) pour accompagner le patient en cas d'annonce d'un diagnostic positif. La démarche se déroule généralement sur plusieurs mois.

En effet le patient doit prendre le temps de réfléchir et de mesurer toutes les conséquences de cet examen puisqu'aucun traitement préventif n'est disponible à ce jour pour éviter l'apparition de la maladie. Cependant, il est utile de faire le diagnostic précoce de la maladie afin de proposer une surveillance cardiaque et respiratoire régulière ou encore la prise de précautions en cas d'anesthésie. Enfin, s'agissant d'une maladie transmissible génétiquement, le test permet également de connaître les risques de transmission, au moment de la conception d'un enfant et de proposer des solutions telles que le diagnostic prénatal ou préimplantatoire.

## 2 État des connaissances des DM

### 2.1 Les avancées de la recherche

Actuellement, il n'existe aucun traitement curatif, néanmoins les traitements proposés, uniquement symptomatiques, visent à améliorer la qualité de vie du patient. Plusieurs médicaments sont recommandés selon les symptômes. Ces dernières années, les progrès dans la compréhension de la physiopathogénèse ont conduit à l'émergence de multiples approches thérapeutiques innovantes. Des essais cliniques ont confirmé l'efficacité de nouveaux médicaments ou de nouvelles prises en charge.

- L'essai MYOMET (2013-2017) a permis d'évaluer les effets de la metformine sur la posture globale des patients qui, de fait, passent d'une marche instable élargie, avant traitement, à une démarche droite, plus rapide et donc plus performante [22].
- L'essai thérapeutique OPTIMISTIC (NCT02118779, 2014-2017) a montré la pertinence de la mise en place d'une Thérapie Cognitivo-Comportementale (TCC) chez les patients atteints de DM1. Cette thérapie a pour effet d'augmenter l'activité physique et de diminuer la fatigue chronique [165].
- L'essai clinique de la mexilétine : un essai de phase II (NCT01406873, 2011-2017) a pour objectif d'évaluer les effets de la molécule sur la marche, la myotonie, la fonction et force musculaires, la douleur, le fonctionnement gastro-intestinal, la conduction cardiaque et la qualité de vie. L'essai est terminé et les données sont en cours d'analyse.
- L'essai de phase II AMO-02 (NCT02858908, 2016-2017) a permis d'évaluer la sécurité d'utilisation et l'efficacité de l'AMO-02, un inhibiteur de l'enzyme GSK3 dont le niveau est augmenté dans la DM1 [111].
- L'essai de phase I/II de l'IONIS-DMPKRx (NCT02312011, 2014-2017) vise à détruire les ARN toxiques dans la DM1 à partir d'un oligonucléotide antisens développé par la société IONIS Pharmaceuticals. L'oligonucléotide a bien été toléré mais son efficacité sur la fonction musculaire n'a pas été suffisante.

Pour le moment, aucune de ces approches n'apporte une solution curative à la maladie. Dans le contexte de préparation aux essais cliniques un groupe d'experts internationaux (OMMYD, Outcome Measures for Myotonic Dystrophy), coordonné par C. Gagnon, Canada, travaille à définir, par une approche de consensus, les critères cliniques d'évaluation pertinents pour évaluer l'efficacité des thérapies émergentes. En effet, malgré la publication de plusieurs études observationnelles, l'histoire naturelle de la maladie reste encore à mieux définir et des biomarqueurs de sévérité restent à identifier ou valider. Voilà pourquoi, ces dernières années, les recherches se sont orientées vers de nouvelles technologies : les biothérapies. Ces biothérapies sont une nouvelle classe de thérapeutiques regroupant

à la fois les thérapies géniques (transfert de gènes, intervention sur les gènes), les thérapies cellulaires ou tissulaires substitutives, et de manière générale tous les traitements modifiant les paramètres du patient. Cette classe thérapeutique bouleverse le paysage des essais cliniques.

### 2.2 Les outils existants dans les DM

Dans le monde, on recense à ce jour une vingtaine d'observatoires hospitaliers, régionaux ou nationaux, dédiés à la DM (<https://treat-nmd.org/patient-registries/list-of-registries-by-disease/myotonic-dystrophy/>, [222]). Toutefois le recueil est le plus souvent monocentrique, les informations cliniques recueillies sont variables, incomplètes ou biaisées par le mode de recrutement des sujets (ex : auto-enregistrement comme en Angleterre [224]) et la taille des cohortes (effectif réduit par rapport au nombre de cas).

### 2.3 Pourquoi un observatoire national ?

Un registre est une structure qui réalise « un recueil continu et exhaustif de données nominatives intéressant un ou plusieurs événements de santé dans une population géographiquement définie, à des fins de recherche et de santé publique, par une équipe ayant les compétences appropriées » (arrêté du 6 novembre 1995 relatif au Comité National des Registres). L'objectif principal des registres relève de l'épidémiologie descriptive. Elle est indispensable à la veille sanitaire et à la planification du système de soins. En France, les registres font l'objet d'une qualification par le comité d'évaluation des registres. Ils nécessitent un suivi par des experts. Dans le cadre des dystrophies myotoniques, a été créé un observatoire appelé DM-Scope. Il n'est pas un registre du fait de son caractère non exhaustif mais a les mêmes objectifs. En effet, la présentation de la maladie et l'hétérogénéité des symptômes ne permet pas de diagnostiquer tous les patients, notamment les individus asymptomatiques.

Avec le développement croissant de plusieurs approches thérapeutiques, la collecte de données cliniques, génétiques et épidémiologiques pertinentes sur une large population DM est devenue une priorité. En effet, l'évaluation de l'impact des nouvelles thérapies nécessite des paramètres cliniques fiables et valables ainsi que l'identification de biomarqueurs de la progression de la maladie. Nous avons, ainsi que d'autres équipes, collecté des données longitudinales afin de mieux caractériser l'histoire de la maladie. Cependant, à ce jour, elle reste peu connue et nécessite d'être mieux caractérisée.

Les registres sont les éléments clés du développement de la recherche clinique sur les maladies rares et de l'optimisation de la prise en charge des patients. Cependant, des

initiatives européennes et internationales récentes ont mis en évidence plusieurs biais qui rendent les données collectées discutables et parfois non fiables ([1], [62]). Les dernières recommandations soulignent la nécessité de :

- améliorer la normalisation et la comparabilité des données (validation d'un tronçon commun de données à collecter, utilisation des échelles d'évaluation...);
- faciliter l'interopérabilité entre les registres existants;
- limiter le nombre de données incomplètes;
- améliorer la qualité des données (modes de collecte plus rigoureux, contrôle qualité systématique...).

Effectivement, dans les registres existants, plusieurs limites sont observées. L'inconvénient majeur est l'absence de procédure d'évaluation clinique standardisée qui compromet fortement l'analyse des multiples manifestations de la maladie dans une population de patients aussi hétérogène. L'absence d'harmonisation est l'une des principales limites des divers registres nationaux axés sur la DM. En effet, bien que collectant des données assez similaires, les différents centres n'utilisent pas la même procédure ni les mêmes mesures. Les données inter-registres ne sont pas agrégeables car trop hétérogènes, ce qui limite considérablement toute tentative de comparaison des populations, la planification d'essais cliniques internationaux multicentriques et l'évaluation de futures directives de gestion des soins. La standardisation internationale de la collecte de ces données et du suivi clinique des patients doit passer par la validation d'échelles et de critères d'évaluation sur une large cohorte de patients DM. La création d'un observatoire national, comme DM-Scope, pourrait pallier ce manque.

En France, la mise en place des centres de référence et de compétence pour les maladies rares a simplifié et intensifié les recherches de nombreuses maladies dont la DM. Le réseau DM-Scope s'est structuré sur le plan national maladie rare [2] et à l'aide de procédures partagées.

## **3 DM-Scope : l'observatoire des DM**

Le projet DM-Scope est né d'une collaboration franco-qubécoise suite à une réflexion commune qui a fait émerger la nécessité d'avoir une base de données pour recueillir des données pertinentes et fiables d'une population d'individus atteints de DM. DM-Scope a été défini comme observatoire car aucun critère méthodologique et/ou statistique particulier n'est à définir dans un observatoire, seules les missions sont déterminantes [30]. Un observatoire des dystrophies myotoniques fondé sur un formulaire commun de recueil a

été créé dans chacun des pays pour répondre aux contraintes.

L'observatoire français a été mis en place en 2008, coordonné par le Dr Bassez. Notre équipe, chargée de la coordination et de l'analyse, est localisée au centre de référence de la Pitié-Salpêtrière. L'observatoire s'est adossé aux réseaux des centres de référence et de compétence pour les maladies rares, pour collecter les données. Il s'appuie sur un recueil de données standardisées et multicentriques, réalisé par des professionnels de santé experts (médecins, kinésithérapeutes, infirmiers) dans les centres de maladies rares neuromusculaires (consultation ou hospitalisation).

## 3.1 Objectifs

En France, l'observatoire s'inscrit dans une double finalité de recherche biomédicale et de santé publique. L'objectif principal est de développer un système capable à la fois de soutenir la recherche épidémiologique et biomédicale et d'améliorer la qualité de vie des malades.

L'observatoire compte aujourd'hui 55 centres et plus de 3000 patients. Dans cette maladie, le suivi longitudinal des patients est extrêmement important pour mieux appréhender leur déclin tout au long du processus de la maladie. Ces données regroupent les caractéristiques socio-démographiques, génétiques et cliniques des patients ainsi que leurs antécédents et traitements. Elles sont collectées via un formulaire enfant (<18 ans) ou adulte selon l'âge du patient. Ces formulaires sont présentés en annexe A.1 et A.2. Les patients ont une visite annuelle au cours de laquelle sont évaluées leurs capacités motrices et fonctionnelles. Les échelles d'évaluation utilisées dans la maladie constituent des marqueurs de l'évolution de la maladie.

En permettant la caractérisation d'une large population de cas incidents et prévalents sur le territoire français, l'outil généré, la base de données DM-Scope, se fixe à terme quatre catégories d'objectifs :

1. **Progresser dans les connaissances de la population malade** et plus spécifiquement distinguer différentes formes cliniques et sous-groupes de malades en :
  - précisant l'histoire naturelle de la maladie,
  - analysant les atteintes des patients,
  - décrivant les associations entre les atteintes d'organes,
  - étudiant les corrélations « génotype/phénotype »,
  - comparant les tableaux cliniques de la DM1 et DM2,
  - identifiant les facteurs de risques de la maladie et des facteurs pronostiques (morbidité, mortalité),

- comparant les populations DM1 vivant en France et celles vivant dans la province du Québec, ces dernières ayant la particularité d'être homogènes génétiquement avec la prévalence la plus élevée au monde.

#### 2. **Promouvoir la recherche translationnelle** en :

- étudiant la faisabilité en phase de conception d'une étude,
- stimulant le développement de nouveaux projets de recherche fondamentale tributaire de ressources cliniques et biologiques (gènes modificateurs, biomarqueurs, etc.),
- stimulant le développement de nouveaux projets de recherche clinique par le biais de partenariats (partage de ressources, sélection de patients, choix de critères d'évaluation, analyse, etc).

#### 3. **Aider à la prise en charge des patients** en :

- facilitant le suivi médical prospectif des malades dans les centres de référence/compétence par la mise à disposition d'une information standardisée et structurée,
- sensibilisant les professionnels de santé, médicaux et paramédicaux (infirmiers, kinésithérapeutes, référents parcours de santé\*), aux spécificités de la maladie,
- impliquant les malades par le biais de leurs représentants associatifs et en accroissant leurs connaissances sur la maladie,
- contribuant à l'élaboration de recommandations de soins.

#### 4. **Faciliter le recrutement des participants éligibles et la réalisation des études cliniques** par le biais :

- d'une importante cohorte,
- d'une large couverture géographique,
- d'une représentativité de l'ensemble du spectre clinique,
- du respect des critères d'inclusion et d'exclusion d'une étude requis,
- de variables requises dans le CRF de l'étude,
- du recensement et du suivi des participations à d'autres protocoles ou des mises sous traitements.

Ces objectifs se fondent sur la cohorte entière (cas prévalents et incidents), selon un modèle de cohorte bidirectionnelle, basé sur une collecte rétrospective et prospective des données (Figure 6). Pour les patients prévalents, déjà atteints depuis quelques années,

---

\*. Le référent parcours de santé est une nouvelle fonction créé par L'AFM-Téléthon dont le rôle est d'accompagner les personnes malades et leur entourage, dans leurs projets de vie et leurs parcours de santé.

les données historiques (recueil rétrospectif) et les données de suivi (recueil prospectif) sont collectées. Les biais de mémoire sont réduits par les informations recueillies dans les dossiers hospitaliers. Dans le cas d'un patient incident, la collecte débute dès la phase de diagnostic de la maladie et correspond à son inclusion dans l'observatoire (recueil uniquement prospectif). Les biais de perte de vue sont atténués par le fait que les patients sont suivis annuellement et les décès sont recensés.

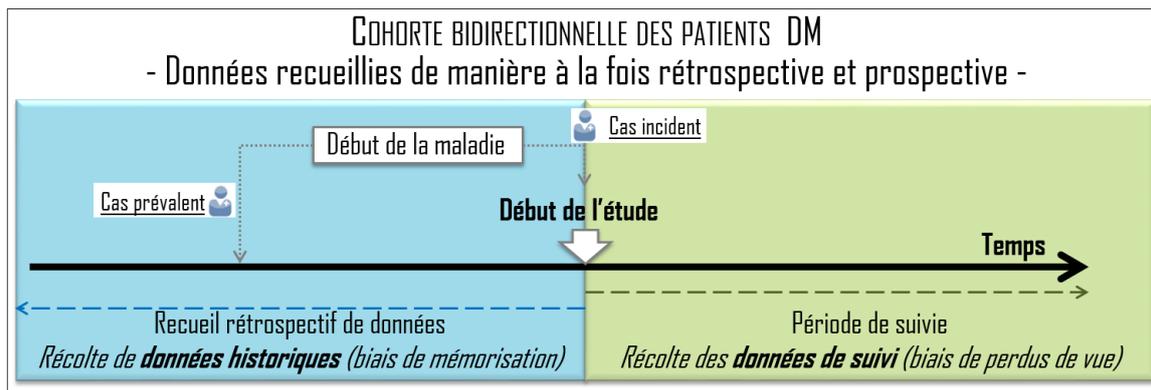


FIGURE 6 – Cohorte bidirectionnelle

## 3.2 Fonctionnement

Lors de l'initiation du projet, l'observatoire DM-Scope a déposé une déclaration auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) en février 2008 (formulaire de déclaration normale). Un avis favorable de la commission a été rendu le 9 avril 2008 (récépissé N 1282122). En 2014, le projet d'extension du réseau aux consultations neuro-pédiatriques, incluant des outils adaptés au suivi des enfants DM, et la perspective de mise en oeuvre d'une saisie des données en ligne, multipostes, par les centres utilisateurs, ont conduit à déposer une demande d'amendement auprès de la CNIL. L'agence a sollicité préalablement la soumission du projet au Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) qui a rendu un avis favorable le 12 mars 2014. Le projet a obtenu un avis favorable de la CNIL le 10 juillet 2014 (AR157329) aux modifications apportées.

Deux critères sont nécessaires pour l'inclusion d'un patient DM dans l'observatoire : (i) avoir été génétiquement confirmé ou avoir au moins un apparenté diagnostiqué ; (ii) avoir accepté de participer. Lors de la consultation annuelle de suivi médical, la participation à l'étude observationnelle est proposée au patient par son médecin référent. Une information orale et une lettre d'information décrivant les modalités et objectifs de cette étude sont délivrées par le médecin afin d'éclairer la décision d'un patient majeur. Le

clinicien complète un formulaire de non-opposition. La participation des patients mineurs est conditionnée par le recueil du formulaire de consentement signé par les responsables légaux. Le recueil longitudinal est effectué à fréquence annuelle dans le cadre de la prise en charge habituelle sans en modifier le déroulement.

Il s'agit d'un observatoire, basé sur le recueil longitudinal d'informations sociodémographiques, génétiques et cliniques dans le cadre d'un suivi annuel des patients atteints de DM1 ou DM2 dans les centres de référence ou de compétence maladies neuromusculaires participants. Les informations médicales recueillies par les neurologues des centres experts comportent le meilleur degré de fiabilité. En effet, une expérimentation de recueil des données par les patients eux-mêmes, réalisée dans une population de sujets DM1 au Québec (J. Puymirat - données non publiées) montre un écart de qualité entre les variables médicales remplies par le patient et les données renseignées par les professionnels du centre expert. Parmi les facteurs en cause, la déficience cognitive des patients DM limite l'auto-déclaration des données et crée un biais dans le recrutement des patients. Les formulaires de recueil (CRF<sup>†</sup>) sont disponibles en annexes A.1 et A.2 et sont transmis par courrier postal confidentiel au centre coordonnateur pour les opérations de saisie, stockage, contrôle qualité et analyse des données. Une modalité de saisie en ligne par les professionnels de santé - via un accès sécurisé - est aussi possible tout en conservant les missions de contrôle qualité par le centre curateur.

Il existe depuis 2012, un formulaire d'auto-enregistrement accompagné d'un questionnaire de qualité de vie (l'INQoL, cf. annexe A.3). Ce formulaire permet d'étendre le recensement des patients non strictement restreints aux centres experts et d'introduire les données de qualité de vie. Le formulaire est rendu anonyme et accompagné d'un consentement. Il est diffusé lors de réunions régionales du Groupe d'Intérêt Steinert (GIS) de l'AFM-Téléthon\* et est téléchargeable via le site internet de DM-Scope. Les formulaires et les consentements sont retournés, complétés, au GIS, au médecin référent de la consultation neuromusculaire ou directement par courrier au centre coordinateur. La procédure d'auto-enregistrement est restreinte aux données de catégories socio-démographiques, sociales et de santé perçue pour éviter les biais.

Depuis sa création, le projet poursuit une stratégie générale définie selon les trois phases de développement : (i) la réflexion et la conception, (ii) l'implantation et (iii) la dynamisation (Table 1 ; Les actions chronologiques de ces phases sont détaillées table 8

---

†. Document, quel que soit son support (papier ou électronique), destiné à recueillir toutes les informations requises par le protocole concernant chaque personne qui se prête à la recherche biomédicale.

\*. Le GIS est un groupe de bénévoles concernés par la DM qui accompagne et apporte son soutien aux malades et familles concernées. Il est à leur écoute et fournit régulièrement des informations sur les avancées médicales et scientifiques ainsi que des conseils de prévention spécifiques.

en annexe A.6).

TABLE 1 – Phases de développement

Phase de réflexion et conception	Groupes de réflexion Définition des objectifs Sélection des items Conception des questionnaires papiers Conception de la plateforme Aspects réglementaires
Phase d'implantation	Déploiement national du dispositif Diffusion des outils Formation et accompagnement
Phase de dynamisation et de pérennisation	Animation du réseau Amélioration de la qualité des données Exploitation des données Communications

La participation des médecins dans la collecte est étroitement dépendante d'échanges réguliers (courriers électroniques, conférence téléphonique), de l'écoute et de la réactivité de l'équipe coordinatrice pour répondre aux besoins personnalisés de chaque centre (logistique pour le recueil et la validation des données, aides au suivi, outils spécifiques à développer...).

La communication est un élément indispensable à la viabilité et au fonctionnement optimum de l'observatoire. À chaque étape de son développement, toutes les actions mises en œuvre pour sa pérennisation et toutes ses applications ont fait l'objet d'annonces auprès du réseau national des cliniciens afin de maintenir leur motivation ou à l'échelle internationale pour favoriser les collaborations.

La communication nationale s'appuie sur l'envoi semestriel par courrier électronique de lettres d'information « Newsletters » aux membres du réseau, la présentation des actualités de l'observatoire sous forme de communications orales ou affichées lors des congrès ou réunions cliniques et les échanges des membres de l'équipe avec les cliniciens dans les centres.

La communication de l'observatoire auprès des patients est assurée par le biais du site internet ([www.dmscope.fr](http://www.dmscope.fr)) et la diffusion des plaquettes d'information.

La communication internationale passe par une visibilité (communications orales, posters) dans les congrès internationaux dédiés à la DM, aux registres ou aux maladies rares et la publication de travaux issus des données de l'Observatoire.

## 3.3 Environnement : système d'information et collaborateurs

### Système d'information

Le système d'information englobe (i) **un site internet** pour informer les patients, les professionnels et les industriels, (ii) **une interface** pour saisir et suivre les patients (accès professionnel depuis le site).

Le site ([www.dmscope.fr](http://www.dmscope.fr)) a été créé pour accroître la visibilité de l'observatoire auprès des malades, des professionnels et des industriels. Il est hébergé sur un serveur du CHU de Montpellier et est réalisé sur Wordpress, la sauvegarde du site se fait automatiquement chaque jour. Le site a été mis en place en collaboration avec un groupe d'étudiants, je suis aujourd'hui en charge de celui-ci.

Divisé en 7 rubriques qui peuvent être divisées en sous-parties, le site est un portail grand public qui regroupe des informations pour les industriels, les patients et les professionnels. C'est également par son biais que les professionnels de santé peuvent se connecter à la base nationale. (1) La rubrique « accueil », présente les actualités, les expertises et les études. (2) Ensuite dans DM-Scope est présenté l'observatoire, ses objectifs, son fonctionnement, ses évolutions mais aussi les valeurs, les domaines de compétences de l'équipe et sa composition. (3) La partie « résultat » fait un état des lieux des réalisations, des publications et des projets de recherche adossés. (4) Une partie réservée aux patients permet l'accès à la procédure d'inscription, de télécharger le questionnaire d'auto-enregistrement et de visualiser les résultats vulgarisés obtenus grâce à l'observatoire. (5) Un volet « événements » permet de recenser les événements passés et à venir. (6) Une fonction permet de contacter l'équipe directement. (7) Enfin le dernier onglet « Accès Professionnel » est réservé aux membres du réseau et renvoie vers l'interface professionnelle afin d'accéder à l'interface.

L'interface auxquels les professionnels de santé du réseau accèdent à partir de l'onglet « Accès Professionnel » a été conçue pour intégrer diverses modalités utiles au suivi médical et favoriser la collecte des données par les médecins. Les cliniciens peuvent, via la page d'accueil de l'interface, (i) inclure un nouveau patient, (ii) accéder à la liste de leurs patients ou (iii) consulter les statistiques sur leurs patients (Figure 40 en annexe A.5). Les informations des patients sont organisées via un tableau de bord contenant la fiche du patient, sa visite initiale, ses visites de suivi, ses courbes d'évolution, ses antécédents

et pathologies et ses traitements (Figure 41 en annexe A.5). Les données recueillies sont structurées selon les grandes fonctions altérées (Figure 42 et 43 en annexe A.5). La plateforme permet également aux médecins d'avoir une vision globale (synopsis) et évolutive de l'état du patient (graphique de suivi) et d'éditer un compte-rendu automatique (cf. annexe A.4). Enfin, un module est dédié au contrôle qualité des données et aux exports personnalisés selon les analyses envisagées. Toutes ces applications proposées évoluent régulièrement en fonction des besoins exprimés par les cliniciens du réseau.

La e-plateforme DM-Scope, utilise une interface de type Web-serveur qui permet aux professionnels de santé enregistrés par le centre coordonnateur d'accéder aux données de leurs patients sur un site internet sécurisé. Le langage de programmation employé regroupe plusieurs langages universels associés à 4D (html, AJAX, JavaScript, Flash, XML et SVG). Le logiciel 4D est mis à jour tous les 6 mois, ce qui garantit l'actualisation du système. L'interface Web-serveur permet l'interopérabilité dans des systèmes d'information hétérogènes sans qu'il soit nécessaire de recourir à une reprogrammation pour cause de non compatibilité. DM-Scope peut donc être relié si besoin à d'autres bases de données dans le cadre de projets collaboratifs.

Nous le considérons comme un « outil hybride » puisqu'il permet, comme toutes bases de données, de gérer et de stocker les données d'une large cohorte de patients pour la recherche tout en proposant des fonctionnalités plus spécifiquement dédiées au suivi médical du patient (édition de synopsis, de graphiques de suivi longitudinal, indicateurs de sévérité...).

Le nom du domaine ([www.clin-cohorte.fr](http://www.clin-cohorte.fr)) est partagé avec 5 autres bases de données de maladies rares. En effet, en 2018, la plateforme a été intégrée dans un unique portail regroupant les cohortes développées par le CHU de Montpellier, incluant la maladie de Pompe, de Gaucher, la leucémie myéloïde, les maladies génétiques sensorielles ainsi qu'une cohorte de patients évalués par Mesure de Fonction Motrice\* (MFM). L'utilisateur ne se connectera plus via l'adresse de la page du site internet dédiée à chacune des bases de données mais à une adresse unique pour l'ensemble des bases concernées. Chaque utilisateur a les droits d'accès aux bases auxquelles il contribue.

L'hébergement est depuis 2019 assuré par le MiPih, une structure publique de coopération inter-hospitalière. C'est un groupement d'intérêt public qui est leader dans le secteur de la santé pour l'hébergement, l'infogérance et les services. Le MiPih est agréé hébergeur de données de santé à caractère personnel depuis 2011. Les sauvegardes des

---

\*. La MFM est une échelle quantitative qui permet de mesurer les capacités fonctionnelles motrices chez une personne atteinte d'une maladie neuromusculaire.

fichiers de structure de l'application et de données sont donc réalisées automatiquement par eux. Le certificat de sécurité SSL est en place.

#### Les acteurs

Plusieurs acteurs permettent le bon fonctionnement de DM-Scope (Figure 7) :

- Les données sont collectées par les cliniciens de FILNEMUS, l'une des 23 filières de santé maladies rares retenues par le Ministère dans le cadre du plan national maladies rares. Les affections relevant de la filière FILNEMUS incluent les maladies du muscle (myopathies), les maladies de la jonction neuromusculaire, les maladies rares du nerf périphérique et les amyotrophies spinales infantiles.
- Le GIS diffuse l'information et les formulaires d'auto-enregistrement. C'est une association qui accompagne et apporte son soutien aux malades et aux familles concernées par la maladie. Animé par des bénévoles concernés par cette pathologie, le GIS est à l'écoute des malades et les informe régulièrement des avancées médicales.
- Les services régionaux de l'AFM-Téléthon\* diffusent également les formulaires d'auto-enregistrement.
- Les biologistes travaillent sur le vivant. Ils déterminent la mutation des malades, étudient les biopsies, cherchent et testent des thérapies sur les modèles animaux. Les chercheurs impliqués dans l'identification de biomarqueurs validés dans la maladie ou de molécules thérapeutiques, peuvent déposer des demandes de partenariat avec l'observatoire.
- La participation active des patients avec leur inclusion volontaire et leurs réponses dans l'auto-questionnaire.

---

\*. Les services régionaux de l'AFM-Téléthon sont des équipes par région composées de professionnels du secteur médico-social qui interviennent gratuitement à la demande des malades et de leurs familles. Ils apportent des solutions et un soutien en vue de faciliter le parcours de soin du patient et la réalisation de son projet de vie.

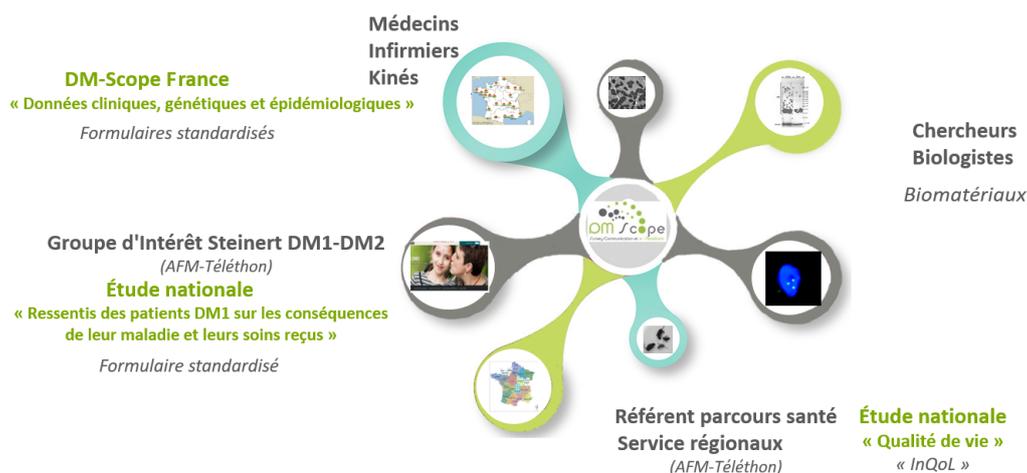


FIGURE 7 – Autour de DM-Scope

## En quoi l'analyse des données collectées et la mise en place de nouveaux outils peuvent-elles améliorer la connaissance de la dystrophie myotonique ?

Le premier chapitre présente les grandes caractéristiques des patients DM de l'observatoire. Le deuxième chapitre expose des exemples d'exploitation de l'observatoire, notamment la mise en évidence de facteurs de risques déterminants dans la compréhension de la maladie et la conception des futurs essais cliniques. Nous montrons l'importance du genre et de la forme clinique dans l'évolution des symptômes associés aux DM. Le troisième chapitre exposera la démarche et les étapes du développement d'un modèle de survie en grande dimension en présence de risques compétitifs et d'effet centre. Ce modèle a trois spécificités : (i) il est applicable en grande dimension, à des cas comme DM-Scope, où l'on a peu d'observations et beaucoup de variables ; (ii) il prend en compte les risques compétitifs, lorsque les patients sont exposés simultanément à plusieurs événements. Dans notre observatoire, l'étude des décès de cause respiratoire est biaisée sans la prise en compte des événements concurrents tels que le décès de cause cardiaque ou d'autres causes ; (iii) il modélise l'hétérogénéité entre les groupes de patients potentiellement due à une prise en charge : prise en compte des effets centres. L'analyse des données de DM-Scope nécessite cette spécificité issue des modèles à fragilité car l'observatoire est multicentrique (55 centres).

# Chapitre I.

## Caractérisation de la population de l'observatoire DM

### 1 Structure, cas renseignés et données recueillies

#### 1.1 Données, concept et caractérisation socio-démographique

Les données collectées de manière standardisée varient en fonction de si le patient est un enfant ou un adulte et selon le type de visite (initiale ou de suivi). En effet, certaines échelles utilisées pour les adultes ne sont pas adaptées aux enfants. De plus, les enfants atteints de DM ont pour la plupart des formes plus graves que les adultes et nécessitent donc une exploration plus complète, notamment pour des fonctions pouvant être affectées durant le développement (apprentissage, moteur, stature...). Les questions relatives aux antécédents, à la prise en charge et à l'atteinte cognitive ont été modifiées ou ajoutées pour répondre à ce besoin. Les données sont communes lors du recueil initial et de suivi sauf les données historiques du patient qui sont uniquement recueillies lors de la visite d'inclusion. Quel que soit le formulaire, il compte une centaine de champs répartis dans plusieurs rubriques (cf. annexes A.1 et A.2) :

- Identité du patient,
- Mode de vie,
- Données biométriques et bilan stomatologique,
- Scolarité/Fonction supérieure,
- Circonstances et éléments du diagnostic,
- Historique de la maladie,
- Bilan cognitif,
- Bilan neuromusculaire,
- Bilan cardiaque,

- Bilan respiratoire/Oto-Rhino-Laryngologique,
- Bilan ophtalmologique,
- Bilan digestif et urinaire,
- Bilan endocrinien,
- Procréation et parentalité,
- Antécédents, pathologies et traitements.

Selon les champs, une ou plusieurs variables sont créées pour stocker les informations dans la base de données, l'observatoire compte plus de 300 variables. Certaines variables sont qualitatives nominales comme la présence ou l'absence d'un symptôme, d'autres, qualitatives ordinales comme la sévérité de la myotonie et d'autres, quantitatives comme le temps nécessaire au patient pour parcourir 10 mètres à pied. La base de données contient plusieurs lignes pour un sujet, une ligne représente une visite pour un sujet.

En France il y a 68 centres neuromusculaires spécialisés. DM-Scope collabore avec 55 centres d'entre eux (Figure 8). Le taux de couverture des centres est de :

- 78,4% pour les centres adultes (29/37) et
- 83,9% pour les consultations pédiatriques (26/31).

Les centres sont répartis dans toute la France pour viser la représentativité de la population DM française. Cependant, à ce jour, la distribution des patients est inégale selon les régions. Ceci est directement dépendant de la date d'ouverture des sites collaborateurs.

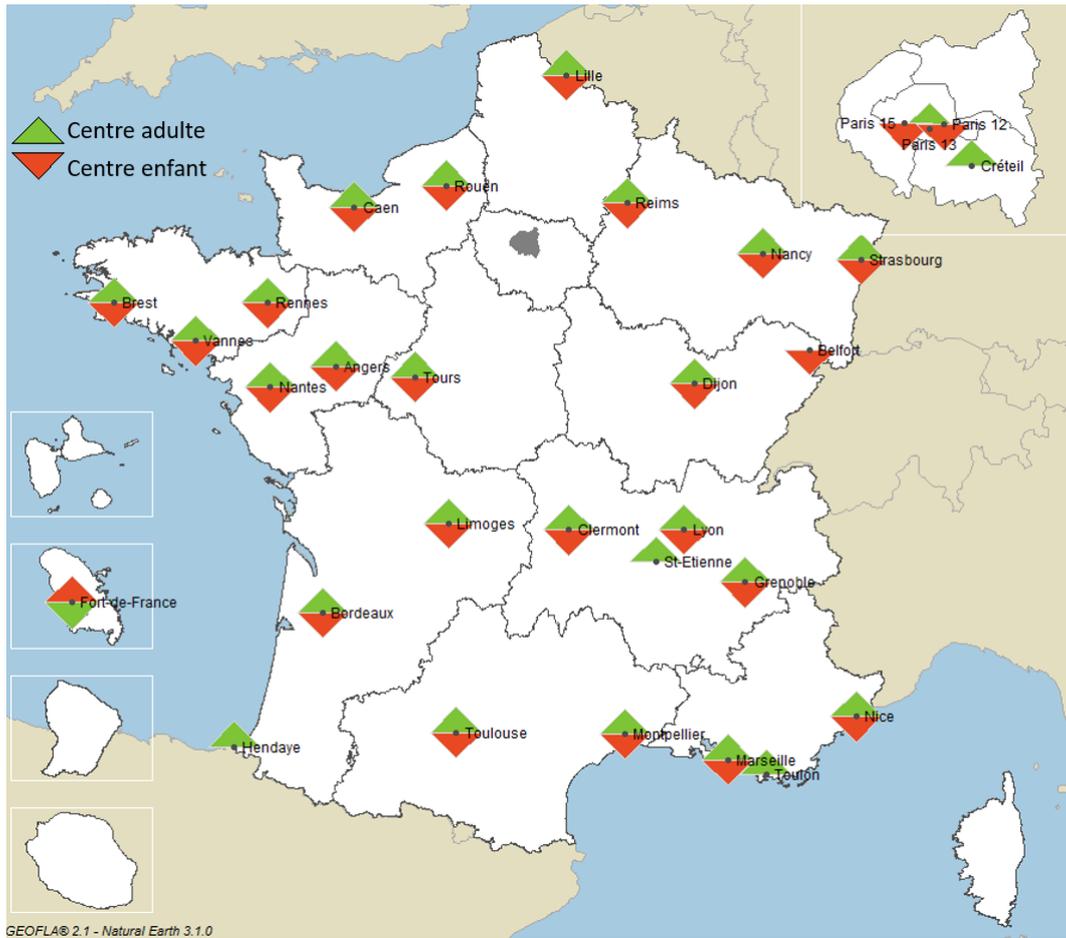


FIGURE 8 – Centres collaborateurs français neuromusculaires. *Source : DM-Scope.*

Le concept du projet et la cohorte sont présentés dans l'article : « *The DM-Scope registry : a rare disease innovative framework bridging the gap between research and medical care* » [50].

RESEARCH

Open Access



# The DM-scope registry: a rare disease innovative framework bridging the gap between research and medical care

Marie De Antonio<sup>1,2</sup>, Céline Dogan<sup>1</sup>, Ferroudja Daidj<sup>1</sup>, Bruno Eymard<sup>1</sup>, Jack Puymirat<sup>3</sup>, Jean Mathieu<sup>4</sup>, Cynthia Gagnon<sup>4,5</sup>, Sandrine Katsahian<sup>2,6</sup>, the Filnemus Myotonic Dystrophy Study Group, Dalil Hamroun<sup>7</sup> and Guillaume Bassez<sup>1,8\*</sup>

## Abstract

**Background:** The relevance of registries as a key component for developing clinical research for rare diseases (RD) and improving patient care has been acknowledged by most stakeholders. As recent studies pointed to several limitations of RD registries our challenge was (1) to improve standardization and data comparability; (2) to facilitate interoperability between existing RD registries; (3) to limit the amount of incomplete data; (4) to improve data quality. This report describes the innovative concept of the DM-Scope Registry that was developed to achieve these objectives for Myotonic Dystrophy (DM), a prototypical example of highly heterogeneous RD. By the setting up of an integrated platform attractive for practitioners use, we aimed to promote DM epidemiology, clinical research and patients care management simultaneously.

**Results:** The DM-Scope Registry is a result of the collaboration within the French excellence network established by the National plan for RDs. Inclusion criteria is all genetically confirmed DM individuals, independently of disease age of onset. The dataset includes social-demographic data, clinical features, genotype, and biomaterial data, and is adjustable for clinical trial data collection. To date, the registry has a nationwide coverage, composed of 55 neuromuscular centres, encompassing the whole disease clinical and genetic spectrum. This widely used platform gathers almost 3000 DM patients (DM1  $n = 2828$ , DM2  $n = 142$ ), both children ( $n = 322$ ) and adults ( $n = 2648$ ), which accounts for > 20% of overall registered DM patients internationally. The registry supported 10 research studies of various type i.e. observational, basic science studies and patient recruitment for clinical trials.

**Conclusion:** The DM-Scope registry represents the largest collection of standardized data for the DM population. Our concept improved collaboration among health care professionals by providing annual follow-up of quality longitudinal data collection. The combination of clinical features and biomolecular materials provides a comprehensive view of the disease in a given population. DM-Scope registry proves to be a powerful device for promoting both research and medical care that is suitable to other countries. In the context of emerging therapies, such integrated platform contributes to the standardisation of international DM research and for the design of multicentre clinical trials. Finally, this valuable model is applicable to other RDs.

**Keywords:** Myotonic dystrophy, Rare disease registry, Platform, Medical care, Research

\* Correspondence: [guillaume.bassez@aphp.fr](mailto:guillaume.bassez@aphp.fr)

<sup>1</sup>Neuromuscular Reference Center, AP-HP, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France

<sup>8</sup>INSERM, Research Center in Myology, Sorbonne University, Paris, France

Full list of author information is available at the end of the article



## Background

Over the last few years, several international initiatives have aimed to organize clinical research, patient care and health planning in the field of rare diseases (RD) [1–5]. The lack of relevant knowledge and experience concerning many RDs requires better cooperation and infrastructure. A critical step focuses, as a priority, on Rare Disease Registries (RDRs). Indeed, most stakeholders consider registries to be a strategic tool to develop research and improve knowledge in the field of RDs. The European Platform for RDRs project (EPIRARE) has addressed issues associated with the registration of RDs. This project over-viewed the current situation and experience of national RDRs in Europe [6, 7]. The study was used to classify RDRs [8], assess and characterize their quality [9], resulting in a set of core recommendations for RD patient registration and data collection [10–12].

The DM-Scope registry was created in 2008, at the beginning of the European initiatives [1] in response to the complex clinical and genetic characteristics of Myotonic Dystrophy (DM), a prototypical example of highly heterogeneous RD. At this time, the knowledge of underlying molecular mechanisms was growing. However, the high variability of clinical features in DM created particular challenges in the design of clinical studies and for health management.

DM encompasses two rare genetic diseases belonging to the family of neuromuscular disorders: Myotonic Dystrophy type 1 (DM1) and Myotonic Dystrophy type 2 (DM2). DM1 is the most common adult muscular dystrophy with a prevalence of about 6.5/100000 [13]. DM2 is more or less prevalent than DM1 according to certain countries [14, 15]. Both types are recognisable by their multisystemic involvement [14, 16] and their high clinical inter- and intra-individual variability due to the nature of the underlying atypical mutation i.e. an unstable nucleotide repeat expansion [16–22]. The clinical spectrum is particularly large in DM1 with an anticipation phenomenon between generations and is expressed in five different clinical forms, ranging from neonatal to late adult-onset forms [23]. The correlation between phenotype and molecular mechanisms is better understood [24–26] but the part of genetic or epigenetic factors causing the variability of DM1 multisystemic involvement in a given individual remains to be better defined [27–36].

In the last few decades, the increasing understanding of DM pathogenesis has led to the development of several therapeutic approaches [37–40]. It is therefore necessary to gather relevant clinical, genetic and epidemiological data in a large DM population. The evaluation of the efficiency of new therapies requires identification of endpoint measures and informative biomarkers to assess their effect on disease progression. Of

note, despite previous studies, the natural history of DM has not yet been fully described [41–43].

During the last decade, we developed, in accordance with European recommendations, a shareable and interoperable framework (DM-Scope system) to promote a quality multicentre collection of data from a large cohort of French DM patients. As DM patients cognitive impairment limits their own contribution to data collection, we developed an integrative platform to promote the contribution of practitioners from the French RD Reference centres [44]. Based on a reciprocal collaboration, DM-Scope system standardizes optimal data collection and facilitates the use of collected data for both medical care and clinical research.

The primary purposes of this paper are to present: (1) the concept of the DM-Scope registry to overcome at most the challenges of RDRs; (2) the innovative tools of the integrative platform; (3) the clinical network activity; (4) the main characteristics of the DM cohorts i.e. demographic-social conditions, professional categories, clinical forms, and mortality.

## Material and methods

### DM-scope registry concept

The DM-Scope registry was developed in France in 2008. The main objective was to increase the epidemiological knowledge in DM, to harmonize patients medical follow-up, and to facilitate selection and enrolment of DM patients in clinical trials, particularly in a multicentre setting. The multi-sites implementation benefited from the national plan for RDs initiated in 2005 in France with the designation of 131 centres of reference at a national level, and 502 centres of competence at a regional level. DM belongs to FILNEMUS, the neuromuscular RDs axis of the national plan.

The DM-scope concept was to create an integrative Information Technology (IT) platform providing tools to allow the collection of data during routine clinical management while promoting clinical research. A common core data set (CDS) appropriate for the DM population was created by collaboration between French and Canadian scientists. We also ensured that the CDS could enhance translational research in DM such as natural history studies, validation of outcomes measures and genotype-phenotype correlations. The DM-Scope system proposes specific tools to summarize clinical visit data and to help health-care practitioners in routine medical care.

This framework has been built to be shareable, interoperable and open to researchers and clinicians to favour a synergistic network in the DM community.

### Governance

DM-Scope was funded by *Association Française contre les Myopathies* (AFM)-Telethon patients association.

Registry leadership consists of a co-ownership between AFM-Telethon and “Assistance Publique-Hôpitaux de Paris” (AP-HP), as well as an internal steering committee and an external scientific advisory committee. The internal steering committee includes principal and co-investigators, physicians and a DM representative from the patient group. The external scientific advisory committee consists of two expert scientists.

#### **Ethical and legal issues**

DM-Scope registry has been approved by the French data protection authority (National Commission on Informatics and Liberty [CNIL]) (approval reference number: #1282122, date of approval: 2008). Patients are anonymously registered in a reversible way for practitioners only. The consent procedure was approved by the national ethic committee CCTIRS (Advisory Committee on Information Processing in Material Research in the Field of Health). The adult patients received an information letter and granted their verbal informed consent. The legal guardians and children received an information letter and legal guardians signed a written informed consent. The paediatric section was approved by Tours university hospital ethics committee (approval reference number: #2014-025, date of approval: 2014).

#### **Patient and data collection**

DM-Scope registry collects relevant clinical and epidemiological data on a standardized form during routine medical evaluation performed in French neuromuscular reference centres. Only patients with confirmed genetic diagnosis were included and data was collected by health-care practitioners during their annual clinical visit. CDS is close to the common data element recommended by the EPIRARE project [11]. The DM-Scope form is shared with the Quebec registry to promote international research. The information is broadly divided into the following sections: demographic features (date of birth, gender, parental details, place of birth, place of residence, willingness to be contacted to participate in a future clinical study and date and reason of death), diagnosis, natural history (including description of the pregnancy, the newborn period, neurodevelopmental conditions for children), past medical history, education, social and professional impact of the disease, neuromuscular symptoms, orthopaedic deformations and facial dysmorphism for children, cardiac troubles, respiratory defects, digestive problems, endocrine dysfunction, current medications and interest for clinical research (current and past participation in clinical trials). Prioritisation of data collection is defined by a set of mandatory, prioritised and optional items.

Health-care practitioners or clinical research assistants (CRA) input data either online into the DM-Scope

system or onto a paper form received and entered by the curating centre (Fig. 1).

Patients can be informed about research studies, advances in knowledge of the disease and easily connected with expert neuromuscular centres. Information is available on the DM-Scope website ([www.dmscope.fr](http://www.dmscope.fr)). In a next step, patients should also request to be included in the registry using a self-recorded form to report data such as quality of life. This complementary enrolment allows the extension of the registration of DM individuals to patients who are not followed in RD reference centres.

#### **Security of data**

Recorded data stored on secured file servers maintained by a clinical research unit at Montpellier hospital (France). This team is responsible for development, maintenance and the security of numerous registries and cohorts. The DM-Scope system consists of a robust security infrastructure to support authentication, confidentiality and data integrity. To access the system, every user is assigned a personal user name and password. The online input and access to the data are restricted to the practitioners or CRA who have a personal login. The access codes are generated by administrators, once the user has signed a written agreement. Health-care practitioners have an online and secure access to the data of the DM patients they follow. Patients are identified by the first three letters of their first and second name, gender and date of birth. However, only fully anonymous data are available to researchers and for analysis – all enrolled participants have a DM-Scope ID which is automatically generated.

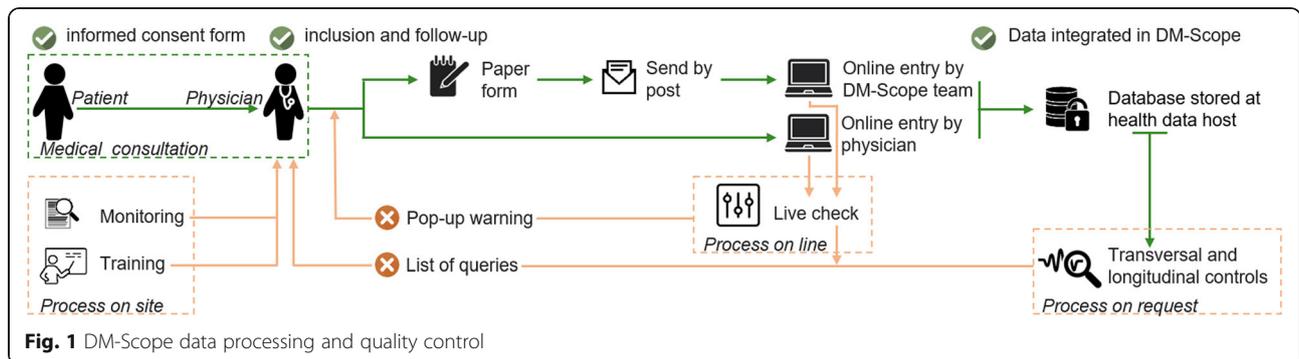
In the near future, the registry plan to be connected with the national RD public health general registry (BAMARA) [45, 46].

#### **Data use and research applications**

Investigators from expert centres are required to submit a research protocol to the internal steering committee. Data analysis and recruitment of patients starts once the project has been unanimously approved by the internal steering committee. All feasibility studies and identification of eligible patients for recruitment in clinical studies are performed by the coordinating centre staff. Publication policy and authorship composition are defined a priori. All-contributors are included in the authorship.

#### **Quality insurance procedures**

Homogeneous data collection for new participants is ensured by an initial training program. CRA pays special attention to assess the quality of collected data and respect the standardized protocol. Each clinician is



responsible for the content and quality of collected information.

Data input is controlled at three levels (Fig. 1). First, quality control occurs at the online input. Several data constraints have been integrated into the DM-Scope system which filter and generate automatic alerts when inconsistent data have been entered. For example, duplicate records are not allowed, consultation dates have to be superior to birth date, etc. In the case where data is entered by the coordinating centre staff, the automatically generated queries are sent to participating centres for resolution. Second quality control is performed on request, an R algorithm included in the DM-Scope platform allows a list of transversal and longitudinal inconsistencies and the generated queries sent to participant centres for resolution to be visualised. Last quality control is site monitoring. Regular visits to neuromuscular centres allow completion of undelivered data and clarify queries. Monitoring of collected data is facilitated by a specific tool created in the DM-Scope system. Furthermore, this platform provides a synopsis with complete and incomplete data per visit and per patient.

#### Database architecture

DM-Scope registry is available on a secured website ([www.dmscope.fr](http://www.dmscope.fr)). Included tools are secure source applications with restricted data access to previously recorded professionals. Database is designed as web-server architecture and is accessible from anywhere at anytime. The statistical software R (version 3.5.0) is connected with the database.

The web-server was developed by 4D (version v17). 4D updates every 18 months. Daily backups are done by a program in the database settings. Each backup includes the structure and the data files for recovering the database automatically. The system is compliant with European Union's General Data Protection Regulation (EU GDPR) and data are stored in an authorised system hosting personal health data.

#### Functionalities and database interface

The interface layout has been designed to facilitate navigation and allows the use of various tools integrated into the system. Available functions vary according to the user type: general user, professional user and curators.

##### General user interface

The DM-Scope home page describes DM diseases, the DM-scope platform (including aims, guidelines, networks, research projects, underlying source documents, information links...), and news in the DM-field.

##### Professional interface

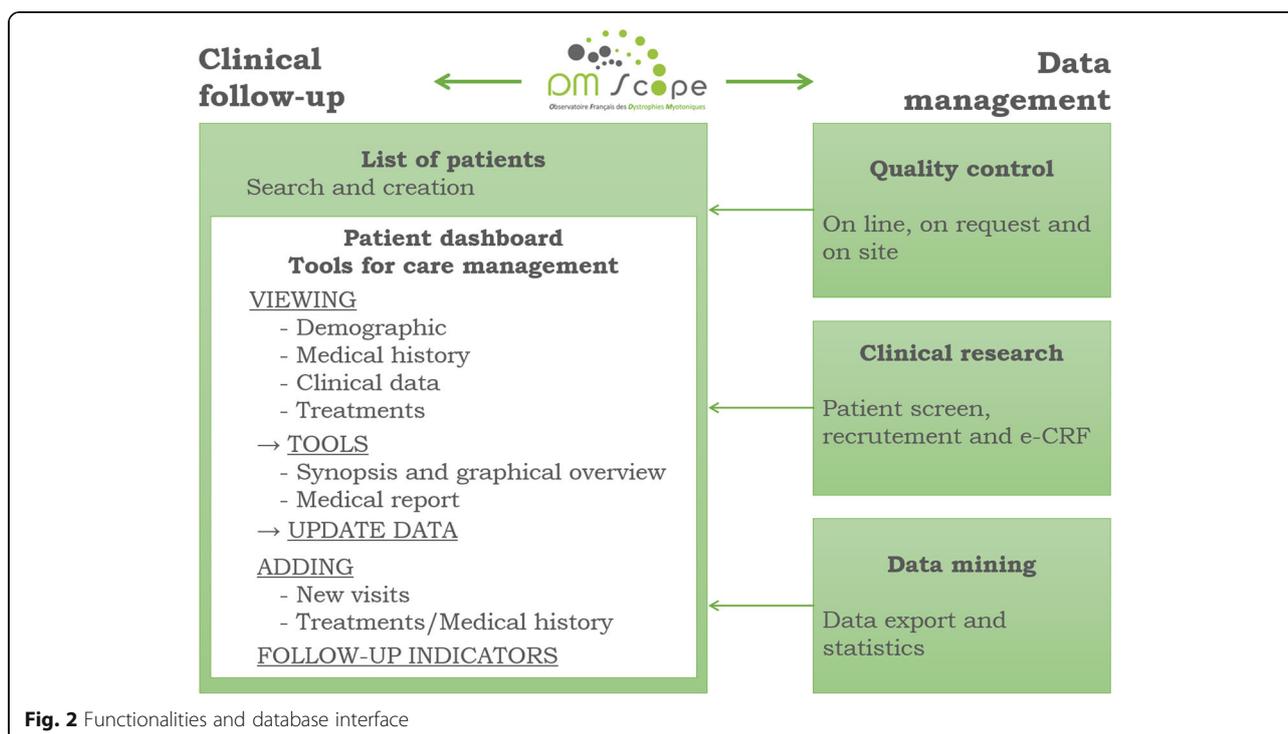
The DM-Scope system provides tools to optimize clinical evaluations (Fig. 2, left part). Home page for health-care practitioners includes a list of patients. Physicians or CRA can complete or create a new patient follow-up. Patient health is summarized in a dashboard that helps physicians to display a detailed overview of the collected longitudinal data, to edit synopses or medical reports, to visualize graphs following the severity of symptoms and refer to automatic index facilities. There is reciprocity between users and the coordinating centre to improve the data management system and enhance their intrinsic motivation.

##### Curator interface

In addition to displaying data in an organized manner, the curators have several tools to follow the network activity, to screen eligible patients for clinical studies and to identify patients with available biomaterials at AFM-Genethon Biobank. Supplementary functions allow summaries and graphic displays. Statistics and graphics are renewed at each DM-Scope update to report activity in each centre and to characterize the current French DM population.

##### Statistical analyses

Cross-sectional analysis was performed using R 3.5.0 software (the R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Descriptions are given in number and



percentage N (%) for qualitative variables, in mean and standard deviation (SD) for quantitative variables or in median and interquartile range [Q1; Q3] in the case of a non-gaussian distribution. Missing data from subjects who had incomplete follow-up data were imputed using the Last-Observation-Carried-Forward method. Geographical distribution was presented using the cartography package (version 2.1.2) [47, 48]. Information on the French territorial departments and regions was acquired from the French National Geographic Institute (GEOFLA® 2.1). Sociodemographic data of the French population was based on French National Institute of Statistics and Economic Studies [49]. Survival analysis was performed using Kaplan-Meier curves. Date of inclusion in the study is defined as the date of the first symptom. The end date is the date of death or last follow-up. Cox proportional hazards models stratified by centres with a gamma frailty term is used to assess random effects across the contributing centres [50, 51].

## Results

### DM-scope registry activity

#### A nationwide coverage

DM-Scope registry has a nationwide coverage (Fig. 3a). The distribution of DM patients is non-homogenous with a lower proportional representation of patients in the East of France since corresponding expert centres joined the registry more recently. The relative ratio of DM patients to the general population in each region of France was

uneven. Five regions showed the highest density of DM patients (Fig. 3b): such as Limousin, Pays de la Loire, Champagne-Ardennes, Bretagne and Aquitaine.

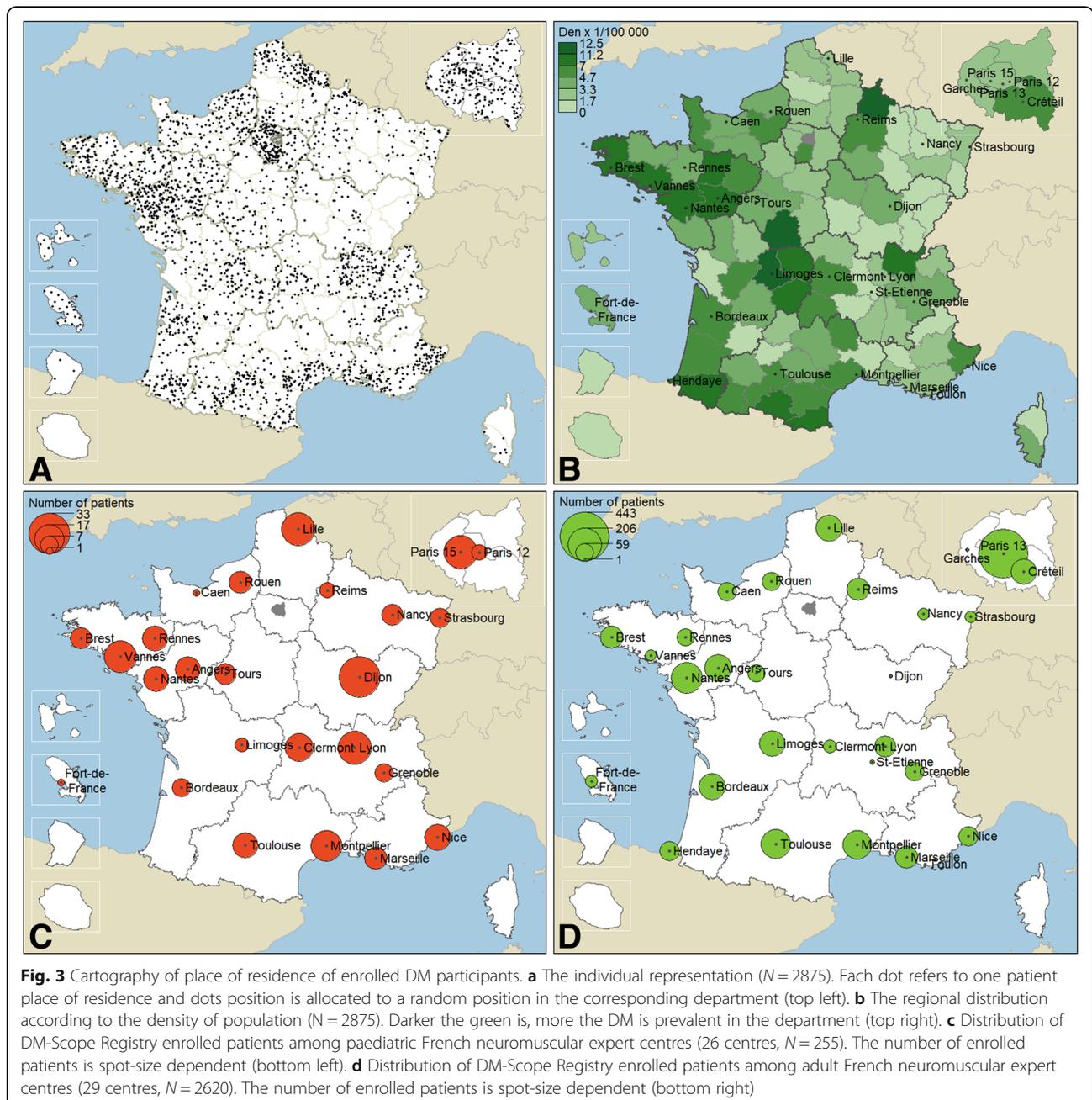
Standardized data from DM enrolled patients were collected by 55 French RD expert centres (26 childhood and 29 adult centres). Fourteen of the 26 paediatric centres enrolled respectively more than 10 DM1 childhood patients (Fig. 3c). Half of the DM1 paediatric cohort was included by the 7 biggest centres: Dijon, Lille, Lyon (Bron), Paris (Necker), Vannes, Montpellier and Clermont-Ferrand. Thirteen of the 29 adult centres have more than 80 patients (Fig. 3d). Half of the adult cohort is managed by the 7 biggest adult centres: Paris (Pitié-Salpêtrière), Nantes, Toulouse, Montpellier, Angers, Bordeaux and Lille.

#### Regular enrolment of DM patients and annual data update

The DM-scope registry has enrolled almost 3000 DM patients since 2008 (Fig. 4). Inclusion of the 2970 patients has been regular up to now (green line). The collected data have been annually updated since 2010. Between 2008 and 2018, more than half of the enrolled DM patients (53.3%) have been followed-up at least once, 30.9% at least twice, and 17.9% at least three times.

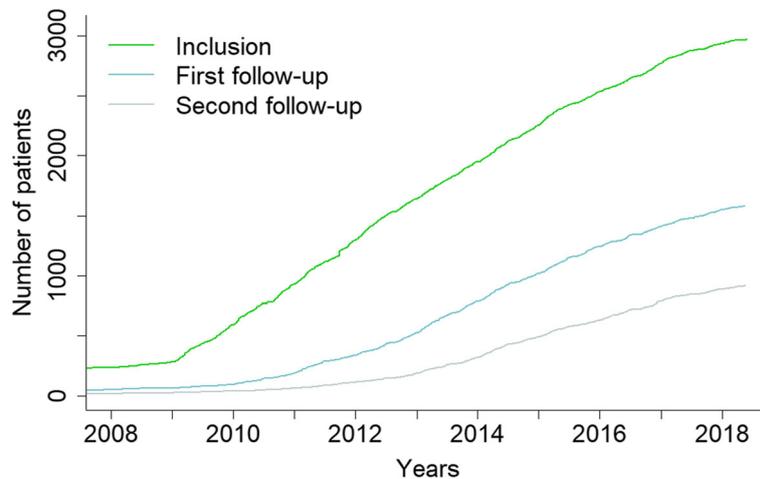
#### The DM-scope registry, a useful platform to promote DM research

DM-scope registry has facilitated the design, the recruitment of patients and the access to available biomaterials



in various type of research studies ( $n = 10$ ). Observational studies have led to refine the DM1 clinical classification [23], to identify gender as a modifying factor of the DM phenotype [52], altogether contributing to registry harmonization [53, 54] and to the definition of guidelines for medical care [55]. Other collaborative observational studies contributed to improve knowledge on myotonic stiffness in adults with DM1 [56], ophthalmologic defects [57], psycho-cognitive aspects [58] and DM1 paediatric forms [59]. DM-scope registry also contributed to basic research by the identification of a unique interrupted

genetic variant in two atypical DM1 pedigrees [60]. Finally, the DM-Scope registry was instrumental for the screening and recruitment of participants in interventional studies. One on-going study focuses on the impact of the early introduction of non-invasive ventilation [Clinical trial #NCT01225614]. A phase 2 pharmacological trial reported the benefit of metformin for locomotion [61]. In the European *Optimistic* clinical trial, the efficiency of the registry was evidenced by fast recruitment of 71 DM1 patients within a short timeframe (6 months) and a low screening failure rate [62, 63].



**Fig. 4** Cumulative number of participants in the DM-Scope Registry. The green line represents the number of included DM patients and the blue/grey line the number of first/second followed-up DM patients over time

#### DM-scope registry covers a well-characterized representative population

##### Demography (Table 1)

The DM-Scope registry includes 2828 DM1 patients (2506 adults and 322 children) and 142 DM2 adult patients. At the last visit, 62 DM1 children became adults

and 95 patients died (86 DM1 adults, 5 DM1 children and 4 DM2 patients).

In 2018, the registry counts 2876 living patients (2737 DM1 and 138 DM2). Demographic results revealed that women accounted for a slightly greater percentage of enrolled patients in both DM subtypes. The mean age of

**Table 1** Demographic characteristics, diagnosis and genetic of DM enrolled patients in DM-Scope registry

Variable	Level	DM1 (N = 2737)	DM2 (N = 138)	Total (N = 2875)
Demography				
Sex	Female	1453 (53.1%)	79 (57.2%)	1532 (53.3%)
Age at the last visit	mean (sd)	41.1 (16.0)	54.5 (14.2)	41.7 (16.1)
Adults	Age > 18 years	2482 (90.7%)	138 (100.0%)	2620 (91.1%)
Marital status	Single	1080 (47.3%)	34 (28.8%)	1114 (46.4%)
	<i>missing</i>	200 (8.1%)	20 (14.5%)	220 (8.4%)
Diagnosis and genetic				
Age of first symptoms	mean (sd)	23.5 (15.9)	38.1 (16.0)	24.2 (16.2)
	<i>missing</i>	490 (17.9%)	24 (17.4%)	514 (17.9%)
Age at clinical diagnosis, yrs	mean (sd)	32.5 (14.8)	48.3 (13.5)	33.4 (15.2)
	<i>missing</i>	519 (19.0%)	9 (6.5%)	528 (18.4%)
Age at molecular diagnosis, yrs	mean (sd)	33.4 (16.0)	50.6 (14.0)	34.3 (16.4)
	<i>missing</i>	532 (19.4%)	13 (9.4%)	545 (19.0%)
Delay between diagnosis, years	median [iqr]	8.6 [3.2, 17.2]	10.8 [4.4, 19.9]	8.9 [3.3, 17.4]
	<i>missing</i>	1230 (44.9%)	40 (29%)	1270 (44.2%)
Mutation size <sup>a</sup>	median [iqr]	550 [300, 900]	4000 [2750, 5000]	–
	<i>missing</i>	584 (21.3%)	71 (56.5%)	–
Transmission	Paternal	1100 (56.9%)	27 (39.7%)	1127 (56.4%)
	<i>missing</i>	805 (29.4%)	70 (50.7%)	875 (30.4%)

<sup>a</sup>CTG mutation for DM1 and CCTG mutation for DM2

Descriptions are given in number and percentage N (%) for qualitative variables; in mean and standard deviation (SD) or in median and interquartile range [Q1; Q3] for quantitative variables. Number of missing data is written in italic

patients at the last visit is 41.1 yrs. (16.0) in DM1 and 54.5 yrs. (14.2) in DM2. 47.3% of DM1 patients compared to 28.8% of DM2 patients live alone.

### Diagnosis and genetic characteristics

The clinical manifestations were the first causes of diagnosis in DM patients (47.5% for DM1 and 65.7% DM2). However, a substantial number of DM1 patients are diagnosed by familial genetic counselling (43.9% DM1 and 32.4% DM2). Only few patients, exclusively DM1, were identified after the occurrence of a child with a congenital form (7.2% DM1). Diagnoses were made on average at 32.5 yrs. (14.8) in DM1 and 48.3 yrs. (13.5) in DM2 for clinical diagnosis and on average at 33.4 yrs. (16.0) in DM1 and 50.6 yrs. (14.0) in DM2 for molecular diagnosis (Table 1). The delay between the first symptom and the molecular diagnosis is on average at 8.5 yrs. [3.0, 17.0] in DM1 and 10.8 yrs. [4.4, 19.9] in DM2.

Genetic tests were available in 77.4% of diagnosed patients. The median mutation size was 550 [300, 900] (min-max: 41–5000) CTG repeats in DM1 and 4000 [2750, 5000] (min-max: 185–23,100) CCTG repeats in DM2. In contrast with DM2, where the transmission is mainly maternal (60.3% of transmissions), DM1 is more often transmitted by the father (56.9% of transmissions).

### Clinical spectrum

The DM-Scope registry covers a large clinical spectrum as previously described [13]. On average, the first symptom generally appeared at the age of 23.5 (15.9) in DM1 and at the end of the third decade in DM2 (38.1 yrs. (16.0)). Disease onset occurred over a very large age range (min-max: 0–73 yrs. in both types). The French DM1 population included the five clinical forms classified on the basis of age at onset: congenital (onset < 1 month; 230 (9.0%)), infantile (onset between 1 month and 10 yrs.; 424 (16.5%)), juvenile (onset between 11 yrs. and 20 yrs.; 724 (28.2%)), adult (onset between 21 yrs. and 40 yrs.; 810 (31.6%)) and late form (onset after 40 yrs.; 376 (14.7%)).

### Education and employment (Table 2)

Only DM1 adult patients were still students (4.5% adult DM1, 0% adult DM2). The mean age at the end of education was similar in the two DM subtypes (18.8 yrs. (3.9) in DM1 and 18.9 yrs. (3.9) in DM2). DM1 patients were more frequently schooled in specialized educational conditions (14.6% adult DM1, 2.3% adult DM2). The proportion of DM2 patients having an educational level ISCED > 3 was higher than in DM1 (51.8% in DM2, 39.2% in adult DM1).

**Table 2** Educational and employment of DM enrolled patients in the DM-Scope registry

	Level	DM1		DM2 (N = 138)	All (N = 2875)
		Children (N = 255)	Adults (N = 2482)		
<b>Education</b>					
In education at the last visit	Yes	24 (9.6%)	97 (4.5%)	0 (0.0%)	121 (5.3%)
	<i>missing</i>	230 (90.2%)	336 (13.5%)	42 (30.4%)	608 (21.1%)
Age at education end, years	mean (sd)	–	18.8 (3.9)	18.9 (3.9)	18.8 (3.9)
	<i>missing</i>	255 (100%)	1819 (73.3%)	99 (71.7%)	2173 (75.6%)
Educational environment	Specialized	80 (40.4%)	284 (14.6%)	2 (2.3%)	366 (16.5%)
	<i>missing</i>	57 (22.4%)	543 (21.9%)	52 (37.7%)	652 (22.7%)
Final education on ISCED scale	level > 3	5 (3.4%)	729 (39.2%)	43 (51.8%)	777 (37.2%)
	<i>missing</i>	107 (42%)	622 (25.1%)	55 (39.9%)	784 (27.3%)
<b>Employment</b>					
In activity at the last visit	Yes	–	654 (27.6%)	27 (25.0%)	681 (27.5%)
	<i>missing</i>	–	111 (4.5%)	30 (21.7%)	141 (4.9%)
Time of activity	Part-time	–	201 (34.2%)	7 (28.0%)	208 (33.9%)
	<i>missing</i>	–	66 (2.7%)	2 (1.4%)	68 (2.4%)
Professional environment	Specialized	–	137 (27.6%)	1 (4.5%)	138 (26.6%)
	<i>missing</i>	–	158 (6.4%)	5 (3.6%)	163 (5.7%)
Reason for unemployment	Due to the disease	–	933 (70.8%)	24 (35.8%)	957 (69.1%)
	<i>missing</i>	–	399 (16.1%)	14 (10.1%)	413 (14.4%)

Descriptions are given in number and percentage N (%) for qualitative variables; in mean and standard deviation (SD) for quantitative variables. Number of missing data is written in italic

Only one third of DM adults were employed at time of last visit (27.6% in adult DM1, 25.0% in DM2). DM1 individuals had a part-time employment more frequently than those with DM2 (34.2% of DM1 adults, 28.0% of patients in DM2). Among DM1 active adults, 27.6% worked in a specialized professional environment, and only one among DM2 patient. Unemployment is mainly due to the disease (70.8% in DM1; 35.8% of DM2). All social-professional categories were represented in the two DM forms. More than one half of the DM active adults were employees or workmen (68.9% in DM1, 57.6% in DM2), 16.7% of DM patients worked in intermediate professions (16.7% in DM1, 18.2% in DM2) and few DM patients had positions with responsibilities, such as shopkeepers or company heads (4.4% in DM1, 6.1% in DM2). DM2 patients were more represented in executive and intellectual professions (9.9% in DM1, 18.2% in DM2).

#### Survival analysis with heterogeneity between centres

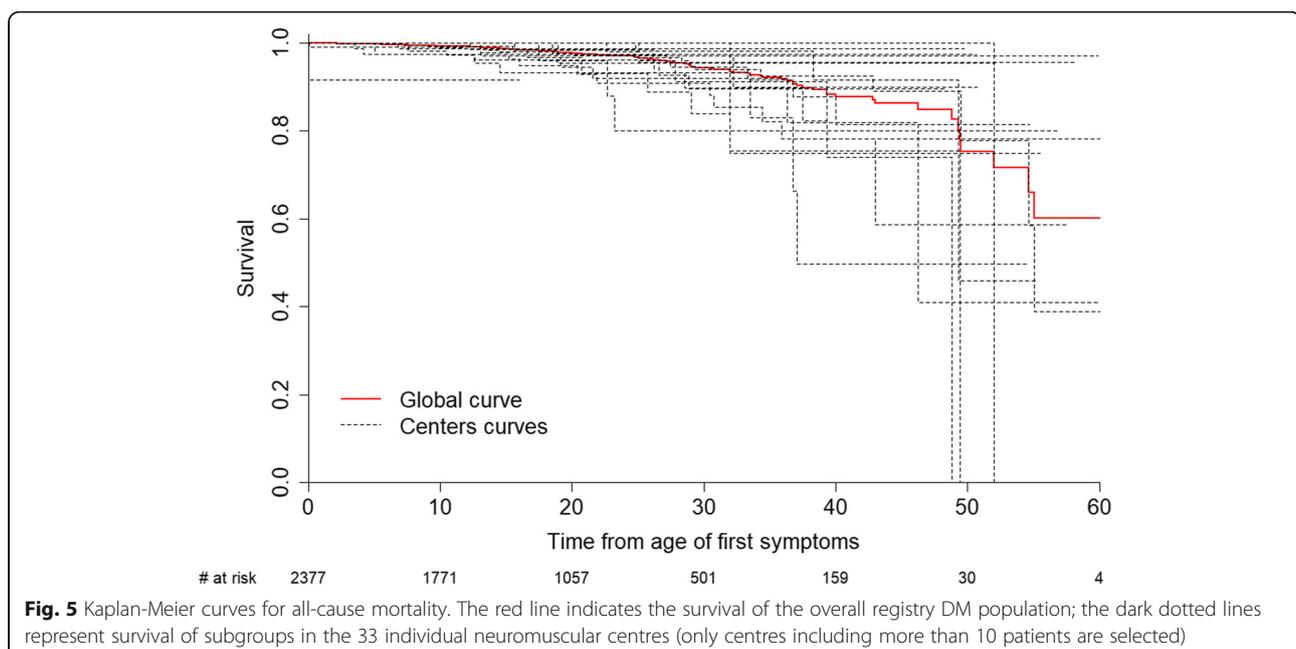
Survival analyses were performed on 1476 patients and 92 events. The Kaplan-Meier survival curve for the total cohort is illustrated in Fig. 5. Median follow-up is 17.4 [9.6; 28.0] years, the probability of survival at 30 years is 0.94.

Among the 55 centres, 33 centres did not report any death cases and 7 centres recorded more than 5 dead patients. Survival analysis is performed on 33 centres ( $\geq 10$  patients). Figure 5 shows the heterogeneity between the 20 centres which recorded death status and the variance of random effects is 0.22.

#### Discussion

This report describes the DM-Scope registry, an innovative concept that overcomes most of RD registries limitations. Indeed, health authorities pointed to main limitations of RD registries including underreporting of outcomes, missing data, and/or inadequate follow-up. Robustness of gathered data depends on the quality of data entry, the number of enrolled patients, the diversity of their demographic and disease characteristics, including age-annotated manifestations, and the retention of recruited patients [1–4].

DM-Scope registry overall model is based on (1) an innovative IT platform that provides tools for clinicians to facilitate the management of DM patients, and on (2) the network of neuromuscular expert centres established by the national RDs plan in France. The registry federates RD expert physicians, from 55 French neuromuscular expert centres, and promotes a longitudinal standardised data collection. To our knowledge, such platform is a unique example that helps to optimize medical care as well as facilitate research in RD. By enabling the input of multidisciplinary expert physicians and limiting the contribution of cognitively impaired DM patients, this registry ensures highest quality of data. While other DM registries have been established [64] the DM-Scope registry is the largest one with almost 3000 DM enrolled patients accounting for more than 20% of overall registered DM patients internationally [53]. Furthermore, the registry collects the whole range of demographic and phenotypic characteristics of this RD condition. Indeed, standardized data span from congenital patients at birth to late onset adult patients. In



addition, the platform includes three levels-quality insurance procedure.

The registry coverage is nationwide though some regions are under-represented. This is likely related to the activity of the neuromuscular expert centres and more recent partnered centres should homogenise the national distribution in the future. Studies to assess the DM prevalence are limited [13] and the exact prevalence in France is unknown. In addition, the DM disease is not listed for genetic screening in most countries. Therefore national coverage of our registry contributes to estimate the distribution of DM individuals and regional differences. Some differences were observed in the relative distribution of DM patients according to the general population density in some geographic areas suggesting that the prevalence of DM is uneven across France. For example, in the Basque region a high DM1 frequency was observed which is consistent with the report by López de Munain et al. [45]. To confirm such regional disparities in France, we plan to analyse complementary data from the national BAMARA registry [46]. It should be noted that DM-Scope and BAMARA registries are not designed for prevalence studies since they are not intended to collect the complete disease population.

Recently, we decided to record death status which allows (1) to estimate the severity of the disease; (2) to minimise bias in cross-sectional studies due to loss of follow-up due to death; (3) for patient screening and enrolment in clinical trials; (4) to assess various prognostic factors of death. Survival analyses in DM are scarce with no recent population cohort data existing. Our results showed an annual frequency of death consistent with previous reports [65]. In our case, the number of deceased patients is likely under-estimated since the vital status recording was more recently introduced leading to no record of death being reported by many centres. An accurate identification of death is limited since it is not part of annual clinical follow-up management. We expect to further improve the registry by identifying patients not seen (> 3 years) by clinician determination of the patient status: lost to follow-up vs death. In addition, complementary analyses from administrative national databases [66] will significantly improve survival estimations.

As part of the national RD plan, the DM-Scope registry will allow longitudinal comparison of medical practice between RD expert centres with the purpose of promoting a harmonization of DM medical care nationally as well as contributing to healthcare guidelines for DM.

The DM-Scope Registry covers the large clinical and genetic spectrum of DM patients [14, 16] with the representation of all social and professional conditions. The registry provides opportunities to characterize large DM cohorts of adults or children,

to clarify genotype-phenotype correlations, to study the social and professional consequences of DM as well as to compare the DM1 and DM2 genetic entities. While encompassing all disease organ and system involvement, the registry currently lacks items describing the cognitive impairment. Over the past few years, international workshops [67, 68] have focused on how to assess central nervous system involvement. Some time-consuming neuropsychological tests are currently discussed and require validation for future integration into registry dataset. Missing data are mainly related to optional items and seem randomly distributed.

The DM-Scope registry has drawbacks including (1) the lack of items related to the cognitive impairment, (2) the underreporting of deceased cases, and (3) missing data.

Our platform has already proven to be a key instrument for promoting clinical studies and generating data for medical care guidance in DM1. In fact, the registry substantially facilitated DM translational research by (1) refining the DM1 clinical classification; (2) accessing to available biomaterials for molecular basic research studies; (3) the design and the recruitment of patients in both observational and interventional studies; and (4) producing evidence-based material for care guidelines in adult and childhood DM populations. Future longitudinal analyses from the DM-Scope registry will be conducted to refine the clinical characteristics of the DM population.

The transferable strengths of the registry rely in the fact that it is a shareable and interoperable framework which promotes multicentre high quality data collection in a large population. In this way, the DM-Scope registry has recently evolved into an international consortium (named iDM-Scope) to harmonise the French and Quebec cohorts. Such data standardization allows the comparison of DM characteristics in two different populations. Data harmonization helps to improve translational research including natural history studies, biomarker identification and outcome measures and facilitates the recruitment of patients in upcoming transnational multicentre trials. It represents a first step to contribute to cross-border healthcare in DM. In addition, DM-scope concept can serve as a model to other RDs.

## Conclusion

The DM-scope registry overcomes some of the main challenges of RD registries. By facilitating the contribution of clinicians and creating a standardized data collection, our system provides robust data nationwide. The link between clinical features, genotype, available biomaterial and trial datasets, creates this platform a powerful

device for the harmonization of international DM network activities and for the design of multicentre studies. The DM-Scope registry has been proven effective for various translational research studies and also in clinical trials. Finally, the DM-scope concept can serve as a generalizable model to other countries and to other rare diseases.

#### Abbreviations

AFM: "Association Française contre les myopathies"; AP-HP: "Assistance Publique des Hôpitaux de Paris"; BAMARA: National Rare disease Public Health general Registry; CCTG: Cytosine, Cytosine, Thymine, Guanosine; CCTIRS: "Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche"; CDS: Core Data Set; CNIL: "Commission nationale de l'informatique et des libertés"; CRA: Clinical Research Assistant; CTG: Cytosine, Thymine, Guanosine; DM: Myotonic Dystrophy; DM1: Myotonic Dystrophy type I; DM2: Myotonic Dystrophy type II; EPIRARE: European Platform for Rare Disease Registries Project; EU GDPR: European Union's General Data Protection Regulation; ISCED: International Standard Classification of Education; IT: Information Technology; RD: Rare diseases; RDR: Rare disease Registries; SD: Standard deviation

#### Acknowledgments

We would like to thank all of the patients and staff members that participated in collecting data at clinical sites, particularly: Sylvie Brimont, Margaret Bruey, Sylvie Estrade, Katia Gillo, Maryse, Maclet-bourrienne, Bénédicte Pontier, Magalie Pointud, Pascale Poitou, Candice Rudelle and Aurore Siffert. We would like also to thank Hélène Moussu, Catherine Eng, Caroline Stalens, Melinda Gyenge and Simone Birnbaum who reviewed the manuscript. We are grateful to the AFM-Téléthon for its financial support. The French myotonic dystrophy clinical research network of Filnemus is composed of (The group has to be searchable through their individual PubMed records): ARNE BES Marie Christine (Neurologie, Pôle neurosciences, Hôpital Pierre-Paul Riquet, Toulouse, France), ATTARIAN Shahram (Service de Neurologie Hôpital de La Timone 1, Marseille, France) AUBE-NATHIER Anne-Catherine (Consultation multidisciplinaire maladies neuromusculaires pour adultes Département de neurologie, CHU d'Angers, France), AUDIC Frédéric (Service de neurologie pédiatrique, pneumologie pédiatrique et médecine infantile, Hôpital de La Timone, Marseille, France), BACH Nathalie (Service de pédiatrie médicale, pôle Femme Enfant, CHU, Caen, France), BARNERIAS Christine (Consultation myologie, Cliniques des maladies du développement, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France), BEDAT-MILLET Anne-Laure (Service de neurologie, CHU Nicolle, ROUEN Cedex, France), BEHIN Anthony (Institut de myologie, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France), BELLANCE Remi (Centre hospitalier universitaire Fort de France), BENYAOU Rabah (Institut de myologie, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France), BOMBARD Véronique (Service de médecine physique et de réadaptation, Hôpital Sébastopol, Reims, France), BOUHOUR Françoise (Centre SLA-service d'électroneuromyographie et pathologies neuromusculaires, hôpital Pierre Wertheimer, CHU de Lyon, BRON, France), BOUTTE Célia (Pôle de psychiatrie et neurologie, CHU de Grenoble site Nord-Hôpital Albert Michallon, Grenoble, France), BOYER François (Service de médecine physique et de réadaptation, Hôpital Sébastopol, Reims), CANCES Claude (Service de pédiatrie - Neurologie et infectiologie, Pôle enfants, Hôpital des enfants, CHU Purpan, Toulouse, France), CHABROL Brigitte (Service de neurologie pédiatrique, pneumologie pédiatrique et médecine infantile, Hôpital de La Timone, Marseille, France), CHANSON Jean-Baptiste (Hôpital de jour - Neurologie -Pôle tête-cou / CETD, Hôpital de Hautepierre, Strasbourg, France), CHAPON Françoise (Laboratoire d'Anatomie Pathologie - Neuropathologie CHU Hôpital Côte de Nacre, Caen, France), CHASSERIAU Raphaële (Laboratoire d'explorations fonctionnelles CHU de Nantes, France), CINTAS Pascal (Neurologie, Pôle neurosciences, Hôpital Pierre-Paul Riquet, Toulouse, France), COBO Ana-Maria (Hôpital Marin, Hendaye, France), COLOMBERT Vanessa (Centre hospitalier Bretagne Atlantique, Vannes, France), CRUZ Marie-Carmen (Neurologie, Pôle neurosciences, Hôpital Pierre-Paul Riquet, Toulouse, France), CUISSET Jean-Marie (Service de neuropédiatrie, Hôpital Roger-Salengro, Lille, France), DESCHAMPS Romain (Centre hospitalier universitaire, unité de neuromyologie, Fort de France cedex), DESGUERRE Isabelle (Consultation myologie, Cliniques des maladies du développement, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France),

DURIGNEUX Julien (Pôle mère-enfant, neuropédiatrie et neurochirurgie de l'enfant, CHU d'Angers, France), DUVAL Fanny (Service de neurologie- Hôpital Pellegrin, Bordeaux, France), ESPIL Caroline (Service de pédiatrie médicale, Hôpital Pellegrin, Bordeaux, France), FAFIN Catherine (Hôpitaux pédiatriques de Nice CHU-Lenval, Nice, France), FEASSON Léonard (Consultation Médecine physique et réadaptation enfant, Hôpital Bellevue, Saint-Etienne, France), FRADIN Mélanie (Pôle de pédiatrie médico-chirurgicale et génétique clinique CHU de Rennes - Hôpital Sud, Rennes, France), FURBY Alain (Consultation Médecine physique et réadaptation enfant, Hôpital Bellevue Saint-Etienne, France), GOLDENBERG Alice (Unité de Génétique Clinique, CHU Nicolle, Rouen, France), GROTTO Sarah (Unité de Génétique Clinique, CHU Nicolle, Rouen, France), GHORAB Karima (Service de neurologie C H U Dupuytren 2, Limoges, France), GUYANT-MARECHAL Lucie (Unité de Génétique Clinique, CHU Nicolle, Rouen, France), HERON Delphine (Institut de myologie, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France), ISAPOF Arnaud (Service de neuropédiatrie et pathologie du développement, Hôpital Trousseau, Paris, France), JACQUIN-PIQUES Agnes (Service de neurophysiologie enfants et adultes, Hôpital F. Miterrand, Dijon, France), JOURNAL Hubert (CHBA Centre hospitalier Bretagne Atlantique, Vannes, France), LAFORÉ Pascal (Institut de myologie, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France), LAGRUE Emmanuelle (Service de neuropédiatrie et handicaps, CHRU Clocheville, Tours, France), LAROCHE-RAYNAUD Cécile (Hôpital de la mère et de l'enfant, Dominique Larrey, Limoges, France), LAUGEL Vincent (Service de pédiatrie médico-chirurgicale, Hôpital de Haute-pierre, Strasbourg, France), LEBEAU Françoise (Service de neurologie CHU Dupuytren 2, Limoges, France), MAGOT Armelle (Laboratoire d'explorations fonctionnelles, Hôtel Dieu 1, Nantes, France), MANEL Véronique (Exploration fonctionnelle neuropédiatrique, Hôpital Femme Mère enfant, Bron, France), MAYER Michèle (Service de neuropédiatrie et pathologie du développement, Hôpital Trousseau, Paris, France), MERCIER Sandra (Laboratoire d'explorations fonctionnelles, Hôtel Dieu 1, Nantes, France), MENARD Dominique (Consultation neuromusculaire, CHU Hôpital Pontchaillou 2, Rennes, France), MICHAUD Maud (Service de neurologie, hôpital central, Nancy, Paris), MINOT Marie-Christine (Consultation neuromusculaire, CHU Hôpital Pontchaillou 2, Rennes, France), MORALES Raul-Juntas (Pôle neuroscience tête et cou - Hôpital Gui de Chauliac Montpellier, France), NADAJ-PAKLEZA Aleksandra (Consultation multidisciplinaire maladies neuromusculaires pour adultes Département de neurologie, Hôpital Larrey, Angers, France), NOURY Jean-Baptiste (Service de neurologie. Hôpital d'instruction des armées Clermont-Tonnerre, Brest, France), PASQUIER Laurent (Génétique médicale CHU Hôpital Sud, Rennes, France), PELLIEUX Sybille (Service de médecine physique et réadaptation, Hôpital Trousseau Tours, France), PEREON Yann (Laboratoire d'explorations fonctionnelles, Hôtel Dieu Nantes, France), PERRIER Julie (Laboratoire d'explorations fonctionnelles, Hôtel Dieu Nantes, France), PEUDENIER Sylviane (Département de pédiatrie et département de génétique médicale, Hôpital Morvan, Brest, France), PREUDHOMME Marguerite (Service de médecine et de réadaptation, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille2, Lille, France), POUGET Jean (Service de Neurologie Hôpital de La Timone 1, Marseille, France), QUIJANO-ROY Susana (Service de Neurologie et réanimation pédiatriques CHU Paris IdF Ouest - Hôpital Raymond Poincaré, Garches, France), RAGOT-MANDRY Sylvie (Service d'explorations fonctionnelles pédiatriques, Hôpital de Brabois, Vandœuvre-Lès-Nancy, France), RICHELME Christian (Service de pédiatrie et de neuropédiatrie, Hôpital l'Archet 2, Pôle Femme Mère Enfant, Nice, France), RIVIER François (Département de neuropédiatrie, Hôpital Gui de Chauliac, Montpellier, France), SABOURAUD Pascal (Service de pédiatrie A - Unité de neurologie pédiatrique. American Memorial Hospital, Reims, France), SACCONI Sabrina (Système Nerveux Périphérique, Muscle et SLA. Pôle Neurosciences. Hôpital Pasteur 2, Nice, France), SALORT-CAMPANA Emmanuelle (Centre de Référence Maladies Neuromusculaires et SLA Hôpital de la Timone, Marseille Cedex 20, France), SARRET Catherine (Pôle de pédiatrie, Hôpital d'Estaing, Clermont-Ferrand, France), SCHAEFFER Stéphane (Laboratoire d'Anatomie Pathologie - Neuropathologie CHU Hôpital Côte de Nacre, Caen, France), SOLE Guilhem (Service de neurologie- Hôpital Pellegrin, Bordeaux, France), STOJKOVIC Tanya (Institut de myologie, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France), TAITHE Frédéric (Service de neurologie, CHU, Clermont-Ferrand, France), TESTARD Hervé (Pôle de Psychiatrie, Neurologie et Rééducation Neurologique, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France), TIFFEREAU Vincent (Service de médecine et de réadaptation, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille2, Lille, France), URTIZBEREA Andoni (Hôpital Marin, Hendaye, France), VANHULLE Catherine (Service de neurologie pédiatrique. Pavillon Femme, mère et enfant. Hôpital Charles Nicolle, Rouen, France), VIAL Christophe (Centre SLA-service d'électroneuromyographie et pathologies neuromusculaires, hôpital Pierre Wertheimer, CHU de Lyon, BRON, France),

WALTHER-LOUVIER Ulrike (Département de neuropédiatrie, Hôpital Gui de Chauliac, Montpellier, France), ZAGNOLI Fabien (Service de neurologie. Hôpital d'instruction des armées Clermont-Tonnerre, Brest. France).

#### Funding

All phases of this study were supported by AFM-Téléthon fondation.

#### Availability of data and materials

The datasets generated and analysed during the current study are not publicly available due the co-ownership between AFM-Téléthon and "Assistance Publique Hôpitaux de Paris" (AP-HP) and the legal statement. Researchers willing to access generated anonymised data are requested to contact the corresponding author and to sign a data access agreement. Request for access will be reviewed by the DM-scope registry scientific committee.

#### Authors' contributions

Wrote the first draft of the manuscript: MDA, CD. Contributed to the writing of the manuscript: SK, GB. Performed statistical analyses: MDA. Conceived and designed DM-Scope database: GB, CD, MDA, DH, JP, CG, JM, BE. Collected and monitored DM-Scope data: CD, the Filnemus Myotonic Dystrophy Study Group. All authors read and approved the final manuscript.

#### Ethics approval and consent to participate

The DM-Scope registry received the approval of the Advisory Committee on Information Processing in Material Research in the Field of Health (CCTIRS) and the National Commission for Computing and Liberties (CNIL).

#### Consent for publication

The adult patient received an information letter and granted their verbal informed consent. The legal guardians and the child received an information letter and the legal guardians signed a written informed consent.

#### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

#### Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

#### Author details

<sup>1</sup>Neuromuscular Reference Center, AP-HP, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France. <sup>2</sup>INSERM U1138, Centre de Recherche des Cordeliers, Sorbonne University, Paris Descartes University, Paris, France. <sup>3</sup>Human Genetics, CHUQ/CHUL, Québec, Canada. <sup>4</sup>Groupe de recherche interdisciplinaire sur les maladies neuromusculaires (GRIMN), CIUSSS du Saguenay-Lac-St-Jean, Québec, Canada. <sup>5</sup>Centre de recherche Charles-Le-Moyne-Saguenay-Lac-St-Jean sur les innovations en santé (CR-CSIS), Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Québec, Canada. <sup>6</sup>Unit of Epidemiology and Clinical Research, AP-HP, Georges-Pompidou Hospital, Paris, France. <sup>7</sup>University Institute of Clinical Research, CHU, Montpellier, France. <sup>8</sup>INSERM, Research Center in Myology, Sorbonne University, Paris, France.

Received: 25 January 2019 Accepted: 6 May 2019

Published online: 03 June 2019

#### References

- Aymé S, Rodwell C. The European Union Committee of Experts on Rare Diseases: three productive years at the service of the rare disease community. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9(1):30. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-30>.
- Council recommendation on an action in the field of rare diseases. 2009. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:EN:PDF>
- European Union Committee of experts on Rare Diseases Recommendations on quality criteria for centers of expertise for rare diseases in Member states. 2011 [http://eucerd.eu/?post\\_type=document&p=1224](http://eucerd.eu/?post_type=document&p=1224)
- European Union Committee of Experts on Rare diseases: European Union Committee of Experts on rare diseases: recommendations on European reference Networks for rare diseases. 2013 [http://www.eucerd.eu/?post\\_type=document&p=2207](http://www.eucerd.eu/?post_type=document&p=2207)
- Dawkins HJS, Draghia-Akli R, Lasko P, Lau LPL, Jonker AH, Cuttillo CM, Rath A, Boycott KM, Baynam G, Lochmüller H, Kaufmann P, Le Cam Y, Hivert V, Austin CP; international rare diseases research consortium (IRDIRC). Progress in rare diseases research 2010-2016: an IRDiRC perspective. *Clin Transl Sci*. 2018;11(1):11–20. <https://doi.org/10.1111/cts.12501> Epub 2017 Oct 23. Review.
- Taruscio D, Gainotti S, Mollo E, Vittozzi L, Bianchi F, et al. The current situation and needs of rare disease registries in Europe. *Public Health Genomics*. 2013;16(6):288–98.
- Taruscio D, Vittozzi L, Choquet R, Heimdal K, Iskrov G, et al. National registries of rare diseases in Europe: an overview of the current situation and experiences. *Public Health Genomics*. 2015;18(1):20–5.
- Santoro M, Coi A, Lipucci Di Paola M, Bianucci AM, Gainotti S, et al. Rare disease registries classification and characterization: a data mining approach. *Public Health Genomics*. 2015;18(2):113–22.
- Coi A, Santoro M, Villaverde-Hueso A, Lipucci Di Paola M, Gainotti S, et al. The quality of rare disease registries: evaluation and characterization. *Public Health Genomics*. 2016;19(2):108–15.
- Kodra Y, Weinbach J, Posada-de-la-Paz M, Coi A, Lemonnier SL, van Enckevort D, Roos M, Jacobsen A, Cornet R, Ahmed SF, Bros-Facer V, Popa V, Van Meel M, Renault D, von Gizycki R, Santoro M, Landais P, Torrieri P, Carta C, Mascalzoni D, Gainotti S, Lopez E, Ambrosini A, Müller H, Reis R, Bianchi F, Rubinstein YR, Lochmüller H, Taruscio D. Recommendations for improving the quality of rare disease registries. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(8).
- Taruscio D, Mollo E, Gainotti S, de la Paz Posada M, Bianchi F, et al. The EPIRARE proposal of a set of indicators and common data elements for the European platform for rare disease registration. *Arch Public Health*. 2014;72(1):35.
- EUCERD Core recommendations on rare disease patient registration and data collection. 2015. [http://www.eucerd.eu/?page\\_id=13](http://www.eucerd.eu/?page_id=13)
- Prevalence and incidence of rare diseases. Bibliographic data. 2016. [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf)
- Harper P. Myotonic dystrophy, 3rd edition-major problems in neurology. In: *Medicine*; 2001.
- Suominen T, Bachinski LL, Auvinen S, Hackman P, Baggerly KA, Angelini C, Peltonen L, Krahe R, Udd B. Population frequency of myotonic dystrophy: higher than expected frequency of myotonic dystrophy type 2 (DM2) mutation in Finland. *Eur J Hum Genet*. 2011;19(7):776–82.
- Day JW, Ricker K, Jacobsen JF, Rasmussen LJ, Dick KA, Kress W, Schneider C, Koch MC, Beilman GJ, Harrison AR, Dalton JC, Ranum LP. Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum. *Neurology*. 2003;60(4):657–64.
- Aslanidis C, Jansen G, Amemiya C, Shutler G, Mahadevan M, et al. Cloning of the essential myotonic dystrophy region and mapping of the putative defect. *Nature*. 1992;355(6360):548–51.
- Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, Buckler AJ, Church D, 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*. 1992;68(4):799–808.
- Fu YH, Pizzuti A, Fenwick RG Jr, King J, Rajnarayan S, et al. An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy. *Science*. 1992;255(5049):1256–8.
- Mahadevan M, Tsilfidis C, Sabourin L, Shutler G, Amemiya C, et al. Myotonic dystrophy mutation: an unstable CTG repeat in the 3' untranslated region of the gene. *Science*. 1992;255(5049):1253–5.
- Ranum LP, Rasmussen PF, Benzow KA, Koob MD, Day JW. Genetic mapping of a second myotonic dystrophy locus. *Nat Genet*. 1998;19(2):196–8.
- Liquori CL, Ricker K, Moseley ML, Jacobsen JF, Kress W, Naylor SL, Day JW, Ranum LP. Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science*. 2001;293(5531):864–7.
- De Antonio M, Dogan C, Hamroun D, Mati M, Zerrouki S, Eymard B, Katsahian S, Bassez G. French Myotonic Dystrophy Clinical Network. Unravelling the myotonic dystrophy type 1 clinical spectrum: A systematic registry-based study with implications for disease classification. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(10):572–80 Review.
- Miller JW, Urbinati CR, Teng-Umnay P, Stenberg MG, Byrne BJ, Thornton CA, Swanson MS. Recruitment of human muscleblind proteins to (CUG)(n) expansions associated with myotonic dystrophy. *EMBO J*. 2000;19(17):4439–48.

25. Wheeler TM, Thornton CA. Myotonic dystrophy: RNA-mediated muscle disease. *Curr Opin Neurol*. 2007;20(5):572–6 Review.
26. Cho DH, Tapscott SJ. Myotonic dystrophy: emerging mechanisms for DM1 and DM2. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1772(2):195–204 Review.
27. Novelli G, Gennarelli M, Menegazzo E, Mostacciolo ML, Pizzuti A, et al. (CTG) n triplet mutation and phenotype manifestations in myotonic dystrophy patients. *Biochem Med Metab Biol*. 1993;50(1):85–92.
28. Eguchi I, Koike R, Onodera O, Tanaka K, Kondo H, et al. Correlation between degrees of the CTG repeat expansion and clinical features of myotonic dystrophy. *Rinsho Shinkeigaku*. 1994;34(2):118–23.
29. Jaspert A, Fahsold R, Grehl H, Claus D. Myotonic dystrophy: correlation of clinical symptoms with the size of the CTG trinucleotide repeat. *J Neurol*. 1995;242(2):99–104.
30. Gennarelli M, Novelli G, Andreasi Bassi F, Martorell L, Cornet M, et al. Prediction of myotonic dystrophy clinical severity based on the number of intragenic [CTG] n trinucleotide repeats. *Am J Med Genet*. 1996;65(4):342–7.
31. Martorell L, Johnson K, Boucher CA, Baiget M, et al. Somatic instability of the myotonic dystrophy (CTG) n repeat during human fetal development. *Hum Mol Genet*. 1997;6(6):877–80.
32. Utsugisawa K, Yamagata M, Nagane Y, Tohgi H, et al. Effects of CTG repeat expansion on quantitative muscle histopathology in myotonic dystrophy. *Nihon Rinsho*. 1997;55(12):3214–8.
33. Gharehbaghi-Schnell EB, Finsterer J, Korschinec I, Mamoli B, Binder BR. Genotype-phenotype correlation in myotonic dystrophy. *Clin Genet*. 1998; 53(1):20–6.
34. Marchini C, Lonigro R, Verriello L, Pellizzari L, Bergonzi P, et al. Correlations between individual clinical manifestations and CTG repeat amplification in myotonic dystrophy. *Clin Genet*. 2000;57(1):74–82.
35. Garcia-Gomez T, Maestre J, Garrido ML, Vilches R, Fernandez MD, et al. Genotype-phenotype correlation in myotonic dystrophy and prediction of clinical seriousness. *Rev Neurol*. 1999;29(6):499–502.
36. Morales F, Couto JM, Higham CF, Hogg G, Cuenca P, et al. Somatic instability of the expanded CTG triplet repeat in myotonic dystrophy type 1 is a heritable quantitative trait and modifier of disease severity. *Hum Mol Genet*. 2012;21(16):3558–67.
37. Paulson H. Repeat expansion diseases. *Handb Clin Neurol*. 2018;147:105–23. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63233-3.00009-9> Review.
38. Echenne B, Bassez G. Congenital and infantile myotonic dystrophy. *Handb Clin Neurol*. 2013;113:1387–93.
39. Yum K, Wang ET, Kalsotra A. Myotonic dystrophy: disease repeat range, penetrance, age of onset, and relationship between repeat size and phenotypes. *Curr Opin Genet Dev*. 2017;44:30–7. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2017.01.007> Epub 2017 Feb 14. Review.
40. Myotonic dystrophies. An update on clinical aspects, genetic, pathology, and molecular pathomechanisms. Meola G, Cardani R *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852(4):594–606. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2014.05.019> Epub 2014 May 29. Review.
41. De Die-Smulders CE, Höweler CJ, Thijs C, Mirandolle JF, Anten HB, Smeets HJ, Chandler KE, Geraedts JP. (1998) age and causes of death in adult-onset myotonic dystrophy. *Brain*. 1998;121(Pt 8):1557–63.
42. Echenne B, Rideau A, Roubertie A, Sébire G, Rivier F, Lemieux B. Myotonic dystrophy type I in childhood long-term evolution in patients surviving the neonatal period. *Eur J Paediatr Neurol*. 2008;12(3):210–23.
43. 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*. 1999;52(8): 1658–62.
44. French National plan on rare diseases. Orphanet. 2006. [http://www.orpha.net/actor/EuropaNews/2006/doc/French\\_National\\_Plan.pdf](http://www.orpha.net/actor/EuropaNews/2006/doc/French_National_Plan.pdf)
45. López de Munain A, Blanco A, Emparanza JJ, Poza JJ, Martí Massó JF, Cobo A, Martorell L, Baiget M, MartínezLage JM. Prevalence of myotonic dystrophy in Guipúzcoa (Basque Country, Spain). *Neurology*. 1993;43(8): 1573–6.
46. Landais P, Messiaen C, Rath A, Le Mignot L, Dufour E, Ben Said M, Jais JP, Toubiana L, Baujat G, Bourdon-Lanoy E, Gérard-Blanluet M, Bodemer C, Salomon R, Aymé S, Le Merrer M. Verloes a; CEMARA task force. CEMARA an information system for rare diseases. *Stud Health Technol Inform*. 2010; 160(Pt 1):481–5.
47. Giraud T, Lambert N. Cartography: create and integrate maps in your R workflow. *JOSS*. 2016;1(4). <https://doi.org/10.21105/joss.00054>.
48. Bivand RS, Pebesma E, Gomez-Rubio V. Applied spatial data analysis with R; 2013.
49. Distribution of French population. INSEE: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2119468?sommaire=2119504#top>.
50. Therneau T, Grambsch P, Modeling Survival Data: Extending the Cox Model. Springer-Verlag, 2000.
51. Therneau TM, Grambsch PM, Pankratz VS. Penalized survival models and frailty. *J Comput Graph Stat*. 2003;12:156–75.
52. Dogan C, De Antonio M, Hamroun D, Varet H, Fabbro M, Rougier F, Amarof K, Arne Bes MC, Bedat-Millet AL, Behin A, Bellance R, Bouhour F, Boutte C, Boyer F, Campana-Salort E, Chapon F, Cintas P, Desnuelle C, Deschamps R, Drouin-Garraud V, Ferrer X, Gervais-Bernard H, Ghorab K, Laforet P, Magot A, Magy L, Menard D, Minot MC, Nadaj-Pakleza A, Pellioux S, Pereon Y, Pseudhomme M, Pouget J, Sacconi S, Sole G, Stojkovich T, Tiffreau V, Urtizberea A, Vial C, Zagnoli F, Caranhac G, Bourlier C, Riviere G, Geille A, Gherardi RK, Eymard B, Puymirat J, Katsahian S, Bassez G. 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).
53. Wood L, Bassez G, Bleyenheuft C, Campbell C, Cossette L, Jimenez-Moreno AC, Dai Y, Dawkins H, JAD M, Dogan C, El Sherif R, Fossati B, Graham C, Hilbert J, Kasteva K, Kimura E, Korngut L, Kostera-Pruszczyk A, Lindberg C, Lindvall B, Luebke E, Lusakowska A, Mazanc R, Meola G, Orlando L, Takahashi MP, Peric S, Puymirat J, Rakocevic-Stojanovic V, Rodrigues M, Roxburgh R, Schoser B, Segovia S, Shatillo A, Thiele S, Tournev I, van Engelen B, Vohanka S, Lochmüller H. Eight years after an international workshop on myotonic dystrophy patient registries: case study of a global collaboration for a rare disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):155.
54. Wood L, Bassez G, van Engelen B, Lochmüller H, Schoser B. 222nd ENMC workshop participants. 222nd ENMC international workshop: myotonic dystrophy, developing a European consortium for care and therapy, Naarden, the Netherlands, 1-2 July 2016. *Neuromuscul Disord*. 2018;28(5): 463–9.
55. Ashizawa T, Gagnon C, Groh WJ, Gutmann L, Johnson NE, Meola G, Moxley R 3rd, Pandya S, Rogers MT, Simpson E, Angeard N, Bassez G, Berggren KN, Bhakta D, Bozzali M, Broderick A, Byrne JLB, Campbell C, Cup E, Day JW, De Mattia E, Duboc D, Duong T, Eichinger K, Ekstrom AB, van Engelen B, Esparis B, Eymard B, Ferschl M, Gadalla SM, Gallais B, Goodglick T, Heatwole C, Hilbert J, Holland V, Kierkegaard M, Koopman WJ, Lane K, Maas D, Mankodi A, Mathews KD, Monckton DG, Moser D, Nazarian S, Nguyen L, Nopoulos P, Petty R, Phetteplace J, Puymirat J, Raman S, Richer L, Roma E, Sampson J, Sansone V, Schoser B, Sterling L, Statland J, Subramony SH, Tian C, Trujillo C, Tomaselli G, Turner C, Venance S, Verma A, White M, Winblad S. Consensus-based care recommendations for adults with myotonic dystrophy type 1. *Neurol Clin Pract*. 2018.
56. Hogrel JY, Ollivier G, Ledoux I, Hébert LJ, Eymard B, Puymirat J, Bassez G. Relationships between grip strength, myotonia, and CTG expansion in myotonic dystrophy type 1. *Ann Clin Transl Neurol*. 2017;4(12):921–5.
57. Brignol TN, Leveziel N, Dogan C, Moussu-Haudebourg H, Bassez G. Retinal involvement in type 1 myotonic dystrophy: literature review and presentation of a project based on the DM-scope. *J Fr Ophtalmol*. 2018; 41(9):e445–6.
58. Michon CC, Miljkovic R, Cyrlunik B. Non-verbal communication in patients with DM1 and FSHD. *Med Sci (Paris)*. 2018;34(Hors série n°2):9–12.
59. Lagrue E, Dogan C, De Antonio M, Audic F, Bach N, Barnérias C, Bellance R, Cances C, Chabrol B, Cuisset JM, Desguerre I, Durigneux J, Espil C, Fradin M, Héron D, Isapof A, Jacquin-Piques A, Journel H, Laroche C, Laugel V, Magot A, Manel V, Mayer M, Péréon Y, Perrier J, Peudénier S, Quijano-Roy S, Ragot-Mandry S, Richelme C, Rivier F, Sabouraud P, Sarret C, Testard H, Vanhulle C, Walther-Louvier U, Gherardi R, Hamroun D, and Bassez G. A large multicenter study of pediatric myotonic dystrophy type 1 for evidence-based management. [IN PRESS].
60. Tomé S, Dandelot E, Dogan C, Bertrand A, Geneviève D, Péréon Y, DM contraction study group, Simon M, Bonnefont JP, Bassez G, Gourdon G. Unusual association of a unique CAG interruption in 5' of DM1 CTG repeats with intergenerational contractions and low somatic mosaicism. *Hum Mutat*. 2018;39(7):970–82.
61. Bassez G, Audureau E, Hogrel JY, Arrouas R, Baghdoyan S, Bhugaloo H, Gourlay-Chu ML, Le Corvoisier P, Peschanski M. Improved mobility with metformin in patients with myotonic dystrophy type 1: a randomized controlled trial. *Brain*. 2018;141(10):2855–65.
62. Van Engelen B, OPTIMISTIC Consortium. Cognitive behaviour therapy plus aerobic exercise training to increase activity in patients with myotonic

- dystrophy type 1 (DM1) compared to usual care (OPTIMISTIC): study protocol for randomised controlled trial. *Trials*. 2015;16:224.
63. Okkersen K, Jimenez-Moreno C, Wenninger S, Daidj F, Glennon J, Cumming S, Littleford R, Monckton DG, Lochmüller H, Catt M, Faber CG, Hapca A, Donnan PT, Gorman G, Bassez G, Schoser B, Knoop H, Treweek S, Van Engelen BGM, OPTIMISTIC consortium. Cognitive behavioural therapy with optional graded exercise therapy in patients with severe fatigue with myotonic dystrophy type 1: a multicentre, single-blind, randomised trial. *Lancet Neurol*. 2018;17(8):671–80.
  64. Thompson R, Schoser B, Monckton DG, Blonsky K, Lochmüller H. Patient registries and trial readiness in myotonic dystrophy—TREAT-NMD/Marigold International workshop report. *Neuromuscul Disord*. 2009;19(12):860–6.
  65. Wahbi K, Porcher R, Laforêt P, Fayssol A, Bécane HM, Lazarus A, Sochala M, Stojkovic T, Béhin A, Leonard-Louis S, Arnaud P, Furling D, Probst V, Babuty D, Pellieux S, Clementy N, Bassez G, Péréon Y, Eymard B, Duboc D. Development and validation of a new scoring system to predict survival in patients with myotonic dystrophy type 1. *JAMA Neurol*. 2018.
  66. Scailteux LM, Droitcourt C, Balusson F, Nowak E, Kerbrat S, Dupuy A, Drezen E, Happe A, Oger E. French administrative health care database (SNDS): the value of its enrichment. *Thérapie*. 2018.
  67. Bosco G, Diamanti S, Meola G, DM-CNS Group. Workshop report: consensus on biomarkers of cerebral involvement in myotonic dystrophy, 2-3 December 2014. Milan, Italy *Neuromuscul Disord*. 2015;25(10):813–23.
  68. Gagnon C, Heatwole C, Hébert LJ, Hogrel JY, Laberge L, Leone M, Meola G, Richer L, Sansone V, Kierkegaard M. Report of the third outcome measures in myotonic dystrophy type 1 (OMMYD-3) international workshop Paris, France, June 8, 2015. *J Neuromuscul Dis*. 2018;5(4):523–37.

**Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:**

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

**At BMC, research is always in progress.**

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://www.biomedcentral.com/submissions)



## 1.2 Description de la population DM1 pédiatrique

De 2008 à 2014, l'observatoire n'a inclus que des patients adultes. Dès 2014, la collecte des données épidémiologiques, génétiques et cliniques du registre DM-Scope adulte a été étendue à la population pédiatrique en collaboration avec la Société Française de Neurologie Pédiatrique. Nous avons collecté les données antérieures (de 2010 à 2014) rétrospectivement, et de manière prospective, les données de 2014 à février 2016. Bien que les formes pédiatriques DM1 aient été identifiées il y a plus de 50 ans, il existe peu de cohortes et peu de travaux dans la littérature ([98],[113]). L'extension à la pédiatrie a nécessité un travail de réflexion avec les pédiatres pour adapter le formulaire adulte pour les raisons définies précédemment. Les pédiatres du réseau français ont défini les champs étudiés et abouti à un formulaire spécifique à l'enfant (cf. formulaire en annexe A.2). Dans l'article « *A large multicenter study of pediatric myotonic dystrophy type 1 for evidence-based management* » [135], nous avons pour la première fois une large cohorte pédiatrique DM1. Les résultats sont publiés dans cet article, dans ce manuscrit de thèse nous présenterons les principaux résultats.

Au total, 314 patients (dont 52% de filles) ont été inclus dans DM-Scope (patients de moins de 18 ans). Cette population couvrait le spectre des formes cliniques décrites dans la littérature (ces différentes formes cliniques sont détaillées dans le chapitre II, section 2.1) : 55% ont une forme congénitale (CF), 31% une forme infantile (IF) et 14% une forme juvénile (JF) (Figure 9 A). L'âge de l'inclusion est corrélé à la forme clinique (Figure 9 B). L'étude montre que la taille de CTG est corrélée à la sévérité de la forme clinique (Figure 9 DEF) et met, entre autres, en exergue, contre toute attente :

- que les formes congénitales, jusque là décrites comme étant exclusivement transmises par les mères, pouvaient être dans 13 % des cas de transmission paternelle (Figure 9 C),
- que certaines formes congénitales pouvaient être porteuses d'une petite taille de CTG (Figure 9 DEF).

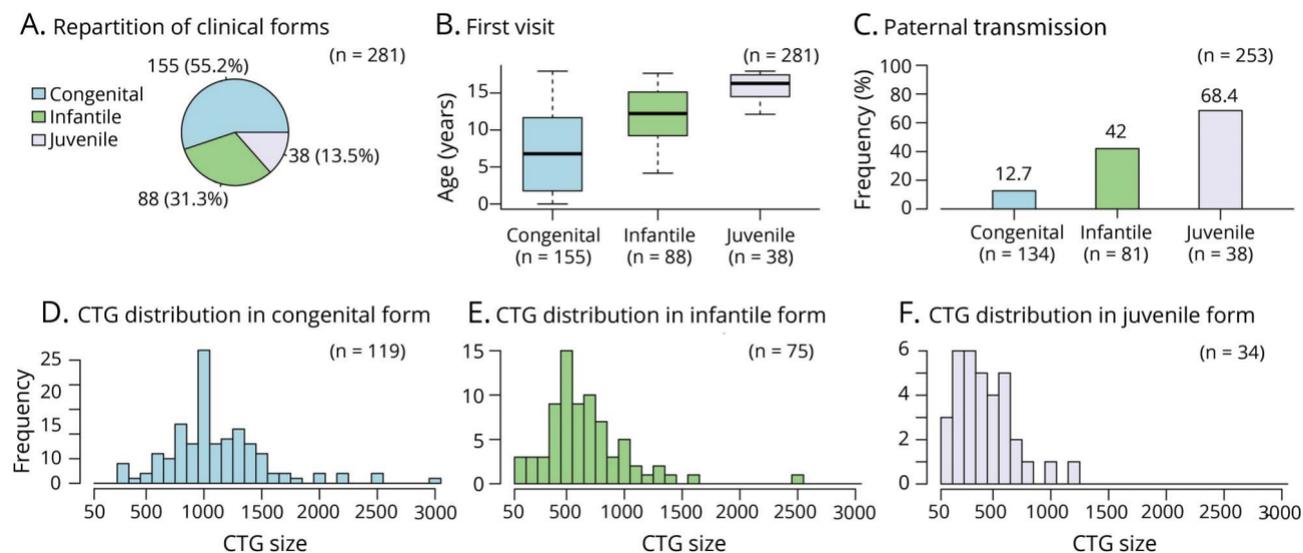


FIGURE 9 – Description de la cohorte pédiatrique DM1 étudiée. *Source : DM-Scope - export février 2017 - Article de Lagrue E, Dogan C, De Antonio M et al. [135].*

La plus large cohorte pédiatrique DM jamais décrite, présentée dans les articles [50, 135] est une ressource exceptionnelle pour mieux décrire et comprendre la maladie.

## 2 Les atteintes des patients DM1

L'analyse des données collectées a permis de caractériser la population recensée, de répondre à plusieurs questions en suspens et d'ouvrir vers des sujets de recherche, jusqu'alors peu explorés. Dans cette partie nous allons décrire les atteintes des patients enfants et adultes DM1. Les résultats sur la population pédiatrique ont été publiés [135] mais l'article est en cours d'écriture pour la population adulte.

### 2.1 Des atteintes neurodéveloppementales répandues chez l'enfant

Les principales comorbidités incluaient un ralentissement cognitif (83%), un déficit de l'attention (64%), des troubles du langage écrit (64%) et parlé (63%), des difficultés de motricité fine (60%) et de la dyspraxie (47%). Les fréquences par forme clinique sont présentées dans la figure 10. Les résultats montrent que plus les premiers symptômes apparaissent précocement, plus la fréquence des symptômes augmente, notamment ceux relatifs aux difficultés cognitives.

## 2. Les atteintes des patients DM1

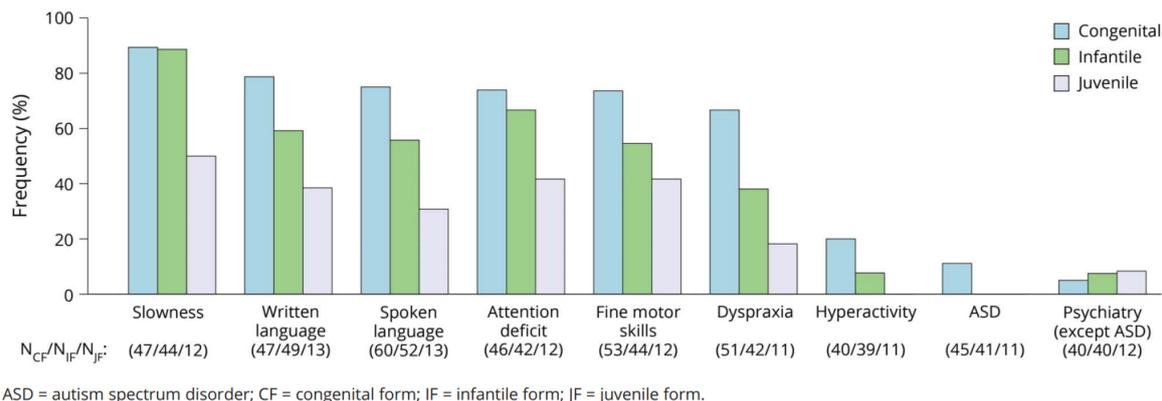


FIGURE 10 – Distributions des principales déficiences cognitives et psychiatriques dans les 3 formes cliniques. *Source : DM-Scope - export février 2017 - Article de Lagrue E, Dogan C, De Antonio M et al. [135].*

Les résultats précédents sont cohérents avec les environnements scolaires dans les 3 formes cliniques. En effet, comme le montre la figure 11, plus la forme est précoce, plus l'environnement scolaire est adapté.

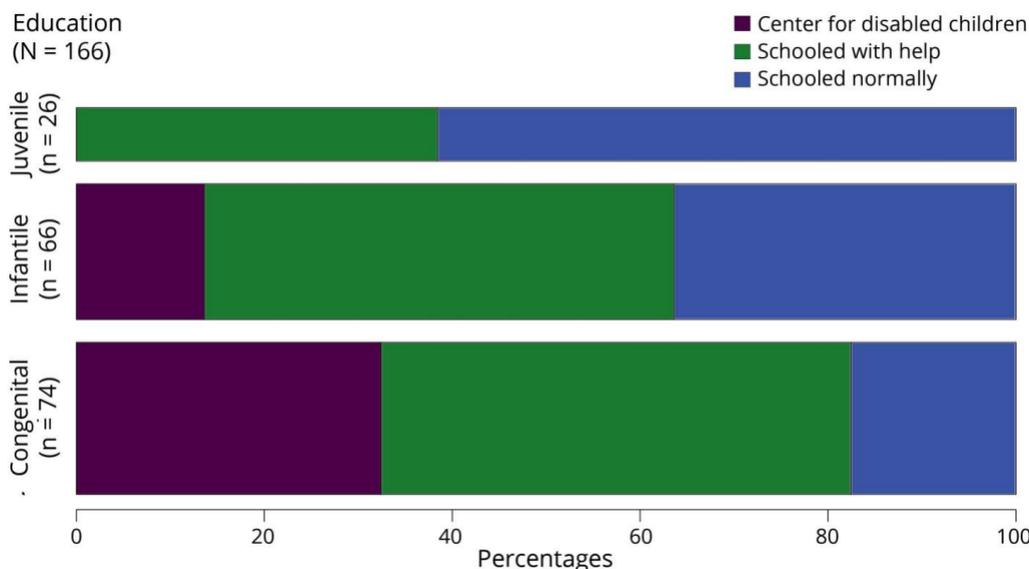


FIGURE 11 – Illustration de la déficience cognitive au travers de l'environnement éducatif dans les 3 formes cliniques. *Source : DM-Scope - export février 2017 - Article de Lagrue E, Dogan C, De Antonio M et al. [135].*

### 2.2 Description des autres atteintes chez l'enfant

Sur le plan musculaire, la myotonie est présente chez 66% des patients. Une faiblesse musculaire apparente proximale (MIRS 4-5) n'est observée que chez 12% des patients, principalement dans les CF (CF 22% vs IF 9% et JF 4%). L'incapacité à marcher n'a ja-

mais été observée chez les IF et les JF et représentent moins de 4% des patients atteints de CF. Des troubles orthopédiques sont fréquemment observés, notamment des déformations (pied bot [47%] et scoliose [31%]). Un suivi médical orthopédique est réalisé chez 31% des patients, mais une intervention chirurgicale est rarement nécessaire (8% et uniquement des CF). Une orthèse dorsale n'est nécessaire que chez 6% des patients.

Sur le plan cardiaque, l'étude révèle pour la première fois que 15% des patients présentent des anomalies cardiaques qui pour 25,9% d'entre eux apparaissent précocement, principalement dans les CF. Six patients (4%) ont un stimulateur cardiaque / défibrillateur.

Sur le plan respiratoire, 27% des patients ont une insuffisance respiratoire. Plus la forme est sévère, plus fréquemment la fonction pulmonaire est affectée (CF 41%, IF 23% et JF 11%).

Sur les autres plans, quelques cataractes sont étonnamment observées (7%), 23% des patients présentent des troubles du sommeil. Au niveau des troubles gastro-intestinaux, sont présents : la constipation (24%), l'encoprésie (une forme d'incontinence fécale - 18%), la diarrhée (10%) et les douleurs abdominales (8%). Une incontinence d'urine, l'énurésie, est également fréquente (21%).

En conclusion, l'étude détaille les caractéristiques principales du génotype et du phénotype des 3 sous-groupes pédiatriques de la DM1. La cohorte est la plus large publiée, elle comporte 314 enfants DM1 génétiquement confirmés. Les résultats mettent en évidence des profils qui peuvent être utiles pour la prise en charge médicale, notamment dans la transition enfant-adulte qui est parfois compliquée et la planification des politiques de santé. Ces résultats précurseurs vont être importants dans le conseil génétique et la prévention des morts subites ou des troubles cardiaques de l'enfant et de l'adolescent atteint de DM1.

### **2.3 Description du génotype et des manifestations cliniques chez l'adulte**

La distribution des CTG (Figure 12) montre que plus le nombre de répétitions du triplet CTG est élevé plus le nombre de patients concernés est faible. La moitié des patients ont moins de 500 répétitions et seulement 16,1% des patients ont une expansion élevée (> 1000 CTG).

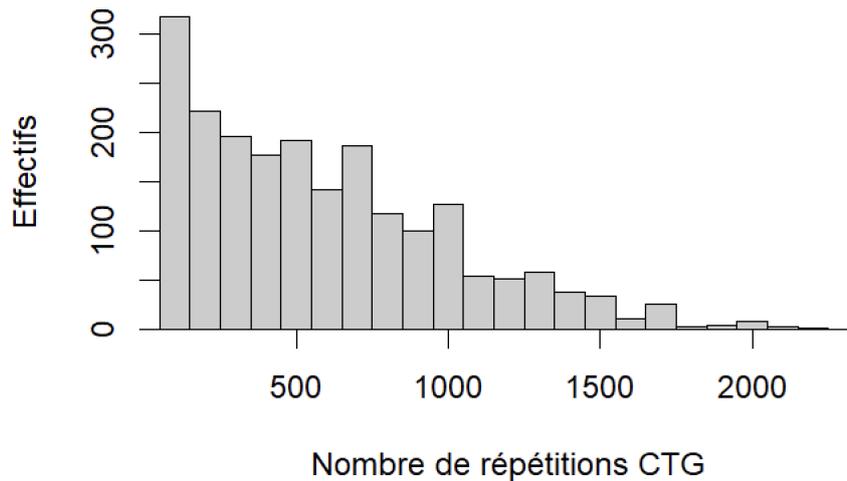


FIGURE 12 – Distribution du nombre de répétitions CTG entre 50 et 2500. 5 patients ont un nombre de répétitions supérieur à 2500. *Source : DM-Scope - export novembre 2019.* CTG : Cytosine-Thymine-Guanine.

Les différentes manifestations sont décrites dans la figure 13 en pourcentages. Les statistiques ont été réalisées sur 2635 patients, les effectifs pour chaque manifestation peuvent varier en fonction du nombre de données manquantes.

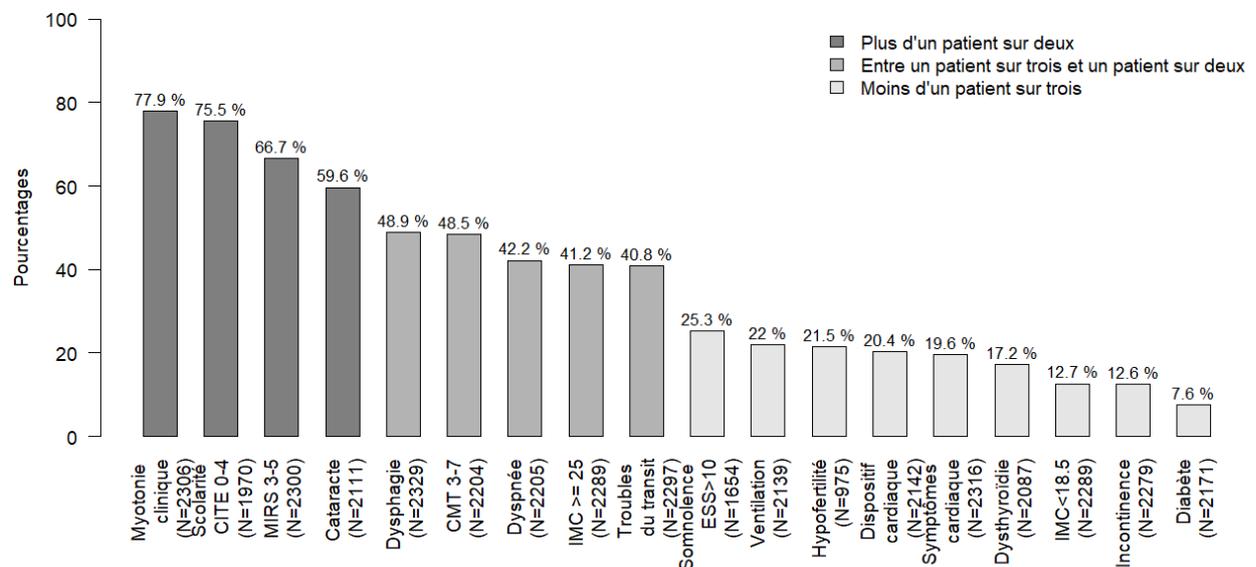


FIGURE 13 – Les différentes manifestations cliniques. *Source : DM-Scope - export novembre 2019.*

CITE : Classification Internationale Type de l'Éducation; CMT : Échelle du handicap; ESS : Échelle de somnolence; IMC : Indice de Masse Corporelle; MIRS : Échelle d'évaluation de la déficience musculaire.

Les manifestations cliniques de la DM1 sont réparties en trois blocs (Figure 13) : (i) manifestations très fréquentes (plus d'un patient sur deux) comprenant des manifestations

du muscle squelettique, oculaires et cérébrales ; (ii) manifestations fréquentes (entre un patient sur trois et un patient sur deux), y compris anomalies du tube digestif et surcharge pondérale ; (iii) manifestations moins fréquentes (moins d'un patient sur trois), y compris somnolence, troubles endocriniens et utilisation de dispositifs médicaux (ventilation artificielle - stimulateur cardiaque).

Ces résultats posent plusieurs questions :

- Les symptômes appartenant à un même groupe sont-ils liés ?
- Quelle est l'influence de la taille de la mutation dans l'expression de ces manifestations ?
- Comment ces symptômes sont ils distribués dans la DM2 ? Quelles sont les éventuelles différences avec la DM1 ?
- Quelles sont les différences avec la DM1 qui pourraient expliquer cette disparité dans l'expression de la maladie ?

## 3 Vers la compréhension des atteintes des patients DM

Dans cette partie nous allons essayer de comprendre les atteintes des patients à travers les associations génotype/phénotype, inter-manifestations et la comparaison DM1/DM2. Nous n'avons pas d'hypothèse clinique à ce sujet. Ces résultats ne sont pas encore publiés et font l'objet de deux articles, en cours d'écriture (cf. Production scientifique, Papiers en perspective).

### 3.1 Association génotype/phénotype dans la DM1

Dans un premier temps, nous nous sommes demandés, pour chaque symptôme, si le fait de l'avoir ou non présentait des disparités/différences de génotype (au niveau du nombre de répétitions du triplet CTG). La distribution de la taille de la mutation n'étant pas gaussienne, ces comparaisons ont été réalisées avec le test de Wilcoxon. Les associations entre le nombre de répétitions du triplet CTG et l'âge de début / la capacité vitale forcée<sup>‡</sup> s'apparentent à des relations linéaires et ont été évaluées par des modèles de régression linéaire simple. L'analyse étant exploratoire, les p-valeurs n'ont pas été corrigées pour la multiplicité des tests.

---

<sup>‡</sup>. La capacité vitale forcée est un des paramètres obtenus lors du test de contrôle de la fonction pulmonaire (la spirométrie) qui vise à mesurer les volumes d'air mobilisés par les mouvements respiratoires et les débits ventilatoires.

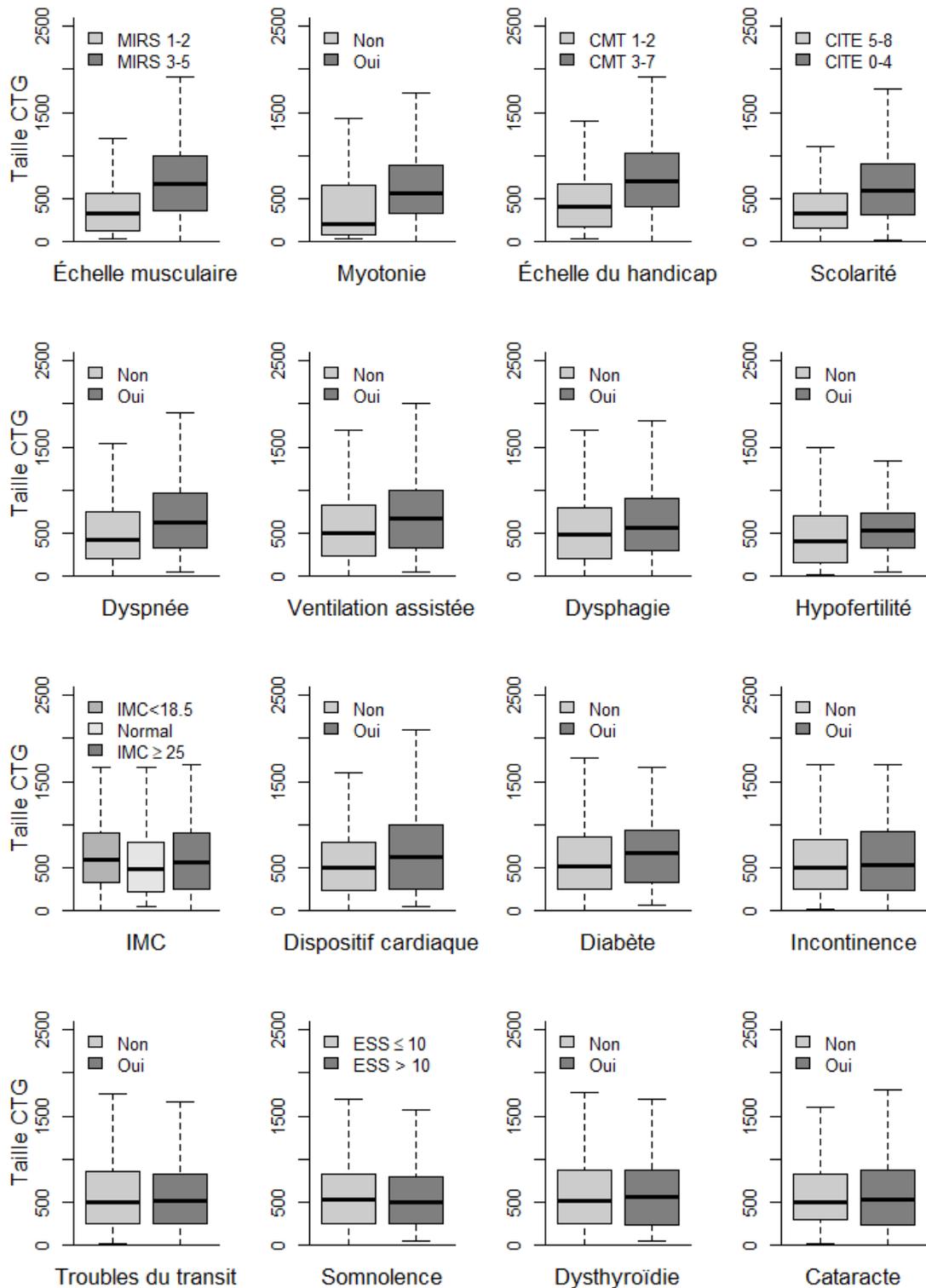


FIGURE 14 – Corrélations entre CTG et variables qualitatives. *Source : DM-Scope - export novembre 2019.*

*CITE* : Classification Internationale Type de l'Éducation ; *CMT* : Échelle du handicap ; *CTG* : Cytosine-Thymine-Guanine ; *ESS* : Échelle de somnolence ; *IMC* : Indice de Masse Corporelle ; *MIRS* : Échelle d'évaluation de la déficience musculaire.

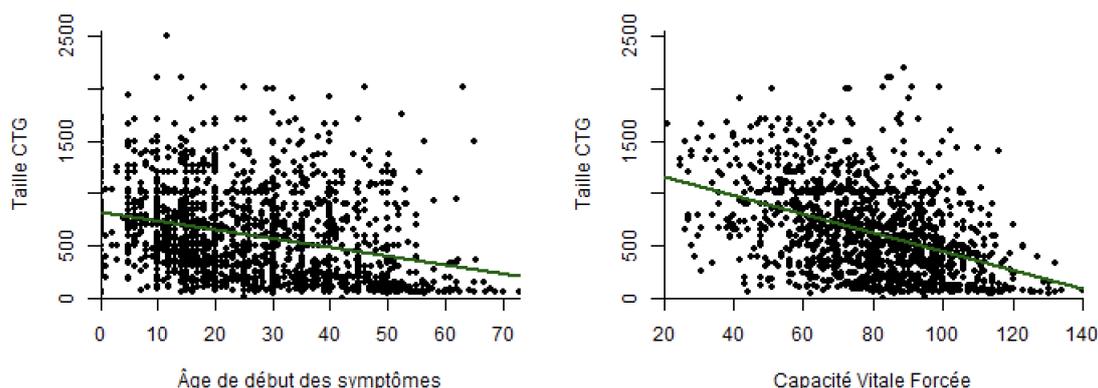


FIGURE 15 – Corrélations entre CTG et variables quantitatives. *Source : DM-Scope - export novembre 2019.*

CTG : Cytosine-Thymine-Guanine.

Le nombre de répétitions du triplet CTG n'est pas toujours associé à la présence ou à la sévérité des symptômes mais il est associé aux principaux paramètres de gravité de la DM1 (Figure 14) : la sévérité de

- l'atteinte musculaire, *via le handicap moteur évalué par le MIRS ( $p < 0,0001$ ), le niveau de sévérité de la myotonie ( $p < 0,0001$ ) et l'échelle de CMT ( $p < 0,0001$ ),*
- l'atteinte respiratoire, *par la présence de dyspnée ( $p < 0,0001$ ), de ventilation assistée ( $p < 0,0001$ ) et d'une faible capacité vitale forcée (corrélation négative  $p < 0,0001$ ; Figure 15)*
- l'atteinte cognitive, *à travers le niveau d'éducation CITE ( $p < 0,0001$ ),*
- l'atteinte cardiaque, *avec l'utilisation de stimulateurs cardiaques ( $p = 0,0006$ ).*

Le nombre de répétitions du triplet CTG est aussi associé (Figure 14) à la présence d'une dysphagie ( $p < 0,0001$ ), d'un diabète ( $p = 0,03$ ), d'une hypofertilité ( $p = 0,0002$ ) et d'un problème pondéral (IMC  $p = 0,0003$ ). Enfin, plus le nombre de répétitions du triplet CTG est élevé, plus les premiers symptômes apparaissent précocement ( $p < 0,0001$ ) comme le présente la figure 15.

Le nombre de répétitions du triplet CTG n'est cependant pas associé aux incontinences ( $p = 0,38$ ), aux troubles gastro-intestinaux ( $p = 0,47$ ), à la somnolence ( $p = 0,55$ ), à la dystyroïdie ( $p = 0,71$ ) et à la cataracte ( $p = 0,73$ ).

Le nombre de répétitions du triplet CTG ne peut donc à lui seul expliquer la variabilité clinique car la moitié des patients ont 500 CTG. Cependant, ce paramètre semble être très important pour expliquer l'histoire naturelle de la maladie. Rappelons que la taille de la mutation évolue aussi avec l'âge et ce différemment selon les organes. Cette instabilité somatique est supposée être un facteur confondant de l'aggravation des symptômes au cours de la vie des patients.

### 3.2 Inter-relation entre symptômes

Dans cette section nous avons étudié les dépendances entre les manifestations cliniques. Les associations entre les variables qualitatives sont réalisées deux à deux avec le test du  $\chi^2$ . L'analyse est exploratoire, les p-valeurs n'ont pas été corrigées pour la multiplicité des tests.

Des associations entre les atteintes existent et sont représentées graphiquement dans la figure 16.

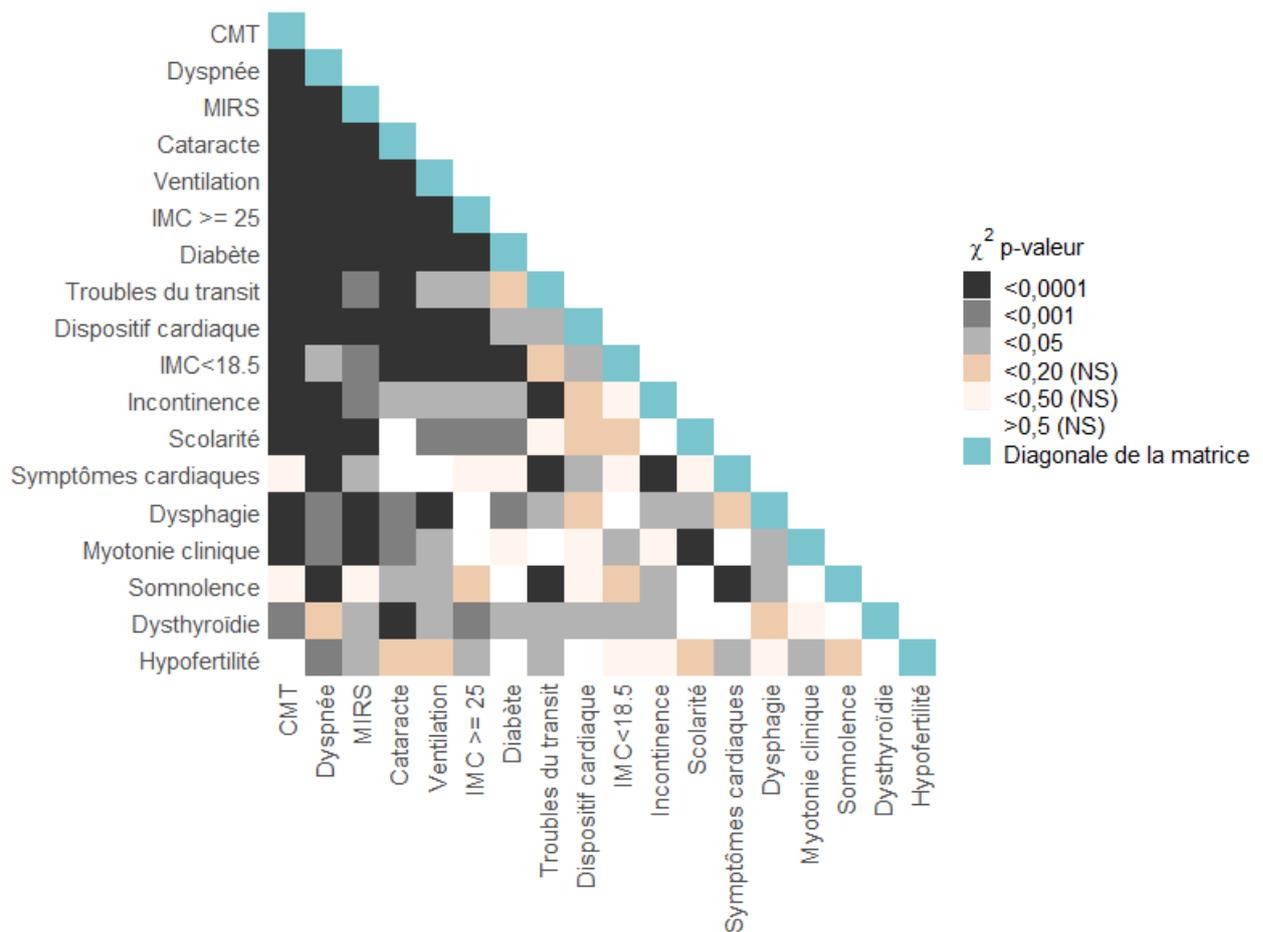


FIGURE 16 – Associations entre manifestations. *Source : DM-Scope - export novembre 2019.*

La figure représente une matrice de dépendance entre les différentes variables. Les associations sont testées deux à deux et sont représentées seulement sur le triangle inférieur de la matrice car la matrice est symétrique (la diagonale est colorée en bleu). Une association est symbolisée par un carré coloré à l'intersection des variables, représentant la p-valeur et indiquant la significativité de la dépendance entre les variables. La p-valeur du test du  $\chi^2$  est significative si elle est inférieure à 0,05 et est représentée par une case grisée plus ou moins foncée selon la valeur. Les p-valeurs non significatives (NS) sont représentées de marron clair à blanc.

*CMT* : Échelle du handicap ; *IMC* : Indice de Masse Corporelle ; *MIRS* : Échelle d'évaluation de la déficience musculaire.

Les déficiences musculaires (CMT/MIRS) et les atteintes respiratoires (présence de dyspnée, sous ventilation) sont le plus souvent associées aux autres manifestations. Cliniquement, c'est cohérent, puisque la majeure partie de l'atteinte respiratoire provient de l'insuffisance respiratoire liée à la déficience des muscles respiratoires. De manière plus inattendue, les atteintes musculaires et respiratoires, l'atteinte oculaire (cataracte) et endocrinienne (IMC/Diabète) sont très associées entre elles. Ces résultats peuvent être cohérents si l'on considère que le muscle intervient indirectement à long terme dans l'apparition du diabète par le phénomène d'insulino résistance. La diminution de la masse musculaire peut entraîner une réduction dans la captation de glucose. On sait également qu'une trop grande quantité de glucose peut avoir des conséquences délétères sur les yeux. En revanche, la somnolence, la dysthyroïdie et l'hypofertilité semblent plus indépendantes.

Les atteintes sont liées « positivement » entre elles, autrement dit la présence d'une manifestation est liée à la présence d'une autre, ou à un score de gravité plus important, exceptés la maigreur et le niveau de scolarité qui ne sont généralement pas associés dans ce sens. Les trois relations observées contraires à ces généralités sont :

- L'hypofertilité est associée à un haut niveau de scolarité, un fait qui est peut-être dû à un facteur confondant, l'âge de fin de scolarité et le fait que certaines formes pédiatriques ne sont pas encore en âge de procréer.
- La sévérité de l'atteinte myotonique est liée à l'absence d'une cataracte, un fait qui est peut-être dû à un facteur confondant, l'âge du début de la maladie. Précédemment, nous avons observé que dans les formes tardives, l'apparition de la cataracte peut se faire sans atteinte musculaire [149].
- La maigreur est associée à la sévérité de la myotonie clinique, ce qui est cliniquement cohérent et généralement observé dans le cadre de la prise en charge des formes pédiatriques.

L'histoire de la maladie est plus complexe que les résultats de plusieurs variables combinées, l'inter-relation illustre les observations cliniques mais celles-ci, ne permettent pas à elles seules d'expliquer l'évolution de la maladie. Le nombre de répétitions du triplet CTG a-t-il aussi un impact sur la gravité et la fréquence des symptômes ?

### 3.3 Comparaison DM1/DM2

Dans la section 3.1, le génotype se révèle avoir une importance sur la sévérité de certains symptômes et l'histoire naturelle de la maladie. Or, la différence entre les patients DM1 et DM2 demeure dans la nature de la mutation ce qui pourrait expliquer les différences observées et rapportées dans la littérature. Comme dans la DM1, l'accumulation des séquences d'ARN mutés dans le noyau de la cellule via l'épissage de nombreux

transcrits (ARN pré-messagers) et par voie de conséquence les isoformes des protéines correspondantes. Les modes de transmissions sont identiques. D'une manière générale, les protéines dérégulées, les organes atteints et les symptômes sont considérés comme similaires à la DM1. Toutefois seules quelques séries d'effectifs limités ont été publiées et, à notre connaissance, aucune étude quantitative appariée n'a à ce jour été rapportée. Ces études n'étaient pas correctement réalisables car il n'existait pas de larges cohortes et de recueil de données standardisées entre DM1 et DM2. A l'aide de l'observatoire, nous avons pu comparer ces deux types de dystrophies myotoniques et confirmer une atteinte plus sévère chez les DM1.

L'apparition de la DM2 étant généralement plus tardive que celle de la DM1 et afin d'éliminer les biais liés au sexe pour certains symptômes, nous avons sélectionné un échantillon de DM1 de forme adulte tardive apparié en âge et en genre à la population DM2. Autrement dit, nous avons sélectionné un échantillon de DM1 de forme adulte/tardive représentatif de l'échantillon DM2 en genre et en âge, pour comparer les malades atteints de DM1 de forme adulte ou tardive ( $n=1084$ ) et de DM2 ( $N=143$ ). Pour chacun des 143 patients atteints de DM2 nous avons affecté un patient atteint de DM1 de la forme adulte ou tardive du même sexe et le plus proche en âge. Le tirage a été fait sans remise. Les statistiques descriptives présentées sont : effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives  $N(\%)$  et moyennes et Déviation Standard (DS) pour les variables quantitatives. Les comparaisons de moyennes sont réalisées avec le test de Student apparié et les comparaisons de proportions, avec le test de McNemar. L'analyse est exploratoire, les p-valeurs n'ont pas été corrigées pour la multiplicité des tests.

Dans ces deux échantillons, il y a légèrement plus de femmes (58,04%) et en moyenne les patients ont 52,82 ans (DS : 14,34). Le tableau 3.3 présente les différences entre ces deux types de maladie.

### 3. Vers la compréhension des atteintes des patients DM

TABLE 2 – Comparaison des DM1 et DM2. Le tableau est divisé sur plusieurs pages.

Variables	Modalités	DM1 (N=143)	DM2 (N=143)	p-valeurs
<b>Diagnostic/Hérédité</b>				
Âge du diagnostic clinique (année)		44,19 (14,52)	48,28 (13,79)	<b>&lt;0,001</b>
	<i>NR</i>	6	9	
Âge du diagnostic génétique (année)		46,81 (14,44)	50,53 (14,25)	<b>&lt;0,001</b>
	<i>NR</i>	27	13	
Parent transmetteur	Mère	25 (32,05%)	42 (60%)	<b>0,037</b>
	<i>NR</i>	65	73	
<b>Mode de vie</b>				
En activité	Oui	35 (25,74%)	34 (33,33%)	0,349
	<i>NR</i>	7	41	
Situation matrimoniale	Seul(e)	41 (32,54%)	32 (27,59%)	0,194
	<i>NR</i>	17	27	
<b>Niveau d'éducation</b>				
Scolarité	CITE 0-4	80 (68,38%)	54 (60,67%)	1
	<i>NR</i>	26	54	
Milieu scolaire	Sans aide	109 (92,37%)	86 (96,63%)	0,343
	<i>NR</i>	25	54	
<b>Données morphologiques</b>				
Taille (cm)		166,81 (9,07)	166,38 (13,2)	0,573
	<i>NR</i>	16	40	
Poids (kg)		69,6 (16,11)	71,88 (16,65)	0,392
	<i>NR</i>	18	43	
Indice de Masse Corporelle IMC (kg/m <sup>2</sup> )	<18,5	15 (12,1%)	1 (1,05%)	<b>0,024</b>
	Normale	48 (38,71%)	49 (51,58%)	
	≥ 25	61 (49,19%)	45 (47,37%)	
	<i>NR</i>	19	48	
Dysmorphie faciale	Oui	28 (25,45%)	8 (9,3%)	<b>0,037</b>
	<i>NR</i>	33	57	
<b>Bilan neuromusculaire</b>				
Âge de début de la myotonie (année)	<i>NR</i>	38,38 (13,72)	37,27 (13,96)	0,166

Le tableau continue à la page suivante.

### 3. Vers la compréhension des atteintes des patients DM

La suite du tableau de la page précédente.

Variabiles	Modalités	DM1 (N=143)	DM2 (N=143)	p-valeurs
<b>Bilan neuromusculaire (suite)</b>				
Myotonie sévère	Oui	29 (22,48%)	7 (6,48%)	<b>0,005</b>
	NR	14	35	
Marche anormale	CMT $\geq$ 3	54 (45%)	38 (40%)	0,522
	NR	23	48	
Faiblesse des membres	Oui	81 (65,32%)	101 (77,1%)	<b>0,046</b>
	NR	19	12	
Faiblesse axiale	Oui	39 (41,49%)	54 (50,47%)	0,123
	NR	49	36	
Faiblesse musculaire	Oui	84 (66,14%)	101 (76,52%)	0,066
	NR	16	11	
<b>Bilan cardiologique</b>				
Âge de la pose d'un stimulateur cardiaque		53,6 (12,34)	62,5 (5,99)	-
	NR	113	133	
Symptômes cardiaques	Oui	29 (22,66%)	38 (30,4%)	0,391
	NR	15	18	
Troubles du rythme (ECG/Holter anormal)	Oui	64 (50,39%)	40 (33,9%)	<b>0,027</b>
	NR	16	25	
stimulateur cardiaque	Oui	29 (24,37%)	9 (8,65%)	<b>0,007</b>
	NR	24	39	
<b>Bilan respiratoire</b>				
Âge de début de la dyspnée (année)		48,55 (11,6)	42,73 (11,67)	0,405
	NR	123	128	
CVF	<70	24 (28,24%)	4 (7,69%)	<b>0,027</b>
	NR	58	91	
Dyspnée	Oui	44 (38,6%)	40 (33,06%)	0,874
	NR	29	22	
ESS	> 10	25 (27,17%)	8 (14,81%)	1
	NR	51	89	
Ventilation assistée	Oui	22 (18,8%)	13 (14,94%)	1
	NR	26	56	
PAO2	<70	18 (29,03%)	2 (5,41%)	0,248
	NR	81	106	
PACO2	$\geq$ 45	18 (27,69%)	3 (8,33%)	0,134
	NR	78	107	

Le tableau continue à la page suivante.

### 3. Vers la compréhension des atteintes des patients DM

La suite du tableau de la page précédente.

Variables	Modalités	DM1 (N=143)	DM2 (N=143)	p-valeurs
<b>Bilan digestif - urinaire</b>				
Toux en mangeant	> 1/sem.	17 (14,66%)	10 (11,49%)	0,464
	≥ 2/mois	16 (13,79%)	11 (12,64%)	
	< 2/mois	83 (71,55%)	66 (75,86%)	
	NR	27	56	
Fausses routes	Oui	10 (12,35%)	6 (10,91%)	1
	NR	62	88	
Dysphagie	Oui	58 (46,77%)	31 (31,63%)	<b>0,015</b>
	NR	19	45	
Troubles du transit	Oui	44 (34,92%)	38 (33,93%)	0,56
	NR	17	31	
Incontinence urinaire/anale	Oui	12 (9,6%)	14 (14,43%)	0,663
	NR	18	46	
<b>Bilan endocrinien</b>				
Diabète	Oui	9 (7,44%)	22 (18,8%)	0,08
	NR	22	26	
Dysthyroïdie	Oui	18 (15,38%)	22 (21,57%)	0,267
	NR	26	41	
Hypofertilité	Oui	9 (13,43%)	8 (14,29%)	1
	NR	76	87	
Troubles endocriniens	Oui	33 (25,38%)	45 (36%)	0,09
	NR	13	18	
Calvitie	Oui	36 (32,14%)	20 (20,62%)	0,307
	NR	31	46	
<b>Autres</b>				
Cataracte	Oui	92 (79,31%)	82 (70,09%)	0,85
	NR	27	26	
Parentalité	Oui	85 (78,7%)	79 (79%)	0,424
	NR	35	43	
Âge de début des premiers symptômes (année)		39,93 (13,9)	37,63 (16,47)	0,051
	NR	22	26	

*CITE* : Classification Internationale Type de l'Éducation ; *CMT* : Échelle du handicap ; *CVF* : Capacité Vitale Forcée assise ; *ECG* : Électrocardiogramme ; *ESS* : Échelle de somnolence ; *IMC* : Indice de Masse Corporelle ; *NR* : Non-renseigné ; *PAO2* : Pression partielle de l'Oxygène ; *PACO2* : Pression partielle de gaz Carbonique ; *Sem.* : Semaine.

Le tableau 3.3 révèle des similarités et des différences entre ces deux pathologies. Nos résultats retrouvent la sur-représentation d'une transmission paternelle des mutations associées aux formes tardives de DM1, classiquement décrite. En revanche, ils révèlent que la mutation génétique est davantage héritée de la mère chez les patients atteints de DM2 ( $p=0,037$ ). Les diagnostics clinique et moléculaire sont portés plus précocement en cas de DM1 ( $p<0,001$ ) alors même que l'âge moyen des premiers symptômes est plus tardif ( $p=0,051$ ). Ce phénomène est à rapprocher de la prévalence de la DM2, environ 10 fois plus faible, et des manifestations cliniques de la maladie moins reconnaissables par les cliniciens.

Sur le plan clinique, nous retrouvons plus souvent des atteintes musculaire, respiratoire et cardiaque chez les patients DM1. De même, les patients DM1 ont plus fréquemment une dysmorphie faciale ( $p=0,037$ ), une myotonie sévère ( $p=0,005$ ), une dysphagie ( $p=0,015$ ), un trouble du rythme ( $p=0,027$ ), un stimulateur cardiaque ( $p=0,007$ ), minceur excessive ( $p=0,024$ ) et des problèmes respiratoires (Capacité vitale assise  $< 70$  :  $p=0,027$ ).

Enfin, certaines atteintes sont plus fréquemment observées chez les patients DM2 : notons la faiblesse des membres ( $p=0,046$ ) et le diabète même si la différence est non significative ( $p=0,08$ ). Le phénotype des patients DM2 est généralement moins sévère que celui des patients DM1.

## 4 Conclusion et discussion

### 4.1 Un outil unique pour une maladie complexe à caractériser

Une des forces de l'observatoire vient du fait que les données sont collectées par des centres experts sur l'ensemble du territoire de manière standardisée. Elles sont donc fiables et comparables et permettent en plus d'harmoniser le suivi clinique au niveau national.

Cette robustesse est aussi renforcée par la procédure de qualité à 3 niveaux mise en place :

- en ligne, lors de la saisie par des alertes instantanées lors de saisies erronées/impossibles,
- sur requête, lors de l'exécution de programmes automatisés, des listes d'incohérences apparaissent et permettent d'envoyer des messages de requêtes dit « queries » par courriers électroniques aux investigateurs et enfin,
- sur site, lors des contrôles qualité sur le dossier du patient (« monitoring »).

D'autre part, la description de la population DM suivie dans DM-Scope, montre que l'observatoire est représentatif du large spectre clinique décrit usuellement dans la litté-

ture ([105], [48]). Néanmoins, DM-Scope présente plusieurs limites dans son exploitation :

- Bien que l’observatoire couvre les plus grandes fonctions affectées par la maladie, une atteinte n’est pour le moment pas évaluée et suivie : la déficience cognitive. Ceci est lié au fait qu’à l’heure actuelle, aucune échelle d’évaluation propre à la maladie n’a été validée à l’échelle internationale malgré la réflexion en cours de plusieurs groupes de travail pour une harmonisation du suivi cognitif ([29], [78]).
- Le jeu de données collectées inclut seulement depuis peu la notion de statut vital, ce qui sous-estime le nombre de décès dans l’observatoire. Une actualisation prospective est en cours.

DM-Scope surmonte la plupart des points de vigilance identifiés dans les registres existants pour les maladies rares et a permis une collecte croissante depuis 2008. Aujourd’hui, plus de 3000 patients français sont inclus, ce qui représente plus de 20% du total des patients DM enregistrés dans des observatoires à l’échelle internationale [222]. DM-scope a facilité la conception, le recrutement des patients dans 10 études de recherche : études observationnelles, études scientifiques fondamentales.

La caractérisation a montré que le phénotype des patients DM est diversifié. Le profil des patients DM1 est plus grave que celui des patients DM2. Et des analyses plus fines dans la DM1 ont révélé que :

- la plupart des manifestations cliniques sont liées entre elles,
- le génotype (le nombre de répétitions du triplet CTG) est un facteur déterminant de l’expression phénotypique des symptômes mais ne peut à lui seul expliquer l’expression et l’évolution de la maladie observée,
- l’âge d’apparition des signes a un impact sur la maladie.

Cette première série d’analyses montre que tous ces facteurs contribuent dans une certaine mesure à écrire l’histoire naturelle de la maladie et ont permis de proposer des premières recommandations de soins pour le suivi des patients DM1 adultes et enfants. Cependant, les atteintes les plus graves ou les plus fréquentes ne sont pas forcément les plus handicapantes pour le patient.

### 4.2 Un écart entre les atteintes et le ressenti des patients

Le tableau clinique de la DM1 a fait l’objet d’un grand nombre d’études sur les 10 dernières années. Ce qui a permis de mieux décrire la maladie. Depuis peu, la communauté scientifique a montré que l’évaluation des thérapies passerait, entre autres, par l’évaluation des bénéfices sur la qualité de vie des patients. Plusieurs enquêtes se sont ainsi intéressées au ressenti des patients vis-à-vis de la maladie et de son évolution, avec parmi elles, l’étude

du GIS de l'AFM-Téléthon. Afin de voir si la recherche (les publications scientifiques) était en phase avec la réalité de la maladie (clinique avec les données de l'observatoire et perçue avec le ressenti des patients), nous avons :

- étudié la littérature en listant les travaux de recherche sur les atteintes des patients DM1,
- comparé les thèmes abordés dans la littérature avec les informations recueillies dans DM-Scope et dans l'étude du GIS.

Ces résultats ne sont pas encore publiés, l'article est en cours d'écriture (cf. Production scientifique, Papiers en perspective).

### Étude de la littérature des atteintes des patients DM1

Nous avons ainsi réalisé une extraction des résumés (« abstracts ») d'articles scientifiques publiés sur PUBMED (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Les critères de sélection sont présentés dans la figure 17 et ont abouti à 252 résumés soit un corpus de 59 087 termes.

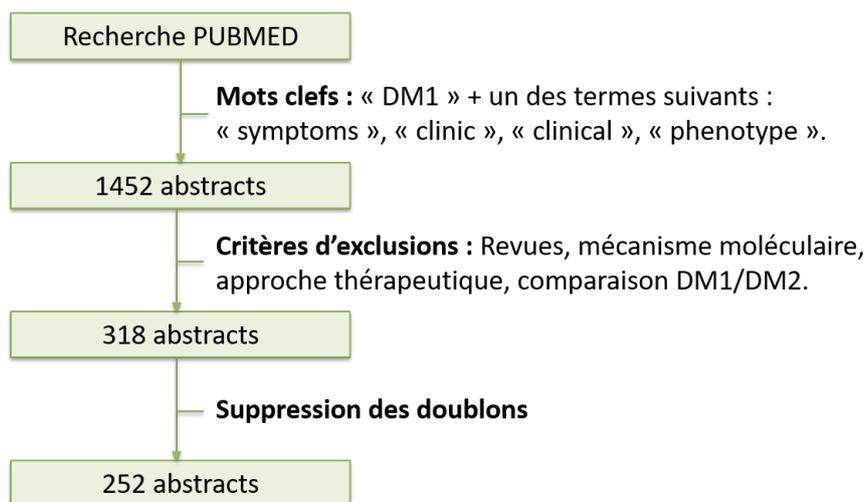


FIGURE 17 – Organigramme présentant la méthode de sélection des abstracts

Nous avons construit un nuage de mots, un outil de communication qui permet de représenter visuellement les mots les plus fréquents dans un corpus de textes [140]. Le nuage de mots a été formé à l'aide du logiciel R et des méthodes de fouille de texte (« data mining ») qui permettent d'allier des analyses textuelles et statistiques pour ensuite produire une représentation graphique. Pour construire le nuage de mots il faut d'abord créer un corpus qui représente une collection de documents [58]. Ici, un document est le résumé d'un article. Il faut ensuite mettre en forme le corpus (éliminer les termes/caractères inutiles, la ponctuation, la casse...) et créer une matrice de mots qui rassemble toutes les

apparitions observées des mots par document [145]. Le package `tm` [65], le plus populaire pour l'exploration de texte, permet ce travail. Il est important de spécifier les groupements de mots et de les ajouter à la matrice termes-document. La tokenisation est le processus consistant à représenter un mot, une partie de mot ou un groupe de mots (ou de symboles) en tant qu'élément de données unique [221] et peut se faire à l'aide du package `Rweka` [110]. Il est associé à la matrice termes-document à chaque mot ou association de mots :

- le nombre de répétitions du mot dans l'ensemble du corpus,
- le nombre de documents dans lequel le mot apparaît et
- le calcul de la moyenne sur l'ensemble des abstracts de la fréquence d'apparition du mot (dans l'abstract).

Enfin, le nuage de mots est généré à partir du package `wordcloud` [66] en fonction de la variable choisie, ici la moyenne des fréquences.

Le nuage de mots (Figure 18) reflète les termes les plus cités dans les abstracts sélectionnés selon le score créé. La taille de police d'un terme dans le nuage de mots est proportionnelle à sa fréquence dans le corpus pondéré par le nombre d'abstracts. Ainsi, il est possible de distinguer facilement les mots-clés les plus récurrents et donc les thèmes centraux du corpus.



FIGURE 18 – Nuage de mots représentant les symptômes et thèmes de recherche les plus fréquents dans la littérature scientifique concernant la DM1

D'après une première analyse du nuage de mots, il est possible d'en dégager les grands thèmes. Le mot « muscle » apparaît comme le plus fréquent dans le corpus. De plus, les termes « myotonia », « motor function », « weakness », « activity », « exercise », « neuromuscular », « strength », « muscle strength », « force » et « aerobic » s'y ajoutent pour créer une première thématique : les difficultés musculaires. Ce symptôme semble représenter environ 20% des mots du nuage, et serait donc présent dans un résumé d'article sur 5 en moyenne. En fonctionnant de la même manière, on peut observer les deux grandes thématiques suivantes : les atteintes cardiaques (16 termes dont « cardiac », « conduction », « heart ») et les troubles cognitifs ou du système nerveux (« cognitive », « brain », ...). Enfin, un dernier résultat intéressant est observé sur les troubles gastro-intestinaux. Cette atteinte d'organe, classée parmi les besoins prioritaires des malades est très peu investiguée en recherche (référence aux mots « dysphagia » et « swallowing »), elle ne représente ici que 1,6% des thèmes de recherche identifiés dans la littérature.

### **Comparaison des thèmes abordés dans la littérature avec les informations recueillies**

Le ressenti des patients ne correspond pas aux atteintes relevées par les cliniciens. L'étude bibliographique confirme ce fait. En effet, les problèmes les plus gênants (e.g., la diarrhée) dans la vie quotidienne peuvent être plus handicapants qu'un problème vital (e.g., symptôme cardiaque). Pour pouvoir étudier l'impact sur la qualité de vie, les capacités physiques, l'autonomie des patients, sur leur qualité de vie sociale, leur état émotionnel et leur apparence physique ainsi que leur observance des traitements prescrits, nous avons utilisé l'INQoL. Cette échelle adaptée aux maladies neuromusculaires évalue ces indicateurs et a été intégrée dans la plateforme. Ces questionnaires sont diffusés par les services régionaux et le groupe des patients Steinert. Les analyses sont en cours de réalisation et ne sont pas présentées dans la cadre de la thèse.

De telles analyses placent les patients au centre de la prise en charge. Les Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) et Patient-Reported Experience Measures (PREMs) permettent de recueillir l'avis du patient sur les résultats d'une démarche ou d'un traitement qu'il vient de suivre (PROM), ou bien sur son ressenti au cours de cette démarche/traitement (PREM).

# Chapitre II.

## Etude des déterminants et contribution à une classification de la DM1

Comme nous avons pu le montrer précédemment, l'inter-relation entre les symptômes et l'association génotype-phénotype ne permettent pas d'expliquer l'extrême variabilité du tableau clinique dans les DM. Y-a-t-il d'autres facteurs déterminants permettant de mieux comprendre l'histoire naturelle de la maladie et sa diversité phénotypique ?

Une autre variable est commune à tous les patients quelle que soit la gravité de la maladie : le genre. Les hommes et les femmes sont ils égaux devant la maladie ? Par ailleurs, l'étude sur les CTG et sur la population pédiatrique laisse penser qu'il y a des formes cliniques bien distinctes dans le phénotype. Quelle classification est pertinente ? A partir du génotype (le nombre de répétitions du triplet CTG) ? ou par une autre méthode discriminante ? En s'appuyant sur les données de l'observatoire DM-Scope, des analyses ont été réalisées pour identifier des sous-groupes de patients homogènes. Nous nous sommes particulièrement intéressés à l'effet du genre et son impact sur la sévérité de la maladie, et dans un deuxième temps à la pertinence d'une classification clinique. Nous détaillons ces études dans ce chapitre.

### 1 L'effet du genre

Nous savons que le sexe du parent transmetteur affecte le nombre de répétitions du triplet CTG chez l'enfant ([34], [40], [16]), par exemple les formes congénitales, qui présentent le plus grand nombre de triplets CTG, sont majoritairement transmises par la mère [129]. Dans DM-Scope, les résultats sur les transmissions sont concordants avec la littérature ([141], [93]). En effet, les formes congénitales sont transmises par la mère mais pas exclusivement. Les formes moins graves (juvénile, adulte et tardive) sont plus souvent transmises par le père. Le nombre de répétitions du triplet CTG est plus important ( $p < 0,0001$ ) en cas d'héritage maternel (moyenne : 804, DS : 507) qu'en cas de transmission paternelle (moyenne : 600, DS : 393).

Cet effet du genre observé sur la transmission a-t-il aussi un impact sur l'expression de la maladie et de la sévérité des manifestations cliniques observées ?

Dans l'article « *Gender as a Modifying Factor Influencing Myotonic Dystrophy Type 1 Phenotype Severity and Mortality : A Nationwide Multiple Databases Cross-Sectional Observational Study* » [54], nous avons mis en évidence dans la population DM1 de DM-Scope et dans deux autres bases de données nationales indépendantes : le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) et l'enquête française des patients DM1 sur leur santé et leurs soins médicaux (FDM-S), que le genre était déterminant dans l'expression et la sévérité des symptômes avec dans certains cas des conséquences socio-économiques et un impact sur la mortalité.

### 1.1 L'étude d'une large cohorte adulte révèle l'effet du genre dans la DM1

En amont de l'étude, nous avons pu montrer dans la population DM1 adulte de DM-Scope (N=1409 patients) que les femmes sont légèrement plus représentées (53,15%) et qu'aucune autre différence n'est observée parmi tous les paramètres étudiés (âge, taille de l'expansion, âge de début et distribution selon les 5 formes cliniques - Figure 19).

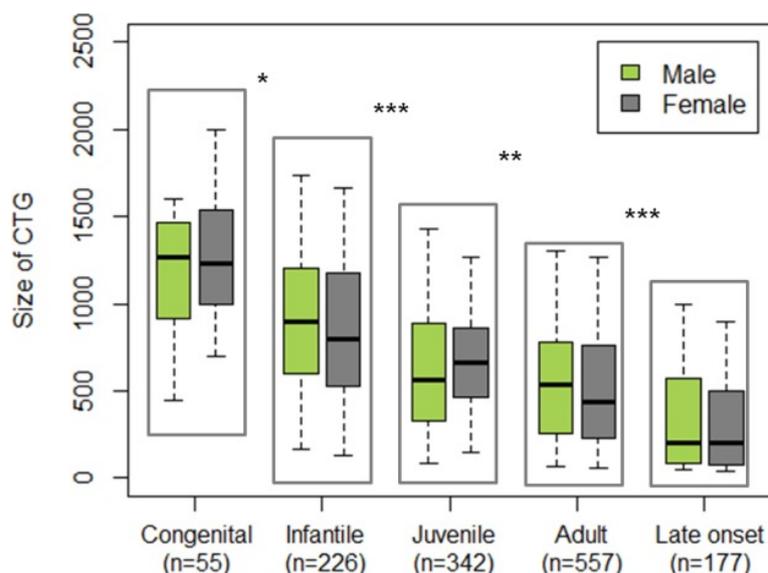


FIGURE 19 – Distribution du nombre de répétitions du triplet CTG des patients DM1 selon le sexe et les formes cliniques. *Source : DM-Scope - export juillet 2013 - Article de Dogan C, De Antonio M et al. [54].*

Le test non paramétrique de Kruskal-Wallis et son test post-hoc ont été réalisés pour tester l'hypothèse nulle suivant laquelle les différents échantillons à comparer sont issus de distributions de même médiane. Les étoiles permettent de préciser le niveau de significativité ; \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,001$ , \*\*\*  $p < 0,0001$ . Le nombre de répétitions du triplet CTG est différent selon les formes de la classification clinique basée sur l'âge de début des symptômes. Au sein de chaque forme clinique, aucune différence n'a été observée entre le nombre de répétitions du triplet CTG et le genre.

## 1.2 Des manifestations cliniques dépendantes du sexe

Pour illustrer l'influence du sexe sur chaque symptôme, les risques relatifs pour les hommes et les femmes ont été calculés sur la même population que précédemment et présentés en figure 20.

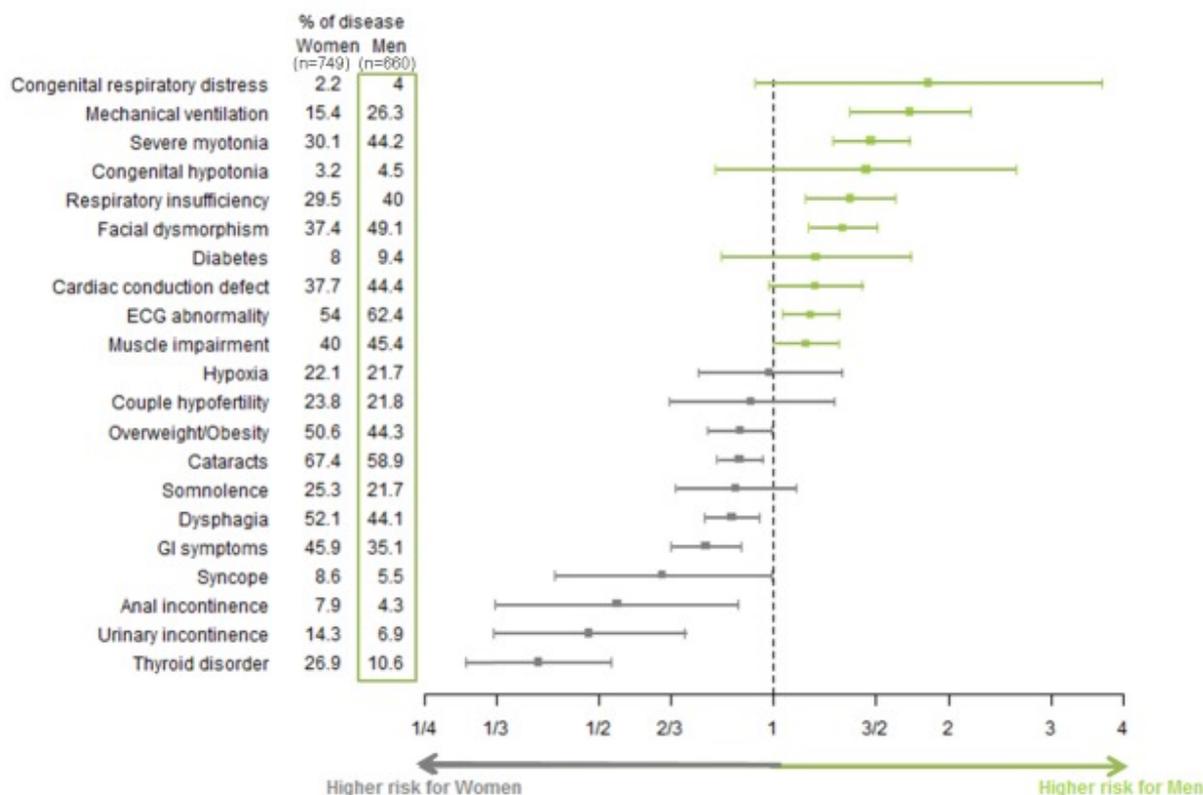


FIGURE 20 – Manifestations cliniques chez les hommes et les femmes (Risques relatifs et intervalles de confiance à 95%). *Source : DM-Scope - export juillet 2013 - Article de Dogan C, De Antonio M et al. [54].*

Le risque relatif est significatif si l'intervalle de confiance ne contient pas la valeur 1 ou de manière équivalente ne chevauche pas la ligne verticale à 1. La largeur de l'intervalle de confiance dépend de l'écart type estimé et par conséquent du nombre d'observations.

Les hommes présentaient plus fréquemment des anomalies du développement, une myotonie sévère, des atteintes cardiaques et respiratoires graves et une faiblesse musculaire évaluée par le test du MMRC ( $p=0,001$ ). Les femmes souffraient plus fréquemment de cataractes, de dysphagies, de dysfonctionnements du tube digestif, d'incontinence, de troubles thyroïdiens et d'obésité (fréquence supérieure à la population normale). Les hommes avaient plus souvent un style de vie solitaire (célibataire : 34% chez les femmes contre 60% chez les hommes,  $p<0,0001$ ), un faible niveau d'éducation (CITE  $\leq 3$  : 62% chez les femmes contre 68% chez les hommes,  $p<0,05$ ) et travaillaient pour la moitié dans des environnements spécialisés (30% vs 49%,  $p<0,05$ ).

### 1.3 Étude de confirmation sur plusieurs bases de données indépendantes

Nous avons analysés deux autres bases de données nationales indépendantes : l'enquête FDM-S et le PMSI afin de confirmer les résultats sur la population DM1 de notre observatoire.

Dans l'enquête FDM-S ( $N = 970$ ), les hommes et les femmes montraient une observance médicale similaire, consultant fréquemment les principaux spécialistes (cardiologue, pneumologue, neurologue et psychologue), à l'exception des ophtalmologues plus souvent consultés par les femmes ( $p < 0,03$ ). Malgré leur atteinte plus sévère, les hommes ne consultent pas plus souvent les spécialistes. L'analyse des symptômes et des conditions socio-économiques à travers cette enquête a confirmé les différences liées au sexe, détectées dans le registre DM-Scope.

L'analyse de la base de données du PMSI des patients DM1 entre 2010 et 2011 dans tous les établissements de santé français ( $N = 3301$ ) a révélé l'impact du genre sur la morbi-mortalité. Les patients de sexe masculin DM1 présentaient un taux d'hospitalisation plus élevé en raison d'un défaut de conduction cardiaque ( $p = 0,003$ ) ou d'une insuffisance respiratoire ( $p = 0,03$ ), alors que les femmes étaient préférentiellement admises pour des troubles visuels ( $p = 0,001$ ) et un dysfonctionnement endocrinien ou métabolique ( $p < 0,0001$ ). Ces résultats renforcent ceux trouvés à partir de DM-Scope. L'analyse des déclarations de décès a révélé un taux de mortalité plus élevé chez les hommes ( $p = 0,009$ ).

En conclusion, ces analyses identifient le genre comme un facteur non encore reconnu modificateur de l'expression et de la sévérité de la maladie, de la morbidité et de la mortalité. Le genre a un impact sur les manifestations cliniques et également les conditions socio-économiques. Un profil plus sévère a été observé chez les hommes atteints de DM1 par rapport aux femmes. Globalement, les résultats soulignent l'importance d'une plus grande sensibilisation aux soins médicaux préventifs chez les hommes DM1 par rapport aux femmes. Le genre des patients DM1 doit être pris en compte dans leur prise en charge et dans la conception des essais cliniques.

## 2 La classification clinique selon le critère temporel (d'âge de révélation de la maladie)

### 2.1 La définition des différentes formes cliniques

Définir la sévérité de la DM1 est un exercice complexe. Selon l'âge de survenue des symptômes, le tableau clinique est différent. Plus la maladie est déclarée précocement plus l'atteinte est sévère. A chaque transmission de la pathologie les signes apparaissent de plus en plus tôt dans la descendance, c'est le phénomène d'anticipation. Aucun consensus international n'existe à ce jour et diverses classifications cliniques ont été rapportées. La plupart se fonde sur l'âge de révélation des signes cliniques de la maladie, distribué selon un continuum temporel de la naissance à plus de 60 ans. Elles donnent lieu à des publications basées sur la description de populations hétérogènes, non comparables entre elles. L'absence de classification clinique unanimement reconnue compromet la réalisation de méta-analyses. Ainsi, la problématique d'une classification pertinente reste un objectif prioritaire pour la communauté internationale, ses partenaires académiques, associatifs et industriels. Nous nous sommes intéressés à la pertinence d'une classification en 5 formes cliniques, basée sur l'âge de début de la maladie en caractérisant et en comparant chacune des formes cliniques (Figure 21) :

- **La Forme Congénitale** (CF) est présente dès la naissance et même souvent dès la période intra-utérine, où l'on constate un excès d'hydramnios et une diminution des mouvements fœtaux. A la naissance, l'enfant a peu de tonus musculaire (hypotonique), il a des difficultés à téter et à avaler. Il présente souvent des troubles respiratoires (détresse respiratoire) ou des troubles cardiaques qui peuvent entraîner son décès. Les enfants qui survivent ont généralement une déficience intellectuelle.
- **La Forme Infantile** (IF) commence précocement, avant l'âge de 10 ans. Elle se manifeste presque constamment par une faiblesse musculaire et un déficit intellectuel modéré.
- **La Forme Juvénile** (JF) se déclare entre 10 ans et 20 ans. Ces adolescents présentent une diminution de la force musculaire et une myotonie évidente.
- **La Forme Adulte** (AF) se déclare entre 20 ans et 40 ans et est caractérisée par une atteinte multisystémique.
- **La Forme Tardive** (LF) passe parfois inaperçue, elle est la moins sévère et apparaît après 40 ans. Elle se manifeste principalement par une cataracte et une atteinte musculaire modérée.

2. La classification clinique selon le critère temporel (d'âge de révélation de la maladie)

---



FIGURE 21 – Les 5 formes cliniques de la DM1

## 2.2 Application de la classification en 5 formes aux données de l'observatoire

Nous avons appliqué cette classification et défini chaque classe à partir des 2167 adultes atteints de DM1 présents dans DM-Scope. Les résultats sont présentés dans l'article « *Unravelling the myotonic dystrophy type 1 clinical spectrum : A systematic registry-based study with implications for disease classification* » [149].



Available online at  
**ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



## International meeting of the French society of neurology 2016

# Unravelling the myotonic dystrophy type 1 clinical spectrum: A systematic registry-based study with implications for disease classification



M. De Antonio<sup>a,b</sup>, C. Dogan<sup>a</sup>, D. Hamroun<sup>c</sup>, M. Mati<sup>a</sup>, S. Zerrouki<sup>a</sup>,  
 B. Eymard<sup>d</sup>, S. Katsahian<sup>b</sup>, G. Bassez<sup>a,\*</sup>, and the French Myotonic  
 Dystrophy Clinical Network<sup>1</sup>

<sup>a</sup> Centre de référence maladies neuromusculaires, CHU Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France

<sup>b</sup> Inserm UMR51138, team22, centre de recherche des cordeliers, 15, rue de l'École de Médecine, 75006 Paris, France

<sup>c</sup> Institut universitaire de recherche clinique, CHU de Montpellier, 191, avenue du Doyen-Gaston-Giraud, 34090 Montpellier, France

<sup>d</sup> Centre de référence maladies neuromusculaires Paris-Est, institut de myologie, hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

### INFO ARTICLE

#### Article history:

Received 8 July 2016

Received in revised form

15 July 2016

Accepted 22 August 2016

Available online 21 September 2016

#### Keywords:

Myotonic dystrophy

Myotonic dystrophy type 1

Steinert disease

Disease classification

Registry

Rare diseases

Medical care

Clinical trials

Healthcare

### ABSTRACT

The broad clinical spectrum of myotonic dystrophy type 1 (DM1) creates particular challenges for both medical care and design of clinical trials. Clinical onset spans a continuum from birth to late adulthood, with symptoms that are highly variable in both severity and nature of the affected organ systems. In the literature, this complex phenotype is divided into three grades (mild, classic, and severe) and four or five main clinical categories (congenital, infantile/juvenile, adult-onset and late-onset forms), according to symptom severity and age of onset, respectively. However, these classifications are still under discussion with no consensus thus far. While some specific clinical features have been primarily reported in some forms of the disease, there are no clear distinctions. As a consequence, no modifications in the management of healthcare or the design of clinical studies have been proposed based on the clinical form of DM1. The present study has used the DM-Scope registry to assess, in a large cohort of DM1 patients, the robustness of a classification divided into five clinical forms. Our main aim was to describe the disease spectrum and investigate features of each clinical form. The five subtypes were compared by distribution of CTG expansion size, and the occurrence and onset of the main symptoms of DM1. Analyses validated the relevance of a five-grade model for DM1 classification. Patients were classified as: congenital ( $n = 93$ , 4.5%); infantile ( $n = 303$ , 14.8%); juvenile ( $n = 628$ , 30.7%); adult ( $n = 694$ , 34.0%); and late-onset ( $n = 326$ , 15.9%). Our data show that the assumption of a continuum from congenital to the late-onset form is valid, and also highlights disease features specific to individual clinical forms of DM1 in terms of symptom occurrence and chronology throughout the disease course. These results support the use of the five-grade

\* Corresponding author.

E-mail address: [guillaume.bassez@aphp.fr](mailto:guillaume.bassez@aphp.fr) (G. Bassez).

<sup>1</sup> The list of authors that form part of the French Myotonic Dystrophy Clinical Network is presented in [Appendix A](#).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2016.08.003>

0035-3787/© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

model for disease classification, and the distinct clinical profiles suggest that age of onset and clinical form may be key criteria in the design of clinical trials when considering DM1 health management and research.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## 1. Introduction

Myotonic dystrophy type 1 (DM1 or Steinert disease) is remarkable due to its wide clinical spectrum and underlying molecular mechanisms, making DM1 one of the most complex genetic disorders. It is a pleiotropic disease that predominantly affects the muscles through delayed muscle relaxation (myotonia) and progressive muscle weakness, but also other organs, such as the heart, lungs, gastrointestinal tract, eyes, endocrine system and brain [1]. Its broad clinical spectrum reflects the variability of expression of the phenotype, which differs by age of onset as well as the nature, severity and order of symptom occurrence. This variability is linked mainly to the particular characteristics of the underlying mutation. DM1 is caused by an unstable trinucleotide cytosine–thymine–guanine (CTG) repeat expansion in the DM protein kinase (DMPK) gene [2–5], which shows a clear tendency to increase in size:

- over successive generations, which is positively correlated with overall severity of symptoms and inversely with age of onset [6–8];
- in somatic tissues, with differing rates of CTG expansion between different tissues and different patients. Such an unstable mutation explains in part its wide observed intra- and interindividual variability [9–18].

The unusually wide clinical spectrum poses particular challenges for medical care and the establishment of homogeneous groups of DM1 patients in clinical studies. The main difficulty results from disparities in distinguishing particular phenotypes in guidelines of health management and in translational research. In the literature, the DM1 clinical spectrum is variously divided into three somewhat overlapping phenotypes (mild, classic, severe) [19–23] and four or five main clinical categories (congenital, infantile/juvenile, adult-onset and late-onset) [24–29]. The lack of consensus on DM1 clinical classification leads to limitations, including:

- non-standardized medical care, in particular the lack of unique care guidelines for adult DM1 patients regardless the age of onset [30–38];
- avoidance of clinical form as a key criterion in the design and interpretation of clinical studies [39–47];
- an inability to perform meta-analyses.

In the present study, the French DM-Scope registry was used to describe, in a large cohort of patients, the DM1 clinical spectrum. Our main aim was to assess the robustness of a classification using five clinical forms (congenital, infantile, juvenile, adult-onset and late-onset). Different approaches were used to compare the five clinical grades in terms of

distribution of CTG expansion size, and the occurrence and onset of the main symptoms of DM1. Thus, our study addresses the issue of DM1 clinical spectrum and classification, and discusses the implications of correct identification of clinical forms for patients' care management and the design of clinical trials.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Patients and eligibility

This study was performed with standardized data collected in the French DM-Scope Registry from 2167 French patients during their yearly follow-ups at 28 adult neuromuscular expert centers. All patients were aged  $\geq 18$  years and had been given a genetic diagnosis of DM1.

### 2.2. Definitions and classification

#### 2.2.1. Clinical manifestations: measures and definitions

Muscle strength was measured using the:

- modified Medical Research Council (MRC) scale to evaluate neck flexors, shoulder abductors, elbow flexors and extensors, wrist extensors, finger flexors, hip flexors, knee flexors and extensors, posterior foot flexors and plantar flexors;
- validated muscular impairment rating scale (MIRS) to quantify DM1-related motor impairment [48].

Educational levels were based on the International Standard Classification of Education (ISCED) or International Classification of Type of Education (CITE). The following definitions were used: severe myotonia = time to open hands after contraction  $\geq 3$  sec; respiratory insufficiency = forced ventilation capacity (FVC)  $< 70\%$ ; cardiac conduction defects = electrocardiography (ECG) showing arrhythmia, atrioventricular blocks (type 1, 2 or 3) or left hemiblock or bundle branch block; somnolence = Epworth Sleepiness Scale score  $> 10$ ; dysphagia = coughing during eating or drinking more than twice a month, 80-mL swallowing-time test  $> 6$  sec and coughing during the drinking evaluation [1]; gastrointestinal (GI) troubles = diarrhoea or constipation; muscle impairment = MIRS score  $> 3$ ; couple's hypofertility = delay of  $> 18$  months in getting a first child; overweight/obesity = body mass index (BMI)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>; and low educational level = ISCED/CITE level  $\leq 3$ .

#### 2.2.2. Clinical classification

Our DM1 subjects were classified into five clinical forms according to age at onset of the first clinical manifestation (adapted from Aslanidis et al. [2]):

**Table 1 – Clinical characteristics of study cohort by clinical form of myotonic dystrophy type 1 (DM1).**

	Congenital < 1 month	Infantile (1 month–10 years)	Juvenile (> 10–20 years)	Adult (> 20–40 years)	Late-onset (> 40 years)
DM1 patients	93 (4.5)	303 (14.8)	628 (30.7)	694 (34.0)	326 (15.9)
Female	38 (40.9)	151 (49.8)	330 (52.5)	382 (55.0)	176 (54.0)
Age (years)	28.6 ± 8.0 [18.0–54.0]	35.9 ± 12.0 [18.0–68.0]	38.7 ± 12.0 [18.0–68.0]	46.7 ± 10.0 [21.0–79.0]	57.7 ± 8.0 [34.0–81.0]

Data are presented as n (%) or as means ± SD [min–max].

- congenital form = mild to severe neonatal symptoms, including hypotonia, respiratory distress, sucking or swallowing difficulties, or skeletal deformities detected at birth or during the first month of life;
- infantile form = clinical onset between 1 month and 10 years;
- juvenile form = onset between 10 and 20 years;
- adult form = onset between 20 and 40 years;
- late-onset form = onset after 40 years.

### 2.2.3. Design of the study

The five clinical forms were compared for:

- distribution of CTG expansion size;
- frequency of main DM1 features (facial dysmorphism, CITE level > 3, muscle weakness, severe myotonia, abnormal ECG, respiratory insufficiency, dysphagia, GI symptoms, cataract, somnolence, diabetes and overweight/obesity);
- age of onset of symptoms (cataracts, cataract surgery, pacemaker, cardiac defects, respiratory insufficiency, endocrine disorders, GI troubles, myotonia and muscle weakness) or age at time of medical device use.

### 2.3. Statistical analyses

Descriptions are expressed as number (*n*) and percentage (%) for qualitative variables, and as means and standard deviation (SD) for quantitative variables. The Chi<sup>2</sup> or Fisher test was used to assess dependence between two qualitative variables. Quantitative variables showing Gaussian (or non-Gaussian) distributions were compared between groups using analysis of variance (ANOVA) (or the non-parametric Kruskal-Wallis test), and Tukey's honest significant difference (HSD) test (or Dunn's test) was used for post-hoc multiple comparisons. Logistic-regression models, adjusted for age, were used to determine the effect of clinical form on clinical manifestations. Clinical form differences were expressed as odds ratios (ORs), with the clinical manifestation more likely to occur in an earlier form if the OR is > 1 and inversely if the OR is < 1. All statistical analyses were performed using R version 3.2.3 software (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) and, for all tests, the level of significance was set at 5%.

## 3. Results

### 3.1. Characteristics of the study cohort

Our 2167 DM1 patients were classified as congenital (*n* = 93, 4.5%), infantile (*n* = 303, 14.8%), juvenile (*n* = 628, 30.7%), adult

(*n* = 694, 34.0%) and late-onset (*n* = 326, 15.9%) forms (Table 1). The average age of patients differed across the five clinical forms ( $P < 0.0001$ , ANOVA) and there was no difference in gender distribution in each form (Chi<sup>2</sup> test,  $P = 0.09$ ). Thus, the five clinical grades were comparable after adjusting for patient age.

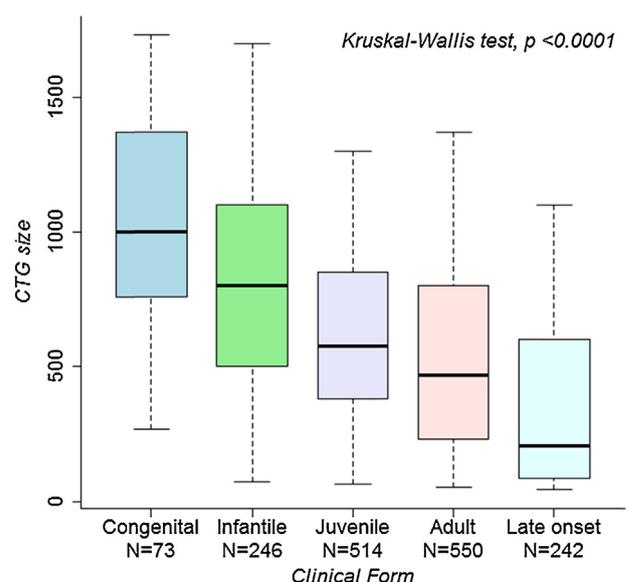
### 3.2. Distribution of CTG expansion size among the five clinical grades

CTG expansion sizes were broadly distributed in each clinical form with overlapping between subtypes, thus demonstrating the wide variability of DM1 genetic characteristics (Fig. 1). However, the distribution size of the repeat expansion differed significantly among the five clinical grades ( $P < 0.0001$ , Kruskal-Wallis test). CTG size decreased from the congenital to late-onset form (all  $P < 0.05$ , Dunn's post-hoc test).

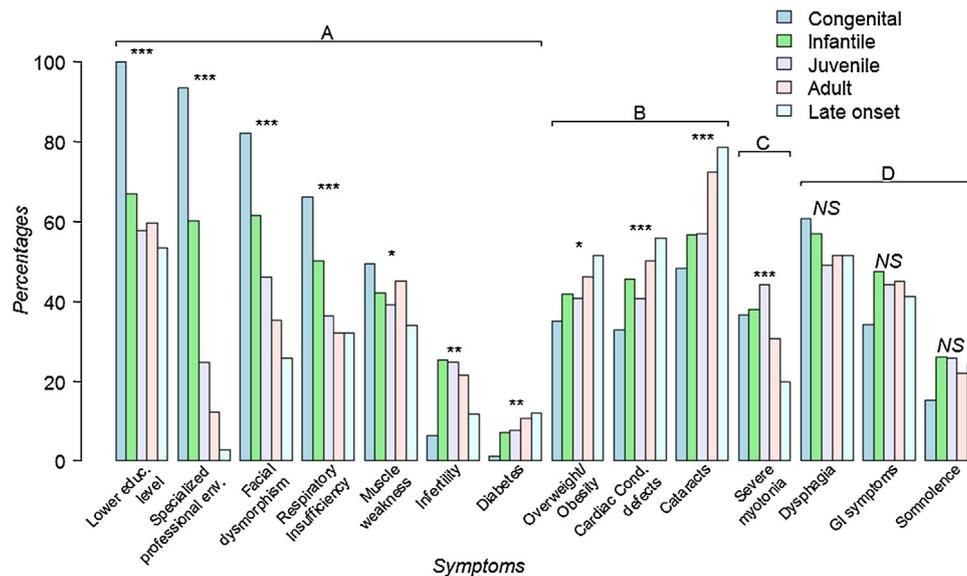
### 3.3. Symptom occurrence in DM1 is clinical form-dependent

In DM1 adults, the frequency of symptoms varies according to age of onset and clinical form (Fig. 2). Four types of symptom patterns can be distinguished:

- type A ('decreasing pattern') shows more frequent symptoms in earlier-onset forms of DM1, including facial



**Fig. 1 – Distribution of the number of cytosine–thymine–guanine (CTG) repeats across the five clinical forms of myotonic dystrophy type 1 (DM1).**



**Fig. 2 – Frequency of the main DM1 features across the five clinical forms: (A) ‘decreasing pattern’, characterized by a decreasing frequency from early to late forms; (B) ‘increasing pattern’, characterized by an increasing frequency from early to late forms; (C) ‘bell-shaped pattern’, where symptoms are more frequent in median-age forms; and (D) ‘stable pattern’, with no significant changes in symptom frequency across all DM1 forms. \*  $P < 0.05$ ; \*\*  $P < 0.01$ ; \*\*\*  $P < 0.001$ .**

dysmorphism, cognitive impairment, muscle weakness, respiratory insufficiency and infertility;

- type B (‘increasing pattern’) clinical features, including cardiac defects, cataracts, diabetes and overweight/obesity, are more often reported in later forms of disease;
- type C (‘bell-shaped pattern’), where myotonia is the sole clinical sign, displays a particular median peak of prevalence in juvenile- and adult-onset forms;
- type D (‘stable pattern’), where dysphagia, hypersomnia and GI problems are equally observed among the five clinical forms.

To shed some light on the much-debated splitting of cases arising in childhood into different categories (congenital, infantile and juvenile), our focus was particularly on the symptoms more prevalent in early-onset, age-matched cases to refine differences in disease phenotype (Table 2). Initial comparisons of congenital and infantile forms (CFs and IFs, respectively) revealed that CF patients much more frequently have specialized professional attention (OR: 9.6,  $P < 0.01$ ) as well as more frequent respiratory insufficiency, severe muscle weakness and facial dysmorphism (OR:  $> 1$ ,  $P < 0.05$ ).

If patients develop more severe phenotypes than juvenile forms (JFs; Table 2), particularly with cognitive impairment requiring more frequent specialized professional attention (OR: 4.6,  $P < 0.001$ ). IFs also more frequently display dysphagia, facial dysmorphism, cardiac conduction defects, cataracts and muscle involvement, such as muscle weakness and respiratory insufficiency (OR:  $> 1$ ,  $P < 0.05$ ). In contrast, the probability of developing severe myotonia is higher in JF patients (OR:  $< 1$ ,  $P < 0.05$ ).

The milder cognitive impairment described in JFs is one of the main differences between this form and the adult form (AF; Table 2). In fact, despite the non-significant OR for

educational level, JF patients face greater employment challenges and more frequently require specialized professional attention. JFs also present with a more severe phenotype including, in particular, more pronounced myotonia, greater somnolence and, more frequently, dysphagia, respiratory insufficiency, muscle weakness and facial dysmorphism (OR:  $> 1$ ,  $P < 0.05$ ).

AFs differ from the late-onset form (LFs) by more frequently having muscle weakness and GI symptoms, and a greater probability of developing dysphagia at the same age (OR:  $> 1$ ,  $P < 0.05$ ). Facial dysmorphism, cognitive impairment, cardiac conduction defects, cataracts and severe myotonia are also more frequent in AF patients.

### 3.4. DM1 clinical spectrum: a temporal succession of distinct profiles

A graphic representation of the overall age of onset of DM1 manifestations for each clinical form highlights the temporal succession of each discrete clinical profile (Fig. 3). The earliest symptoms appear with CFs and show clusters of muscle signs, GI troubles, respiratory insufficiency and cardiac defects. The time window for the appearance of each symptom cluster may vary, with some symptom groups showing a ratio of 1:2 between the earliest and latest age of onset. Surprisingly, LFs differ from the other forms by having a specific profile, with DM1 manifestations arising within a period of 5 years. In spite of the limited overlap of some symptoms, which is consistent with a temporal DM1 continuum, several clinical features appear to have a specific time of occurrence according to clinical form.

In the three early-onset forms, muscle symptoms and GI troubles are expressed early in the course of disease. In CFs, muscle weakness typically arises before myotonia, and

Table 2 – Comparisons of clinical manifestations of myotonic dystrophy type 1 (DM1) clinical forms.

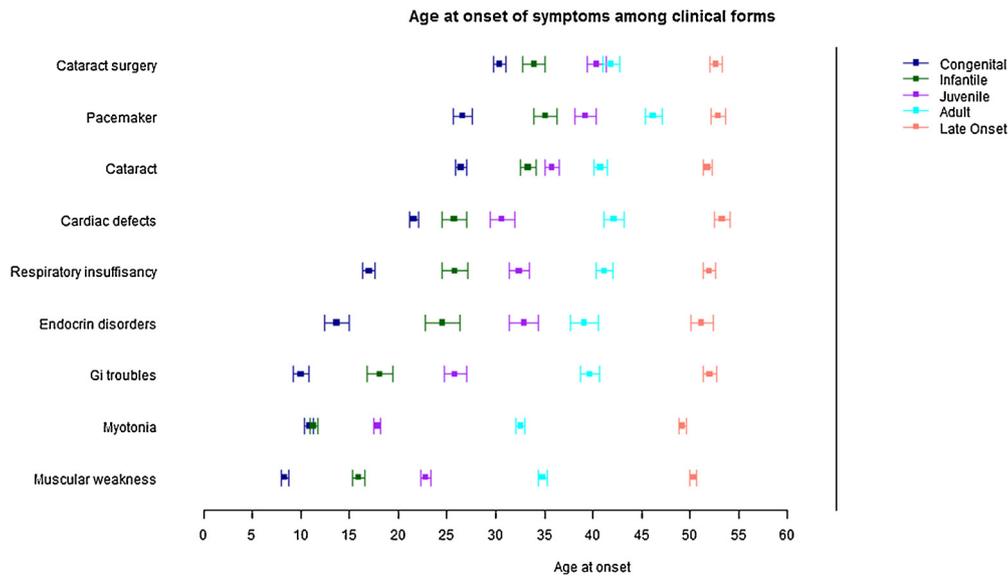
	Congenital (CF) n (%)	Infantile (IF) n (%)	CF vs. IF OR [95% CI]	Juvenile (JF) n (%)	IF vs. JF OR [95% CI]	Adult (AF) n (%)	JF vs. AF OR [95% CI]	Late-onset (LF) n (%)	AF vs. LF OR [95% CI]
Lower educational level	22 (100.0)	75 (67.0)	N/A	157 (57.7)	1.58 [1-2.5] <sup>†</sup>	175 (59.5)	1.08 [0.8-1.4]	79 (53.4)	1.81 [1.1-2.9] <sup>†</sup>
Specialized professional attention	29 (93.5)	44 (60.3)	9.6 [2-45] <sup>***</sup>	34 (24.8)	4.58 [2.5-8.4] <sup>***</sup>	18 (12.3)	2.19 [1.1-4.5] <sup>†</sup>	1 (2.8)	4.68 [0.6-39]
Facial dysmorphism	23 (82.1)	77 (61.6)	2.65 [0.9-7.5] <sup>†</sup>	123 (46.1)	1.89 [1.2-2.9] <sup>**</sup>	101 (35.2)	1.65 [1.2-7.5] <sup>†</sup>	43 (25.9)	1.52 [0.9-2.5] <sup>†</sup>
Respiratory insufficiency	37 (66.1)	97 (50.3)	2.76 [1.4-5.4] <sup>**</sup>	146 (36.3)	2.23 [1.5-3.2] <sup>***</sup>	141 (32.0)	1.83 [1.3-5.4] <sup>**</sup>	61 (31.9)	1.37 [0.9-2.1] <sup>†</sup>
Muscle weakness	36 (49.3)	106 (42.1)	2.68 [1.5-4.9] <sup>**</sup>	209 (39.1)	1.5 [1.1-2.1] <sup>†</sup>	258 (45.0)	1.44 [1.1-4.9] <sup>†</sup>	89 (33.8)	3.23 [2.3-4.6] <sup>***</sup>
Infertility	1 (6.2)	21 (25.3)	0.23 [0-1.9]	55 (24.8)	1.07 [0.6-1.9]	65 (21.5)	1.18 [0.8-1.9]	19 (11.8)	1.38 [0.7-2.6]
Diabetes	1 (1.2)	19 (7.2)	0.31 [0-2.5]	43 (7.7)	1.19 [0.7-2.1]	65 (10.8)	1.09 [0.7-2.5]	33 (12.1)	1.3 [0.8-2.2]
Overweight/obesity	26 (35.1)	105 (41.7)	1.1 [0.6-2]	217 (40.8)	1.15 [0.8-1.6]	271 (46.2)	1.07 [0.8-2]	134 (51.5)	1.02 [0.7-1.4]
Cardiac conduction defects	19 (32.8)	96 (45.7)	0.76 [0.4-1.4]	165 (40.6)	1.47 [1-2.1] <sup>†</sup>	248 (50.1)	1.13 [0.8-1.4]	126 (55.8)	1.49 [1-2.2] <sup>†</sup>
Cataracts	29 (48.3)	127 (56.7)	1.67 [0.9-3.3]	253 (57.0)	1.48 [1-2.2] <sup>†</sup>	397 (72.4)	1.03 [0.8-3.3]	223 (78.5)	1.67 [1.1-2.5] <sup>†</sup>
Severe myotonia	26 (36.6)	96 (37.9)	0.92 [0.5-1.6]	236 (44.3)	0.76 [0.6-1] <sup>†</sup>	170 (30.7)	1.68 [1.3-1.6] <sup>***</sup>	53 (19.8)	1.42 [1-2.1] <sup>†</sup>
Dysphagia	45 (60.8)	148 (56.9)	1.5 [0.9-2.6]	264 (49.2)	1.51 [1.1-2] <sup>**</sup>	297 (51.7)	1.26 [1-2.6] <sup>†</sup>	143 (51.6)	1.47 [1.1-2] <sup>†</sup>
GI symptoms	26 (34.2)	121 (47.5)	0.66 [0.4-1.2]	227 (44.2)	1.19 [0.9-1.6]	251 (45.1)	1.21 [0.9-1.2]	111 (41.3)	1.62 [1.2-2.3] <sup>**</sup>
Somnolence	7 (15.2)	48 (26.2)	0.64 [0.3-1.6]	100 (25.9)	1.1 [0.7-1.6]	89 (22.1)	1.41 [1-1.6] <sup>†</sup>	43 (24.3)	0.91 [0.6-1.4]

Odd ratios (OR) were obtained by logistic-regression adjusted for age; N/A: model not applied because no congenital subject had a high educational level (0/22).

<sup>†</sup> P < 0.05.

<sup>\*\*</sup> P < 0.01.

<sup>\*\*\*</sup> P < 0.001.



**Fig. 3 – Age of onset of DM1 manifestations in the five clinical forms. Each square corresponds to the mean age of onset and 95% confidence interval.**

respiratory and cardiac defects are early events (at around 20 years). In contrast, in IFs, myotonia is the first muscle symptom. In addition, JFs are further distinguished from the other childhood forms by early cardiac defects. AFs differ from JFs by the nature of the second-occurring symptoms, which, instead of GI troubles, are cataracts and endocrine disorders. Moreover, in AFs, cataract surgery is needed considerably sooner after the diagnosis of cataract. LFs present a temporal profile somewhat similar to AFs, with the main difference being a shorter delay in the appearance of all symptoms.

#### 4. Discussion

This present work highlights the clinical spectrum in DM1 and provides strong evidence for a disease classification model based on five clinical forms. Our data demonstrate that all forms of DM1 differ in terms of CTG expansion size, frequency of symptoms and age of onset of disease manifestations.

Previous studies have reported a broadly inverse correlation between CTG repeat size and age of onset [7,8]. However, the high genetic variability, highlighted in our analysis by the overlap in CTG size distribution, raises some relevant questions about the use of genetic results for disease prognosis. Indeed, our present study has shown that mutation size can have prognostic value when associated with other criteria, such as gender [49], and help to predict the severity of the phenotype.

Our main goal was to define the clinical features of the five disease grades, which have demonstrated that, beyond the clinical continuum from CFs to LFs, specific characteristics are present in each clinical form. First, our study showed that the occurrence and age of onset of DM1 symptoms are related to clinical grade. This finding indicates that the medical care of patients should be adapted according to clinical form, including both the type and frequency of recommended

clinical investigations. Our results also highlight the fact that symptoms commonly correlated with aging can develop very early in certain clinical forms, as seen with cataracts in CFs and IFs, as well as endocrine disorders in JFs. This was also the case with other features, as cardiac defects and pacemaker implantation may be necessary at 20 and 23 years of age, respectively, in early-onset forms (CFs, IFs, JFs). Strikingly, a very narrow time interval was noted with the appearance of all DM1 symptoms in LFs, which should translate to greater medical attention during clinical follow-ups of these patients, who are often otherwise considered mildly affected.

Our study also refines the clinical description of the childhood period. Besides the known characteristics of CFs and IFs [19,24], some remarkable clinical specificities were also identified. Such findings may be of importance for the healthcare management of early-onset DM1 patients. It was also shown that CF patients, characterized by severe cognitive impairment, can develop early respiratory insufficiency and cardiac defects whereas IF patients, who express less marked cognitive impairment, differ from the other patient groups by early-onset of myotonia. JFs span the continuum between IFs and AFs, and share some overlapping features. Nevertheless, JF patients differ from IFs by having more severe myotonia and earlier endocrine disorders, while differing from AF patients by having often underdiagnosed cognitive impairment, earlier GI and cardiac issues, and earlier respiratory insufficiency and muscle defects.

#### 5. Conclusion

The present study has shown that the unique DM-Scope registry can meaningfully contribute to investigations of the wide clinical spectrum and assessments of DM1 disease classifications. Our findings support a five-grade clinical model of disease classification and confirm the clinical

continuum of DM1, which spans the time of birth to late adulthood. Interestingly, our study results indicate that the clinical spectrum comprises not only a temporal succession of similar patterns of symptoms, but also different clinical specificities for each clinical form, resulting in distinguishable, discrete profiles. The distinctive findings for each clinical form have prompted us to propose that optimal classification of DM1 patients is a key step towards improvements in both the design of clinical studies and patients' care management.

## Disclosure of interest

The author declares that he has no competing interest. *boëuf*

## Appendix A. French Myotonic Dystrophy Clinical Network

Amarof Khadija (centre hospitalier universitaire de Fort-de-France, unité de neuromyologie, route de Châteaubœuf-La-Meynard, BP 632, 97261 Fort-de-France cedex – [khadija.amarof@chu-fortdefrance.fr](mailto:khadija.amarof@chu-fortdefrance.fr)), Marie Christine Arne Bes (neurologie, pôle neurosciences, hôpital Pierre-Paul-Riquet, place du Docteur-Baylac, TSA 40031, 31059 Toulouse cedex 9, Hall B – [arne-bes.mc@chu-toulouse.fr](mailto:arne-bes.mc@chu-toulouse.fr)), Anne-Catherine Aube-Nathier (consultation multidisciplinaire maladies neuromusculaires pour adultes, département de neurologie, CHU d'Angers, 4, rue Larrey, 49933 Angers cedex 9, France – [acaube-nathier@chu-angers.fr](mailto:acaube-nathier@chu-angers.fr)), Anne-Laure Bedat-Millet (service de neurologie, 5<sup>e</sup> étage, pavillon Félix-Dévés 1, CHU Nicolle, 76031 Rouen cedex, France – [anne-laure.bedat-millet@chu-rouen.fr](mailto:anne-laure.bedat-millet@chu-rouen.fr)), Anthony Behin (institut de myologie, hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France – [anthony.behin@psl.aphp.fr](mailto:anthony.behin@psl.aphp.fr)), Remi Bellance (centre hospitalier universitaire de Fort-de-France, unité de neuromyologie, route de Châteaubœuf-La-Meynard, BP 632, 97261 Fort-de-France cedex – [remi.bellance@gmail.com](mailto:remi.bellance@gmail.com)), Rabah Benyaou (institut de myologie, hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France – [r.benyaou@institut-myologie.org](mailto:r.benyaou@institut-myologie.org)), Véronique Bombard (service de médecine physique et de réadaptation, hôpital Sébastropole, 48, rue de Sébastropole, 51090 Reims, France – [vbombart@chu-reims.fr](mailto:vbombart@chu-reims.fr)), Françoise Bouhour (centre SLA, service d'électroneuromyographie et pathologies neuromusculaires, hôpital Pierre-Wertheimer, CHU de Lyon, 59, boulevard Pinel, 69677 Bron cedex, France – [francoise.bouhour@chu-lyon.fr](mailto:francoise.bouhour@chu-lyon.fr)), Celia Boutte (pôle de psychiatrie et neurologie, CHU de Grenoble, site Nord, Hôpital Albert-Michallon, 38043 Grenoble cedex, France – [cboutte@chu-grenoble.fr](mailto:cboutte@chu-grenoble.fr)), François Boyer (service de médecine physique et de réadaptation, hôpital Sébastropole, 48, rue de Sébastropole, 51090 Reims – [fboyer@chu-reims.fr](mailto:fboyer@chu-reims.fr)), Françoise Chapon (centre de compétences des maladies neuromusculaires Caen-Rouen, laboratoire d'anatomie pathologie-Neuropathologie, CHU, hôpital Côte de Nacre, avenue de la Côte de Nacre, 14033 Caen cedex 9, France – [chapon-f@chu-caen.fr](mailto:chapon-f@chu-caen.fr)), Raphaelle Chasseriau (centre hospitalier universitaire de Nantes, clinique médicale pédiatrique, hôpital

Mère-Enfant, 7, quai Moncousu, 44093 Nantes cedex 1. Laboratoire d'explorations fonctionnelles, CHU de Nantes, hôpital-Dieu, 1, place Alexis-Ricordeau, 44093 Nantes cedex 1, France – [raphaele.chasseriau@chu-nantes.fr](mailto:raphaele.chasseriau@chu-nantes.fr)), Pascal Cintas (neurologie, pôle neurosciences, hôpital Pierre-Paul-Riquet, place du Docteur-Baylac, TSA 40031, 31059 Toulouse cedex 9, Hall B – [cintas.p@chu-toulouse.fr](mailto:cintas.p@chu-toulouse.fr)), Marie-Carmen Cruz (neurologie, pôle neurosciences, hôpital Pierre-Paul-Riquet, place du Docteur-Baylac, TSA 40031, 31059 Toulouse cedex 9, Hall B – [cruz.mc@chu-toulouse.fr](mailto:cruz.mc@chu-toulouse.fr)), Ana-Maria Cobo (hôpital Hendaye, route de la Corniche, BP 40139, 64701 Hendaye cedex, France – [ana-maria.cobo@hnd.aphp.fr](mailto:ana-maria.cobo@hnd.aphp.fr)), Claude Desnuelle (système nerveux périphérique, muscle SLA-consultation des maladies neuromusculaires, pasteur 2, niveau 1, Zone C-CHU de Nice, hôpital Pasteur, 30, avenue de la voie Romaine, CS 51069, 06001 Nice cedex 1, France – [desnuelle.c@chu-nice.fr](mailto:desnuelle.c@chu-nice.fr)), Romain Deschamps (centre hospitalier universitaire de Fort-de-France, unité de neuromyologie, route de Châteaubœuf-La-Meynard, BP 632, 97261 Fort-de-France cedex – [romain.deschamps@chu-fortdefrance.fr](mailto:romain.deschamps@chu-fortdefrance.fr)), Andoni Echaniz-Laguna (hôpital de jour, neurologie, pôle tête-cou/CETD CHU de Strasbourg, hôpital de HautePierre, 1, avenue Molière, 67200 Strasbourg France – [andoni.echaniz-laguna@chru-strasbourg.fr](mailto:andoni.echaniz-laguna@chru-strasbourg.fr)), Xavier Ferrer (service de neurologie, hôpital Pellegrin, CHU, place Amelie-Raba-Léon, 33000 Bordeaux, France – [xavier.ferrer@chu-bordeaux.fr](mailto:xavier.ferrer@chu-bordeaux.fr)), Alice Goldenberg (unité de génétique clinique Rez de Jardin, Anneau Central, CHU Nicolle, 76031 Rouen cedex, France – [alice.goldenberg@chu-rouen.fr](mailto:alice.goldenberg@chu-rouen.fr)), Sarah Grotto (unité de génétique, clinique Rez de Jardin, Anneau Central, CHU Nicolle, 76031 Rouen cedex, France – [sarah.grotto@chu-rouen.fr](mailto:sarah.grotto@chu-rouen.fr)), Karima Ghorab (service de neurologie, CHU Dupuytren, 2, avenue Martin-Lutherking, 87042 Limoges, France – [ghorkari1970@gmail.com](mailto:ghorkari1970@gmail.com)), Agnes Jacquin-Piques (service de neurophysiologie enfants et adultes, hôpital F.-Mitterrand, 14, rue Paul-Gaffarel, 21079 Dijon cedex – [agnes.jacquin-piques@chu-dijon.fr](mailto:agnes.jacquin-piques@chu-dijon.fr)), Hubert Journal (CHBA centre hospitalier Bretagne Atlantique, CH Chubert, 20, boulevard du Général-Maurice-Guillaudot, BP 70555, 56017 Vannes cedex, France – [hubert.journal@ch-bretagne-atlantique.fr](mailto:hubert.journal@ch-bretagne-atlantique.fr)), Raul Juntas Morales (CHRU de Montpellier, hôpital Gui-de-Chauliac, 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier cedex 5, France – [r-juntasmorales@chu-montpellier.fr](mailto:r-juntasmorales@chu-montpellier.fr)), Pascal Laforet (institut de myologie, hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France – [pascal.laforet@psl.aphp.fr](mailto:pascal.laforet@psl.aphp.fr)), Françoise Lebeau (service de neurologie, CHU Dupuytren, 2, avenue Martin-Lutherking, 87042 Limoges, France – [francoise.lebeau@chu-limoges.fr](mailto:francoise.lebeau@chu-limoges.fr)), Armelle Magot (centre hospitalier universitaire de Nantes, clinique médicale pédiatrique, hôpital Mère-Enfant, 7, quai Moncousu, 44093 Nantes cedex 1. Laboratoire d'explorations fonctionnelles, CHU de Nantes, hôpital-Dieu, 1, place Alexis-Ricordeau, 44093 Nantes cedex 1, France – [armelle.magot@chu-nantes.fr](mailto:armelle.magot@chu-nantes.fr)), Laurent Magy (service de neurologie, CHU Dupuytren, 2, avenue Martin-Lutherking, 87042 Limoges, France – [laurent.magy@chu-limoges.fr](mailto:laurent.magy@chu-limoges.fr)), Dominique Menard (consultation neuromusculaire, CHU, hôpital Pontchaillou, 2, rue Henri-le-Guilloux, 35033 Rennes, France – [dominique.menard@gmail.com](mailto:dominique.menard@gmail.com)), Maud Michaud (service de neurologie, CHU de Nancy, hôpital Central, 29, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 54035 Nancy,

France – [m.michaud@chu-nancy.fr](mailto:m.michaud@chu-nancy.fr)), Marie Christine Minot (consultation neuromusculaire, CHU, hôpital Pontchaillou, 2, rue Henri-le-Guilloux, 35033 Rennes, France – [minot.mc@wanadoo.fr](mailto:minot.mc@wanadoo.fr)), Aleksandra Nadaj-Pakleza (consultation multidisciplinaire maladies neuromusculaires pour adultes, département de neurologie, CHU d'Angers, 4, rue Larrey, 49933 Angers cedex 9, France – [alpakleza@chu-angers.fr](mailto:alpakleza@chu-angers.fr)), Laurent Pasquier (génétique médicale, 16, boulevard Bulgarie, BP 90347, CHU, hôpital Sud, 35200 Rennes, France – [laurent.pasquier@chu-rennes.fr](mailto:laurent.pasquier@chu-rennes.fr)), Sybille Pellieux (service de médecine physique et réadaptation, CHRU de Tours, hôpital Trousseau, avenue de la République, Chambray-lès-Tours 37044 Tours cedex 9 – [s.pellieux@chu-tours.fr](mailto:s.pellieux@chu-tours.fr)), Yann Pereon (centre hospitalier universitaire de Nantes, clinique médicale pédiatrique, hôpital Mère-Enfant, 7, quai Moncousu, 44093 Nantes cedex 1. Laboratoire d'explorations fonctionnelles, CHU de Nantes, hôtel-Dieu, 1, place Alexis-Ricordeau, 44093 Nantes cedex 1, France – [yann.pereon@univ-nantes.fr](mailto:yann.pereon@univ-nantes.fr)), Marguerite Preudhomme (service de médecine et de réadaptation, centre hospitalier régional universitaire de Lille, 2, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille cedex – [marguerite.preudhomme@chru-lille.fr](mailto:marguerite.preudhomme@chru-lille.fr)), Jean Poujet (service de neurologie, hôpital de la Timone, 1, chemin de l'Armée d'Afrique, 13385 Marseille cedex – [jpoujet@ap-hm.fr](mailto:jpoujet@ap-hm.fr)), Sabrina Sacconi (centre de référence maladies neuromusculaires et SLA, CHU de Nice, UMR CNRS 7277, Inserm 1091/IBV, faculté de médecine, université de Nice, 30, voie Romaine, CS51069, 06001 Nice cedex 1 – [sacconi.s@chu-nice.fr](mailto:sacconi.s@chu-nice.fr)), Emmanuelle Salort-Campana (centre de référence maladies neuromusculaires et SLA, hôpital de la Timone, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 20, France – [emmanuelle.salort-campana@ap-hm.fr](mailto:emmanuelle.salort-campana@ap-hm.fr)), Guilhem Sole (service de neurologie, hôpital Pellegrin, CHU, place Amélie-Raba-Léon, 33000 Bordeaux, France – [guilhem.sole@chu-bordeaux.fr](mailto:guilhem.sole@chu-bordeaux.fr)), Tanya Stojkovic (institut de myologie, hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France – [tanya.stojkovic@psl.aphp.fr](mailto:tanya.stojkovic@psl.aphp.fr)), Frédéric Taithe (service de neurologie, CHU, 30, place Henri-Dunant, 63000 Clermont-Ferrand – [ftaithe@chu-clermontferrand.fr](mailto:ftaithe@chu-clermontferrand.fr)), Vincent Tiffereau (service de médecine et de réadaptation, centre hospitalier régional universitaire de Lille, 2, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille cedex – [v-tiffereau@chru-lille.fr](mailto:v-tiffereau@chru-lille.fr)), Andoni Urtizberea (hôpital Hendaye, route de la Corniche, BP 40139, 64701 Hendaye cedex – [andoni.urtizberea@hnd.aphp.fr](mailto:andoni.urtizberea@hnd.aphp.fr)), Christophe Vial (centre SLA, service d'électroneuromyographie et pathologies neuromusculaires, hôpital Pierre-Wertheimer, CHU de Lyon, 59, boulevard Pinel, 69677 Bron cedex, France – [christophe.vial@chu-lyon.fr](mailto:christophe.vial@chu-lyon.fr)), Fabien Zagnoli (service de neurologie, hôpital d'instruction des armées Clermont-Tonnerre, rue Colonel-Fonferrier, BP 41, 29240 Brest cedex 9, France – [fabien.zagnoli@santarm.fr](mailto:fabien.zagnoli@santarm.fr)).

## REFERENCES

- [1] Harper P. Myotonic dystrophy. In: *Medicine*, 3rd Edition – Major problems in neurology, 2001.
- [2] Aslanidis C, Jansen G, Amemiya C, Shutler G, Mahadevan M, et al. Cloning of the essential myotonic dystrophy region and mapping of the putative defect. *Nature* 1992;355(6360):548-51.
- [3] Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, Buckler AJ, Church D, 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* 1992;68(4):799-808.
- [4] Fu YH, Pizzuti A, Fenwick Jr RG, King J, Rajnarayan S, et al. An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy. *Science* 1992;255(5049):1256-8.
- [5] Mahadevan M, Tsilfidis C, Sabourin L, Shutler G, Amemiya C, et al. Myotonic dystrophy mutation: an unstable CTG repeat in the 3' untranslated region of the gene. *Science* 1992;255(5049):1253-5.
- [6] Harley HG, Brook JD, Rundle SA, Crow S, Reardon W, et al. Expansion of an unstable DNA region and phenotypic variation in myotonic dystrophy. *Nature* 1992;355(6360):545-6.
- [7] Hunter A, Tsilfidis C, Mettler G, Jacob P, Mahadevan M, et al. The correlation of age of onset with CTG trinucleotide repeat amplification in myotonic dystrophy. *J Med Genet* 1992;29(11):774-9.
- [8] Harper PS, Harley HG, Reardon W, Shaw DJ. Anticipation in myotonic dystrophy: new light on an old problem. *Am J Hum Genet* 1992;51(1):10-6.
- [9] Novelli G, Gennarelli M, Menegazzo E, Mostacciolo ML, Pizzuti A, et al. (CTG)<sub>n</sub> triplet mutation and phenotype manifestations in myotonic dystrophy patients. *Biochem Med Metab Biol* 1993;50(1):85-92.
- [10] Eguchi I, Koike R, Onodera O, Tanaka K, Kondo H, et al. Correlation between degrees of the CTG repeat expansion and clinical features of myotonic dystrophy. *Rinsho Shinkeigaku* 1994;34(2):118-23.
- [11] Jaspert A, Fahsold R, Grehl H, Claus D. Myotonic dystrophy: correlation of clinical symptoms with the size of the CTG trinucleotide repeat. *J Neurol* 1995;242(2):99-104.
- [12] Gennarelli M, Novelli G, Andreasi Bassi F, Martorell L, Cornet M, et al. Prediction of myotonic dystrophy clinical severity based on the number of intragenic [CTG]<sub>n</sub> trinucleotide repeats. *Am J Med Genet* 1996;65(4):342-7.
- [13] Martorell L, Johnson K, Boucher CA, Baiget M, et al. Somatic instability of the myotonic dystrophy (CTG)<sub>n</sub> repeat during human fetal development. *Hum Mol Genet* 1997;6(6):877-80.
- [14] Utsugisawa K, Yamagata M, Nagane Y, Tohgi H, et al. Effects of CTG repeat expansion on quantitative muscle histopathology in myotonic dystrophy. *Nihon Rinsho* 1997;55(12):3214-8.
- [15] Gharehbaghi-Schnell EB, Finsterer J, Korschneck I, Mamoli B, Binder BR. Genotype-phenotype correlation in myotonic dystrophy. *Clin Genet* 1998;53(1):20-6.
- [16] Marchini C, Lonigro R, Verriello L, Pellizzari L, Bergonzi P, et al. Correlations between individual clinical manifestations and CTG repeat amplification in myotonic dystrophy. *Clin Genet* 2000;57(1):74-82.
- [17] Garcia-Gomez T, Maestre J, Garrido ML, Vilches R, Fernandez MD, et al. Genotype-phenotype correlation in myotonic dystrophy and prediction of clinical seriousness. *Rev Neurol* 1999;29(6):499-502.
- [18] Morales F, Couto JM, Higham CF, Hogg G, Cuenca P, et al. Somatic instability of the expanded CTG triplet repeat in myotonic dystrophy type 1 is a heritable quantitative trait and modifier of disease severity. *Hum Mol Genet* 2012;21(16):3558-67.
- [19] Ho G, Cardamone M, Farrar M. Congenital and childhood myotonic dystrophy: Current aspects of disease and future directions. *World J Clin Pediatr* 2015;4(4):66-80.
- [20] Jean S, Richer L, Laberge L, Mathieu J. Comparisons of intellectual capacities between mild and classic adult-onset phenotypes of myotonic dystrophy type 1 (DM1). *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:186.

- [21] Schilling L, Forst R, Forst J, Fujak A. Orthopaedic disorders in myotonic dystrophy type1: descriptive clinical study of 21 patients. *BMC Musculoskelet Disord* 2013;14:338.
- [22] Huin V, Vasseur F, Schraen-Maschke S, Dhaenens CM, Devos P, et al. MBNL1 gene variants as modifiers of disease severity in myotonic dystrophy type1. *J Neurol* 2013;260(4):998-1003.
- [23] Bird TD. Myotonic dystrophy type 1. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Fong CT, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews*<sup>®</sup> [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016; 1999[updated 2015 Oct 22].
- [24] Echenne B, Rideau A, Roubertie A, Sébire G, Rivier F, et al. Myotonic dystrophy type I in childhood long-term evolution in patients surviving the neonatal period. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12(3):210-23.
- [25] Gagnon C, Chouinard MC, Laberge L, Veillette S, Bégin P, et al. Healthsupervision and anticipatoryguidance in adultmyotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord* 2010;20(12):847-51.
- [26] Hermans MC, Hoeijmakers JG, Faber CG, Merkies IS. Reconstructing the Rasch-built myotonic dystrophy type 1 activity and participation scale. *PLoS One* 2015;10(10).
- [27] Angeard N, Jacquette A, Gargiulo M, Radvanyi H, Moutier S, et al. A new window on neurocognitive dysfunction in the childhood form of myotonic dystrophytype1 (DM1). *Neuromuscul Disord* 2011;21(7):468-76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2011.04.009> [Epub 2011 May 17].
- [28] Mathieu J, Prévost C. Epidemiological surveillance of myotonic dystrophy type 1: a 25-year population-based study. *Neuromuscul Disord*. 2012;22(11):974-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2012.05.017> [Epub 2012 Aug 1].
- [29] Bouchard JP, Cossette L, Bassez G, Puymirat J. Natural history of skeletal muscle involvement in myotonic dystrophy type 1: a retrospective study in 204 cases. *J Neurol* 2015;262(2):285-93. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-014-7570-x> [Epub 2014 Nov 8].
- [30] Brembilla-Perrot B, Luporsi JD, Louis S, Kaminsky P. Long-term follow-up of patients with myotonic dystrophy: an electrocardiogram every year is not necessary. *Europace* 2011;13(2):251-7.
- [31] Kaminsky P, Brembilla-Perrot B, Pruna L, Poussel M, Chenuel B. Age, conduction defects and restrictive lung disease independently predict cardiac events and death in myotonic dystrophy. *Int J Cardiol* 2013;162(3):172-8.
- [32] Nigro G, Russo V, Rago A, Antonio Papa A, Palladino A, et al. Right atrial preference pacing algorithm in the prevention of paroxysmal atrial fibrillation in myotonic dystrophy type 1 patients: a long-term follow-up study. *Acta Myol* 2012;31(2):139-43.
- [33] Brembilla-Perrot B, Schwartz J, Huttin O, Frikha Z, Sellal JM, et al. Atrial flutter or fibrillation is the most frequent and life-threatening arrhythmia in myotonic dystrophy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014;37(3):329-35.
- [34] Ha AH, Tarnopolsky MA, Bergstra TG, Nair GM, Al-Qubbany A, et al. Predictors of atrio-ventricular conduction disease, long-term outcomes in patients with myotonic dystrophy types I and II. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012;35(10):1262-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8159.2012.03351.x> [Epub 2012 Mar 4].
- [35] PericS, Stojanovic VR, Basta I, Peric M, Milicev M, et al. Influence of multisystemic affection on health-related quality of life in patients with myotonic dystrophy type 1. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115(3):270-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.05.015> [Epub 2012 Jun 12].
- [36] Rakocevic Stojanovic V, PericS, Paunic T, Pavlovic S, Cvitan E, et al. Cardiologic predictors of sudden death in patients with myotonic dystrophy type 1. *J Clin Neurosci* 2013;20(7):1002-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2012.09.014> [Epub 2013 May 15].
- [37] Jones K, Pitceathly RD, Rose MR, McGowan S, Hill M, et al. Interventions for dysphagia in long-term, progressive muscle disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD004303. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004303.pub4.Review>.
- [38] Wahbi K, Sebag FA, Lellouche N, Lazarus A. Atrial flutter in myotonic dystrophy type 1: patient characteristics and clinical outcome. *Neuromuscul Disord* 2016;26(3):227-33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2016.01.005> [Epub 2016 Feb 10].
- [39] Kaminsky P, Poussel M, Pruna L, Deibener J, Chenuel B, et al. Organ dysfunction and muscular disability in myotonic dystrophy type 1. *Medicine (Baltimore)* 2011;90(4):262-8. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e318226046b>.
- [40] Kierkegaard M, Harms-Ringdahl K, Edström L, Widén Holmqvist L, Tollbäck A. Feasibility and effects of a physical exercise programme in adults with myotonic dystrophy type 1: a randomized controlled pilot study. *J Rehabil Med* 2011;43(8):695-702. <http://dx.doi.org/10.2340/16501977-0833>.
- [41] Hammarén E, Kjellby-Wendt G, Kowalski J, Lindberg C. Factors of importance for dynamic balance impairment and frequency of falls in individuals with myotonic dystrophy type 1 – a cross-sectional study – including reference values of Timed Up & Go, 10 m walk and step test. *Neuromuscul Disord* 2014;24(3):207-15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2013.12.003> [Epub 2013 Dec 15].
- [42] Aldehag A, Jonsson H, Lindblad J, Kottorp A, Ansvet T, Kierkegaard M. Effects of hand-training in persons with myotonic dystrophy type 1 – a randomised controlled cross-over pilot study. *Disabil Rehabil* 2013;35(21):1798-807.
- [43] Heatwole C, Bode R, Johnson N, Dekdebrun J, Dilek N, et al. Myotonic Dystrophy Health Index: initial evaluation of a disease-specific outcome measure. *Muscle Nerve* 2014;49(6):906-14. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.24097>.
- [44] Hammarén E, Kjellby-Wendt G, Lindberg C. Muscle force, balance and falls in muscular impaired individuals with myotonic dystrophy type 1: a five-year prospective cohort study. *Neuromuscul Disord* 2015;25(2):141-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2014.11.004> [Epub 2014 Nov 13].
- [45] Heatwole C, Bode R, Johnson NE, Dekdebrun J, et al. Myotonic dystrophy health index: correlations with clinical tests and patient function. *Muscle Nerve* 2016;53(2):183-90. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.24725> [Epub 2015 Dec 29].
- [46] Nakamori M, Sobczak K, Puwanant A, Welle S, Eichinger K, et al. Splicing biomarkers of disease severity in myotonic dystrophy. *Ann Neurol* 2013;74(6):862-72. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.23992>.
- [47] Koutsoulidou A, Kyriakides TC, Papadimas GK, Christou Y, Kararizou E, et al. Elevated muscle-specific miRNAs in serum of myotonic dystrophy patients relate to muscle disease progress. *PLoS One* 2015;10(4):e0125341. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0125341> [eCollection 2015].
- [48] Mathieu J, Boivin H, Meunier D, Gaudreault M, Bégin P. Assessment of a disease-specific muscular impairment rating scale in myotonic dystrophy. *Neurology* 2001;56(3):336-40.
- [49] Dogan C, De Antonio M, Hamroun D, Varet H, Fabbro M, 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. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0148264> [eCollection 2016].

Nous avons pu montrer que notre proposition de classification en 5 formes cliniques était pertinente et que chaque forme est associée à des caractéristiques phénotypiques qui permettent malgré le continuum clinique de les distinguer.

## 3 Une nouvelle classification basée sur une approche non supervisée

### 3.1 Objectif et méthodes

Dans l'article précédent [149], la classification clinique est définie sur le seul critère de l'âge de début de la maladie, défini comme étant l'âge d'apparition du premier symptôme rattachable à la maladie. Nous avons donc cherché à identifier des groupes de patients, de profils homogènes, selon une méthode capable de prendre en compte une série de variables jugées cliniquement pertinentes. A terme cette démarche serait susceptible de générer une nouvelle classification clinique, du moins une stratification des cas, fondée sur un plus grand nombre de critères cliniques. Ces résultats ne sont pas encore publiés, l'article est en cours d'écriture.

L'étude a été réalisée sur les données de la visite initiale de 1932 patients DM1 inclus dans DM-Scope. Nous avons retenu 22 variables reflétant le profil des patients, sélectionnées avec l'aide des cliniciens. L'âge de consultation a été pris en compte pour éviter un biais induit par le temps séparant le début de la maladie de la date de consultation.

Seuls les patients ayant moins de 20% de données manquantes ont été conservés pour l'étude et les données manquantes ont été imputées. La méthode d'imputation multiple utilisée est basée sur l'analyse factorielle des données mixtes [19] et réalisée sous le logiciel **R** à l'aide du package `missMDA` [119].

La méthode de classification non supervisée choisie est l'Analyse Factorielle des Données Mixtes (AFMD) introduite par B. Escofier et G. Saporta ([61], [194]) et résumé par J. Pagès [167]. C'est une technique d'analyse des données permettant de décrire les liaisons entre plusieurs variables qualitatives et quantitatives simultanément observées. Le terme « mixte » renvoie à la présence simultanée, en tant qu'éléments actifs, de variables quantitatives et qualitatives. L'AFMD fonctionne sur le même principe qu'une Analyse en Composantes Principales (ACP) pour les variables quantitatives et comme une Analyse des Correspondances Multiples (ACM) pour les variables qualitatives. De ce fait, l'AFMD, comme l'ACM, permet de faire ressortir les associations entre plusieurs variables mixtes, les liens entre chaque modalité d'une variable qualitative donnée et les

modalités des autres variables, et de mettre en évidence les groupes d'individus qui se ressemblent. L'AFMD a été réalisée sous le logiciel R à partir du package `FactoMineR` [142].

Cependant, cette méthode ne permet pas d'identifier de manière précise le nombre de classes à retenir pour une description plus fine. Ainsi, en complément à l'AFMD initialement réalisée, il est opportun d'effectuer une classification que nous allons faire sur les axes sélectionnés de l'AFMD. En effet, la classification est une technique statistique dont le but est de créer des classes homogènes les plus éloignées les unes des autres. Elle vise à regrouper soit les individus décrits par un ensemble de variables, soit les variables observées sur des individus et à interpréter ces différents regroupements par une synthèse des résultats. La méthode de classification utilisée dans ce travail est la Classification Ascendante Hiérarchique (CAH), qui - par un algorithme - met en évidence les liens hiérarchiques entre individus ou groupes d'individus et permet de choisir de façon optimale le nombre de classes [84]. Le principe de l'algorithme repose sur la création, à chaque étape, d'une partition obtenue en agrégeant deux à deux les éléments les plus proches. Le critère d'agrégation est celui de Ward, basé sur l'inertie. L'idée générale est d'agréger les éléments en minimisant la variance intra-classe et en maximisant la variance inter-classes [219]. Les partitions agrégées deux à deux peuvent être représentées graphiquement par un arbre, appelé « dendrogramme ». Le choix du nombre de classes à retenir se fait en définissant un niveau de coupure de l'arbre qui peut être guidé par la lecture de l'histogramme des indices, en cherchant le nœud après lequel il apparaît une perte d'inertie importante ; ce résultat définit le nombre de classes et se matérialise sur le dendrogramme.

## 3.2 Typologie des patients

A partir de l'AFMD, une typologie des patients est réalisée. Au regard des variations du pourcentage de l'inertie et du critère du coude (Figure 22), nous notons un décrochement après le deuxième axe, puis une décroissance régulière à partir du troisième axe. En effet d'après les valeurs propres (3,6 ; 3,0 ; 1,7 ; 1,6 ; 1,3 ; 1,2 ; ...), il apparaît un saut entre la deuxième et la troisième valeur. Ainsi, seuls les deux premiers axes factoriels présentent un éventuel intérêt et ont donc été retenus.

Ces deux axes contiennent 20% de l'information totale contenue dans le nuage de points initial. Un plan factoriel est un repère du plan défini par deux des axes factoriels retenus (ici seulement les deux premiers). L'examen des plans factoriels permettra de visualiser les corrélations entre les variables et d'identifier les groupes d'individus ayant des valeurs proches sur certaines variables.

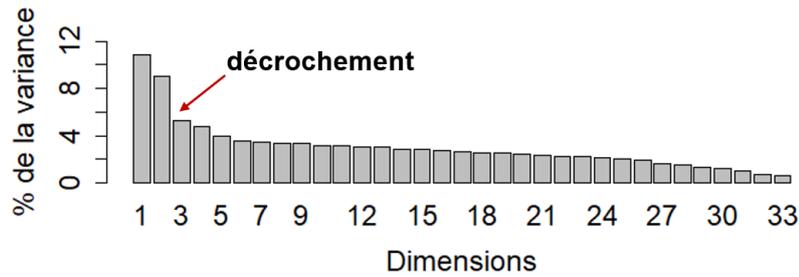


FIGURE 22 – Histogramme des variations du pourcentage de l’inertie. *Source : DM-Scope - export novembre 2019.*

Chaque barre représente le pourcentage de la variance pour chaque dimension.

La figure 23.A présente la contribution des variables sur ces deux dimensions et la figure 23.B précise le sens de ces contributions pour les variables quantitatives. Une fois les axes interprétés, l’étude des graphiques permet d’analyser plus finement les proximités entre points.

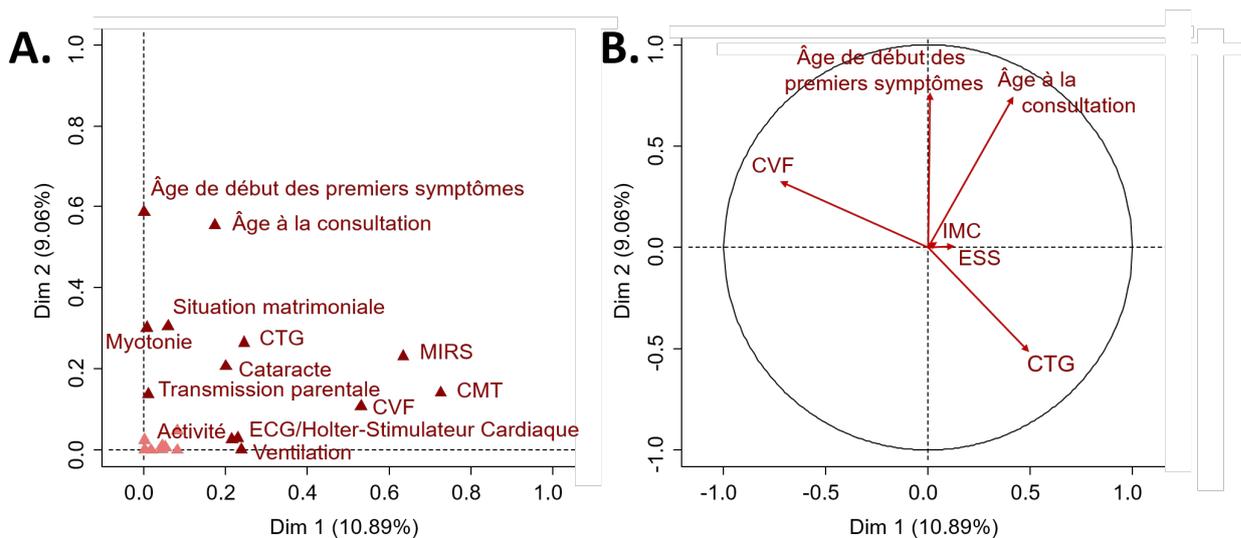


FIGURE 23 – A. Graphe des 15 variables les plus contributives  
B. Cercle des corrélations pour les variables quantitatives  
*Source : DM-Scope - export novembre 2019.*

A. Les contributions des variables aux axes permettent de donner une interprétation aux axes. La proximité entre deux variables sur un axe donné, si les deux variables sont bien représentées sur l’axe (proches de l’axe) est une approximation de leur corrélation. Plus une variable est placée à droite de l’axe, plus elle contribue à la dimension 1 et plus la variable est située en haut, plus elle contribue à la dimension 2.

B. Le cercle des corrélations montre les relations entre toutes les variables quantitatives, si elles sont bien représentées (proches du cercle). La distance entre les variables et l’origine mesure la qualité de représentation des variables. Les variables qui sont loin de l’origine sont bien représentées. Deux variables proches sont corrélées positivement. Deux variables qui s’opposent sont corrélées négativement. Deux variables orthogonales sont non corrélées.

*CMT* : Échelle du handicap ; *CTG* : Cytosine-Thymine-Guanine ; *CVF* : Capacité Vitale Forcée assise ; *Dim* : Dimension ; *ECG* : Électrocardiogramme ; *ESS* : Échelle de somnolence ; *IMC* : Indice de Masse Corporelle ; *MIRS* : Échelle d’évaluation de la déficience musculaire.

Le premier axe factoriel résume 10,9% de l'inertie totale; et les variables qui contribuent le plus à la formation de cet axe sont liées à la sévérité de la maladie. Il s'agit de la faiblesse musculaire (échelles du MIRS et du CMT), de l'atteinte respiratoire (CVF et ventilation), du génotype (nombre de répétitions du triplet CTG), de l'atteinte cardiaque (ECG/Holter-Stimulateur cardiaque), de l'atteinte oculaire (cataracte) et des troubles endocriniens. Le fait que le patient travaille ou soit inactif contribue également à la formation de cet axe, cette variable reflète aussi la gravité des symptômes qui va jusqu'à empêcher le patient de travailler.

Le deuxième axe factoriel résume 9,1% de l'inertie totale; et les variables qui contribuent le plus sont l'âge de début des symptômes et l'âge de consultation. Les autres variables qui contribuent également à l'axe 2 sont la situation matrimoniale, la faiblesse musculaire (myotonie, MIRS, CMT), la cataracte, le génotype (nombre de répétitions du triplet CTG) et la transmission parentale. Aussi, force est de constater que les modalités de ces variables sont également les mieux représentées sur ces axes.

D'après le cercle des corrélations (Figure 23.B), l'âge de début des symptômes est corrélé avec l'âge des patients à la visite initiale. Ce qui est logique, plus les patients déclarent la maladie tard, plus ils consultent tard. La capacité vitale est corrélée négativement avec la taille de CTG. L'âge de consultation est indépendant de la taille de CTG et de la capacité vitale.

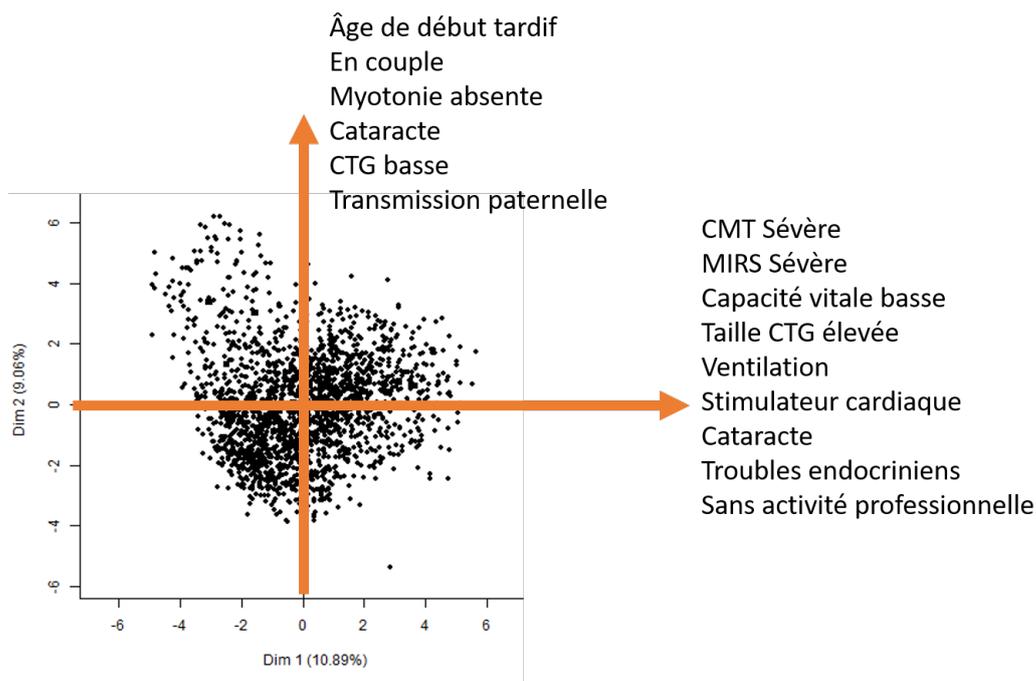


FIGURE 24 – Graphe des individus et des modalités

Sur le plan factoriel, chaque point représente un patient. Plus le patient est situé à droite (axe 1), plus il aura une atteinte sévère avec les caractéristiques notées à droite. Plus le patient est situé en haut (axe 2), plus l'âge d'apparition des symptômes a été tardif, moins l'atteinte sera importante avec les caractéristiques notées en haut.

Le plan factoriel (Figure 24) précise le sens des liens. Plus le patient est placé à droite (axe 1), plus il a une atteinte sévère et plus le patient est situé en haut (axe 2), plus l'âge d'apparition des symptômes a été tardif.

### 3.3 Caractérisation des patients en 6 classes

L'analyse de l'histogramme des indices de niveau laisse apparaître une partition en 3 ou 6 classes (Figure 25). Au regard de l'interprétation des classes, du contenu de l'information présente et du gain d'inertie, la partition en six classes a été retenue.

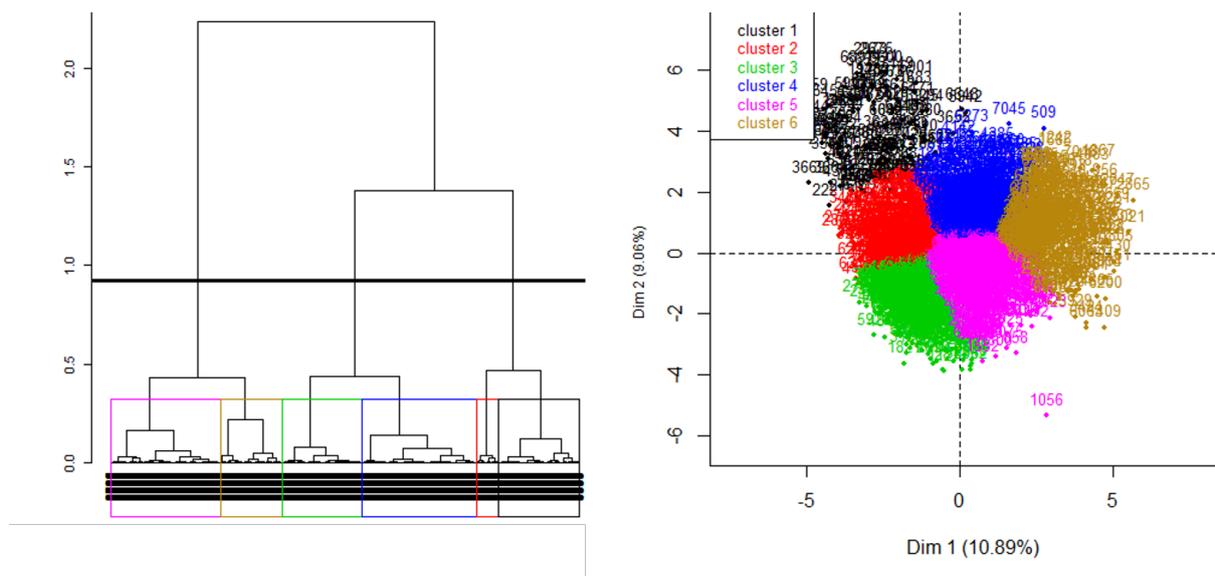


FIGURE 25 – CAH et graphe des individus selon les classes

- **Classe 1 : Maladie tardive et peu symptomatique.** Cette classe est caractérisée par une **très faible atteinte musculaire** ; 80,0% des patients **asymptomatiques** (MIRS=1), 58,1% des patients n'ayant pas de myotonie et 36,1% des patients ayant une marche normale (CMT=0) sont dans ce groupe. Aucun patient de ce groupe n'a une atteinte musculaire sévère (MIRS=5 ou CMT>3), peu ont des problèmes respiratoires ou cardiaques (5,0% sous ventilation, 7,6% avec un stimulateur cardiaque). La plupart ont eu une cataracte (67,2%). La plupart sont **en couple** (86,6%) et travaillent (51,3%). 87,4% des patients ont hérité de la maladie de leur **père**. Ces patients sont donc très peu atteints voire asymptomatiques, avec une **taille CTG très faible** ( $103,4 \pm 123,9$ ) et un **âge moyen de début de maladie tardif** ( $46,7 \pm 12,5$ ). D'ailleurs ce groupe ne contient aucune forme congénitale et est composé majoritairement de formes adultes (29,4%) et tardives (66,4%).
- **Classe 2 : Maladie adulte et sévérité légère.** Cette classe est caractérisée par une **très faible atteinte musculaire** ; 64,6% des patients ont des signes minimes (MIRS=2) et 75,8% des patients ont une marche normale avec/sans présence de fatigabilité (CMT<2). La plupart sont des patients **en couple** (76,2%) de **sexe féminin** (65,5%). La majorité de ce groupe a fait des **études supérieures** (81,8%) et travaille (67,3%). Aucun patient de ce groupe n'a une atteinte musculaire sévère (MIRS=5 ou CMT>5), peu ont des problèmes respiratoires ou cardiaques (4,5% sous ventilation, 5,7% avec un stimulateur cardiaque). 82,4% des patients ont hérité de la maladie de leur **père**. Contrairement aux patients de la classe 1, la plupart

des patients n'ont pas de cataracte (60,7%). Ces patients sont légèrement atteints, avec une **taille CTG peu élevée** ( $351,5 \pm 208,7$ ) et un **âge moyen de début de maladie tardif** ( $39,2 \pm 9,8$ ). Ce groupe contient des formes juvéniles (35,4%), adultes (48,8%) et tardives (11,0%).

- **Classe 3 : Maladie précoce et sévérité modérée.** Cette classe est caractérisée par une **atteinte musculaire modérée**; 89,8% ont des signes minimes ou une atteinte distale (MIRS 2/3), 53,5% une préhension légère et 57,7% des patients ont une marche normale avec **présence de fatigabilité** (CMT=1). Ces patients sont des **hommes** (62,2%) **célibataires** (81,4%) dont la majorité travaille (58,8%). Ils n'ont généralement pas de cataracte (90,0%), de problèmes endocriniens (94,2%), d'incontinences (95,8%) ou de troubles du transit (74,0%). Peu ont des problèmes respiratoires ou cardiaques (5,8% sous ventilation, 3,4% avec un stimulateur cardiaque). Ces patients ont une atteinte modérée, avec une **taille CTG importante** ( $710,9 \pm 350,3$ ) et un **âge moyen de début de maladie précoce** ( $13,3 \pm 7,6$ ). D'ailleurs ce groupe contient beaucoup de formes juvéniles (46,2%) et infantiles (28,3%).
- **Classe 4 : Maladie adulte et sévérité modérée.** Cette classe est caractérisée par une **atteinte musculaire modérée**; 49,0% ont une marche anormale mais sans aide et 83,3% ont une atteinte distale ou une atteinte proximale légère à modérée (MIRS 3/4). La plupart des patients ont une cataracte (85,9%) et beaucoup ont des **problèmes endocriniens** (40,4%). Les patients sont généralement des femmes (64,1%), **en couple** (83,1%) qui **ne travaillent pas** (81,8%). La **transmission** parentale est plus souvent **paternelle** (87,6%). Ces patients ont une atteinte modérée, avec une **taille CTG peu élevée** ( $448,4 \pm 350,3$ ) et un **âge moyen de début de maladie tardif** ( $35,3 \pm 13,5$ ). D'ailleurs ce groupe contient beaucoup de formes adultes (47,2%) et tardives (35,1%).
- **Classe 5 : Maladie précoce et sévère.** Cette classe est caractérisée par une **atteinte musculaire prononcée**; 63,9% ont une marche anormale mais sans aide, une préhension sévère (45,0%) et 53,5% ont une atteinte proximale légère à modérée. Les patients sont majoritairement des **hommes** (53,5%) **célibataires** (72,6%) qui ne travaillent pas (68,9%). 48,1% ont une **transmission maternelle**. Ces patients ont une atteinte importante, avec une **taille CTG élevée** ( $873,1 \pm 369,1$ ) et un **âge moyen de début de maladie précoce** ( $16,3 \pm 10,6$ ). D'ailleurs ce groupe contient majoritairement des formes juvéniles (36,8%), infantiles (26,6%) et congénitales (9,0%).

- **Classe 6 : Maladie très sévère.** Cette classe est caractérisée par une **sévère atteinte musculaire** ; 89,3% des patients avec une atteinte proximale sévère (MIRS=5), 89,1% des patients en fauteuil roulant (CMT=6), 84,5% des patients en déambulateur (CMT=7) sont dans ce groupe. Beaucoup de patients ont des **problèmes respiratoires et cardiaques** (62,7% sous ventilation et 44,2% avec un stimulateur cardiaque). La plupart ont une cataracte (90,9%), des troubles endocriniens (51,1%), une **dysphagie** (72,8%), des troubles du transit (56,9%). Beaucoup n'ont pas fait d'étude supérieure (48,9%) et la plupart **ne travaillent pas** (96,7%). Ces patients ont une atteinte très sévère, avec une taille **CTG élevée** ( $953,6 \pm 480,9$ ) et un **âge moyen de début de maladie moyen** ( $27,2 \pm 14,3$ ). D'ailleurs ce groupe contient beaucoup de formes adultes (40,2%).

Cette classification en six groupes de patients homogènes montre que la sévérité ne dépend pas seulement de l'âge de début de la maladie. Dans la table 3 apparaissent les différences de distributions entre la classification selon l'âge de début de la maladie (formes cliniques) et la classification non supervisée.

TABLE 3 – Classes déterminées par la classification non supervisée Vs classification clinique

		Forme clinique				
		Congénitale	Infantile	Juvenile	Adulte	Tardive
Classe	1	0 (0.0%)	1 (0.8%)	4 (3.4%)	35 (29.4%)	79 (66.4%)
	2	0 (0.0%)	16 (4.8%)	119 (35.4%)	164 (48.8%)	37 (11.0%)
	3	32 (8.4%)	108 (28.3%)	176 (46.2%)	63 (16.5%)	2 (0.5%)
	4	0 (0.0%)	12 (3.0%)	58 (14.6%)	187 (47.2%)	139 (35.1%)
	5	38 (9.0%)	113 (26.7%)	156 (36.8%)	111 (26.2%)	6 (1.4%)
	6	6 (2.2%)	32 (11.6%)	82 (29.7%)	111 (40.2%)	45 (16.3%)

Dans la table 3, il n'y a pas de parfaites concordances entre les classes et les formes cliniques. Seule la forme tardive représente la majorité de la classe 1, sinon chaque classe a une répartition plus nuancée des formes cliniques. Il y a tout de même une sur-représentation de la forme adulte dans la classe 2 et 4 et de la forme juvénile dans la classe 3. Les deux dernières classes sont encore plus nuancées avec des proportions plus importantes des formes précoces dans la classe 5 que dans la 6, elles marquent surtout la sévérité de la maladie.

## 4 Conclusion et discussion

### 4.1 Des déterminants clefs dans la DM1

Les différences phénotypiques, d'évolution et de pronostic observées chez les hommes et les femmes renforcent la justification d'une distribution proportionnée des cas étudiés en terme de sexe dans les essais cliniques [101]. La DM1 est une maladie prototypique d'un spectre clinique par son extrême variabilité.

Les analyses réalisées au cours de ce travail contribuent à une meilleure connaissance de la maladie rare considérée comme modèle d'étude. Elles mettent en exergue plusieurs variables, comme le sexe, dont l'impact sur les caractéristiques cliniques était jusqu'alors méconnu. Au-delà des recommandations générales, il ne faut pas sous-représenter un genre dans les études biologiques et médicales.

La classification non supervisée est plus fine, elle a permis de mettre en exergue six groupes de patients homogènes, tenant compte de la sévérité clinique de l'atteinte et de l'âge de début des symptômes.

### 4.2 Impact de ces déterminants dans la DM1 et perspectives pour la DM2

Ces travaux permettent d'améliorer les recommandations de pratiques cliniques et de développer la prévention. Il est préférable d'anticiper les symptômes plutôt que d'attendre leur apparition.

L'observatoire facilite le recrutement dans les essais cliniques. Il a démontré sa performance dans le recrutement des participants aux premières études. Au cours de l'étude européenne sur l'apport d'un soutien psychologique « Optimistic » [165], la France s'est illustrée avec le plus faible taux d'échec au recrutement grâce à DM-Scope parmi quatre pays européens. L'impact de ces déterminants aide différemment dans la construction des essais cliniques. En effet, il est nécessaire d'intégrer les paramètres étudiés dans la DM1 (genre et classification clinique) dans les critères d'inclusion pour la constitution des groupes comparés dans les futures avancées thérapeutiques.

D'autre part, identifier les marqueurs de la maladie a permis de mieux comprendre la DM1 et de préconiser un suivi personnalisé selon le genre. Depuis la parution de notre travail, plusieurs études ont confirmé nos résultats. Cependant, une étude a démontré que les femmes ont des morbidités plus lourdes que les hommes dans la DM2 [158] contrairement à ce que nous avons trouvé dans la DM1. La faiblesse proximale était plus fréquente chez

les femmes que chez les hommes, alors qu'être un homme était associé à une probabilité plus élevée de développer une myalgie. Comme dans la DM1, la cataracte et les problèmes thyroïdiens étaient plus fréquents chez les femmes.

La mise en évidence de l'effet du genre et la recherche de sous groupes cliniques n'ont été investiguées que dans la DM1 mais est prévue pour la DM2 dans le cadre des données de l'observatoire.

# Chapitre III.

## Développement d'un modèle de survie en grande dimension en présence de risques compétitifs et de l'effet centre

L'observatoire contient un grand nombre de paramètres qui sont collectés dans différents centres. De plus, dans la majorité des études cliniques, les patients sont souvent exposés simultanément à plusieurs événements appelés risques compétitifs. Pour étudier la survie et prendre en compte le grand nombre de variables, l'effet centre et la présence de risques compétitifs, il n'existe pas de modèle encore développé. Ainsi nous avons travaillé sur la modélisation de risques compétitifs et de l'effet centre adaptée à des données de grande dimension que nous vous présentons dans cette dernière partie.

Dans la section 1, nous introduirons les méthodes existantes pour évaluer la survie, les effets centres, les risques compétitifs et étudier les données de grande dimension. Dans la section 2, nous proposerons une nouvelle méthode pour modéliser les données de survie, en présence de risques compétitifs et de l'effet centre dans le cadre de données de grande dimension. Enfin, dans la section 3, une étude de simulation permettra d'évaluer les propriétés de notre méthode proposée en section 2.

### 1 Introduction aux méthodes de survie

Dans un premier temps, nous introduisons les méthodes de survie nécessaires à la compréhension de notre nouvelle approche présentée en section 2. L'objet de l'analyse de survie sera brièvement présenté ainsi que les hypothèses du modèle de Cox. Les apports successifs à ce modèle seront ensuite exposés, d'abord l'introduction des fragilités (aussi nommées effet centre), puis la prise en compte de risques compétitifs. La problématique de sélection de variables sera enfin introduite, ainsi que la façon dont elle peut être traitée dans le cadre de ce modèle.

## 1.1 Analyse de survie

Cette première partie est introductive et résumée, l'analyse de survie est en effet présentée plus en profondeur dans les références suivantes ([128], [100] et [120]). La durée de survie désigne le temps écoulé jusqu'à la survenue d'un événement précis depuis la date d'origine (*e.g.*, date d'entrée du sujet dans l'étude, date de naissance ou date de déclaration de la maladie). En analyse de survie, on cherche à expliquer la date de survenue d'un événement par un ensemble de facteurs, appelés « covariables » ; par exemple : l'âge, le sexe, les habitudes de vie ou même le génome. Dans le cadre de la recherche médicale, l'événement étudié sera souvent la déclaration d'une maladie, une récurrence ou encore le décès du patient.

Dans les analyses longitudinales, la survenue de l'événement d'intérêt peut ne pas être observée (*e.g.*, suite à la perte de vue) et donc la date exacte de survenue de l'événement peut ne pas être connue, c'est ce que l'on appelle la censure. La censure est une forme de donnée manquante et constitue une des caractéristiques déterminantes des données de survie. Les observations peuvent être censurées à droite, censurées à gauche, censurées par intervalles ou doublement censurées (c'est-à-dire censurées à droite et à gauche). La censure à droite est la plus fréquente. Elle peut être due à la fin de l'étude ou au fait que le sujet soit perdu de vue. Dans ce cas, la seule chose connue pour ces individus est que la date de survenue de l'événement est ultérieure à leur date de censure :  $t \geq C$ . Ces individus doivent tout de même être inclus dans la modélisation, sinon le risque de l'événement d'intérêt est sur-estimé. En effet, leur omission entraîne une contribution trop importante des individus connaissant l'événement avant leur temps de censure (et donc un effet à la hausse dû aux individus connaissant l'événement tôt).

Soit  $X$  une variable aléatoire qui correspond au temps de survenue de l'événement,  $C$  une variable aléatoire qui correspond au temps de censure et la variable aléatoire  $T = \min(C, X)$ . Formellement, la date de survenue d'un événement est modélisée à l'aide d'une variable aléatoire  $X \sim f$  ( $f$  étant définie sur  $R_+$ ,  $T(\Omega) = R_+$ ). L'objet généralement étudié dans ce cadre est la fonction de survie  $S$ , définie par :

$$S(t) = Pr(X \geq t) = 1 - F(t) = 1 - \int_0^t f(u) \partial u \quad (1)$$

La fonction de survie est monotone décroissante et continue :  $S(0) = 1$  et  $\lim_{t \rightarrow +\infty} S(t) = 0$ . Elle peut s'interpréter comme la probabilité de connaître l'événement après le temps  $t$ . La fonction de répartition  $F(t)$  est la probabilité de survenue de l'événement d'intérêt avant le temps  $t$ . La densité de probabilité  $f(t)$  représente la probabilité de présenter l'événement d'intérêt dans un petit intervalle de temps après  $t$ . L'autre objet d'étude de

l'analyse de survie est souvent le taux de défaillance (« hazard function »), défini par :

$$h(t) = \lim_{u \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + u | T \geq t)}{u} = \frac{f(t)}{S(t)} \quad (2)$$

qui peut s'interpréter comme le nombre de survenues moyen de l'événement par unité de temps (en ingénierie,  $1/h$  est parfois préféré, pouvant être vu comme le temps moyen avant la survenue de l'événement - mais son usage est délicat car sa valeur peut évoluer au cours du temps). Il est également possible de définir le taux de défaillance cumulé :

$$H(t) = \int_0^t h(u) \partial u = -\ln(S(t)) \quad (3)$$

Cette écriture permet de voir que la connaissance de  $h(t)$  permet l'obtention de  $S(t)$  (et inversement).

Dans le cadre théorique de l'analyse de survie, il existe plusieurs méthodes pour estimer la fonction de survie. Certaines sont paramétriques et font donc l'hypothèse d'une distribution prédéfinie de la fonction de survie. D'autres sont non paramétriques comme la méthode actuarielle [130] pour les temps discrets ou encore la méthode de Kaplan-Meier [122] pour les temps continus. Dans ce cas, l'unique information exploitée est l'enchaînement des dates de survenue de l'événement d'intérêt pour l'échantillon d'individus observé. L'estimateur du maximum de vraisemblance non-paramétrique de la fonction de survie est l'estimateur de Kaplan-Meier. En ordonnant les temps de survenue de l'événement d'intérêt  $t_1 < \dots < t_m$  où  $m$  est le nombre d'événements distincts et en notant pour tout  $i \in \{1, \dots, m\}$ ,  $r_i$  le nombre d'individus à « risque » dans l'étude au temps  $t_i$  (donc non encore censurés et n'ayant pas encore connu l'événement d'intérêt) et  $\delta_i$  le nombre d'individus connaissant l'événement au temps  $t_i$ , cet estimateur est défini par :

$$\hat{S}_{KM}(t) = \prod_{i: t_i \leq t} \frac{r_i - \delta_i}{r_i} \quad (4)$$

$\hat{S}_{KM}$  est donc une fonction décroissante du temps, constante par morceaux. Elle vaut 1 au temps 0 (la probabilité de « survivre » avant que l'événement d'intérêt n'ait pu se produire) et tend théoriquement vers 0 lorsque  $t$  devient grand (ce n'est pas toujours le cas, puisque les derniers survivants de l'échantillon peuvent être censurés à droite). Il s'agit d'une première estimation de  $S$ , un peu « rustique » dans la mesure où elle ne repose que sur les temps observés et ne prend pas en compte les effets de covariables et ni l'effet centre.

La fonction de survie permet de visualiser si un ou plusieurs groupes ont des fonctions de survie différentes. Cependant, cette méthode ne permet pas de quantifier l'effet de la

covariable sur la fonction de survie. Les modèles de régression permettent de répondre à cette question, notamment le modèle de Cox qui sera présenté dans la section suivante.

## 1.2 Modèle de Cox

Il est souvent d'intérêt de chercher à établir un lien entre la survie (ou l'événement d'intérêt) et les covariables disponibles sur l'ensemble des individus. D'une part, cela permet d'améliorer la qualité de la modélisation en mobilisant de l'information supplémentaire. D'autre part, cela offre la possibilité d'expliquer l'influence de tel ou tel facteur, afin de créer de l'information, et d'être éventuellement en mesure *in fine* de formuler des recommandations en terme de santé publique. Pour cela, l'approche la plus largement répandue dans le cadre de l'analyse de survie est la modélisation de Cox [43]. Il s'agit d'une approche semi-paramétrique. Dans ce modèle en effet, en notant  $x$  le vecteur des valeurs observées pour les covariables, on fait l'hypothèse que le taux de défaillance est de la forme :

$$h(t|x,\beta) = h_0(t)e^{\beta^T x} \quad (5)$$

où  $\beta$  est un vecteur de paramètres.

Dans cette expression, le terme  $h_0(t)$  correspond au taux de base, dépendant du temps et indépendant des covariables. Le modèle est dit semi-paramétrique car on ne fait aucune hypothèse de distribution paramétrique pour  $h_0(t)$ . Il sera estimé en utilisant l'estimateur non paramétrique de Breslow-Aalen. Le terme de droite est, quant à lui, indépendant du temps. Bien qu'il soit possible d'étendre le modèle avec des covariables dépendantes du temps, dans notre approche nous n'avons pas choisi d'étudier cette spécificité. Le terme de droite correspond à l'exponentielle d'une combinaison linéaire. Cette écriture permet de garantir un taux de défaillance positif. Un autre intérêt de cette expression réside dans le fait qu'il est possible d'en avoir une lecture multiplicative. En fonction des signes des différents paramètres, les valeurs prises par les covariables vont augmenter ou réduire le taux de défaillance.

En modélisant ainsi le taux de défaillance, une hypothèse forte est faite, à savoir **la proportionnalité des risques**, les taux sont constants au cours du temps. Ainsi, pour deux individus  $i$  et  $j$ , différents pour une unique covariable  $x_p$ , le ratio de défaillance observé est de la forme :

$$\frac{h(t,x_i,\beta)}{h(t,x_j,\beta)} = \exp(\beta_p(x_{i,p} - x_{j,p})) \quad (6)$$

où  $t$  n'apparaît pas. Ceci ne veut pas dire pour autant que les valeurs des variables

doivent être nécessairement constantes pour un même individu. Typiquement l'âge, mais aussi l'évolution des habitudes de vie (consommation d'alcool, tabagisme, etc.) peuvent tout à fait être utilisés comme covariables dans le modèle de Cox à un temps donné ou à l'aide d'une covariable dépendante du temps. Différentes méthodes existent pour la vérification de la proportionnalité des risques :

- la méthode graphique qui consiste à tracer le  $-\log(-\log(\hat{S}(t)))$  pour différentes combinaisons linéaires ou les courbes de survie observée et prédite,
- la méthode d'adéquation basée sur les résidus de Schoenfeld,
- la méthode utilisant une covariable dépendante du temps, si l'introduction d'une telle variable dans le modèle est non significative alors l'hypothèse est respectée.

Une autre hypothèse du modèle est **la log-linéarité** : le log du taux est une fonction linéaire des covariables, autrement dit le risque instantané est constant pour une augmentation d'une unité, quelle que soit la valeur de la covariable.

$$\log\left(\frac{h(t, x_{i,p} = x_1, \beta)}{h(t, x_{i,p} = x_0, \beta)}\right) = \beta_p(x_1 - x_0) \quad (7)$$

La log-linéarité se vérifie par l'analyse graphique des résidus de martingales.

À présent, on fait l'hypothèse que les  $n$  observations sont indépendantes et identiquement distribuées. L'ensemble des individus encore à risque lors de la survenue d'un événement pour l'individu  $i$  (c'est-à-dire les individus encore suivis dans l'étude, donc n'ayant connu ni censure, ni l'événement d'intérêt) est noté  $R_i$ , et la date à laquelle survient un événement pour l'individu  $i$  est notée  $t_i$ . Enfin,  $\delta_i$  correspond à l'indicatrice valant 1 si l'individu rencontre l'événement d'intérêt, et 0 s'il est censuré. Ces hypothèses permettent de définir la vraisemblance partielle du modèle :

$$\ell_{pl}(\beta) = \prod_{i=1}^n \left( \frac{\exp(\beta^T x_i)}{\sum_{j \in R_i} \exp(\beta^T x_j)} \right)^{\delta_i} \quad (8)$$

D'après Cox et al. l'ordre des événements a un impact, les premiers événements apportent la majorité de l'information sur les paramètres de régression  $\beta$  car on peut concevoir que  $\lambda_0(t)$  est nulle dans ces intervalles là. La vraisemblance complète se simplifie par le premier terme, qui peut s'interpréter comme la probabilité conditionnelle que l'individu a eu l'événement, sachant qu'un événement s'est produit parmi les individus encore à risque. En isolant ce terme, une partie de la vraisemblance où intervient  $\beta$  est omise, et une partie de l'information disponible est donc potentiellement perdue.

Pour ce faire, il est nécessaire d'émettre deux hypothèses supplémentaires.

- D'une part, la censure doit être **indépendante** de la survenue de l'événement d'intérêt (donc la date de survenue de l'événement sous-jacent doit être supposée indépendante de la date de censure). Cette hypothèse peut être assouplie et remplacée par une hypothèse de censure aléatoire généralisée. Sous cette hypothèse, C et T sont dépendants mais on suppose que la probabilité qu'un individu vivant et non censuré à un instant  $t$  présente l'événement dans l'intervalle de temps qui suit, est la même que s'il n'y avait pas de censure [121]. Ainsi, cette hypothèse paraît moins forte que l'indépendance et est acceptable.
- D'autre part, la censure doit être **non informative**, dans la mesure où elle est indépendante des paramètres du modèle. Soit  $C_1, \dots, C_n$  les temps de censure  $C_i \sim g(\theta)$  soit  $T_1, \dots, T_n$  les temps de survie  $T_i \sim f(\alpha)$ . L'hypothèse de censure non-informative implique que  $\theta$  et  $\alpha$  n'ont pas de paramètre commun. En d'autres termes, le mécanisme de censure ( $g(\theta)$ ) ne doit pas contenir d'information sur le paramètre  $\alpha$  de la distribution de la survie. Cette hypothèse paraît crédible car les individus ne sont généralement plus suivis, pour des raisons administratives, que pour l'objet d'étude.

Pour estimer les paramètres liant au mieux les covariables aux temps de survenue de l'événement d'intérêt, il est alors possible de procéder par maximisation de vraisemblance à l'aide de l'algorithme de Newton-Raphson, sur la log-vraisemblance partielle :

$$\hat{\beta} \in \operatorname{argmin}_{\beta \in R^p} \left( \ell_{pl}(t|X, \beta) = \sum_{i=1}^n \delta_i \left( \beta^T x_i - \log \left( \sum_{j \in R_i} \exp(\beta^T x_j) \right) \right) \right) \quad (9)$$

De nombreuses méthodes permettent d'analyser la survenue d'un événement en présence de censure. L'estimation de la courbe de survie permet de visualiser l'effet d'une covariable. Le modèle de Cox permet de quantifier cet effet. Cependant, il est souvent peu réaliste du fait de l'hétérogénéité intrinsèque à la population observée. Cette hétérogénéité peut être prise en compte via un effet aléatoire dans le modèle à fragilités qui sera présenté dans la section suivante.

### 1.3 Modèle à fragilités

Dans le cadre de l'analyse de survie (comme dans d'autres champs statistiques), il n'est en général pas raisonnable d'omettre la prise en compte des différences inobservables entre individus [5]. En effet, ceux ayant un risque élevé sont susceptibles de connaître plus tôt l'événement, ne laissant que des individus avec un risque plus faible. Au fur et à mesure du temps, le taux de défaillance est ainsi tiré vers le bas, pour des raisons non pas liées aux covariables, mais à l'existence d'une hétérogénéité individuelle (comme des facteurs

génétiques inobservés par exemple).

Cette hétérogénéité peut être modélisée par des effets fixes individuels, ou des effets aléatoires, qui sont appelés fragilités dans ce cadre (traduction de l'anglais « frailty »). Ces modèles sont généralement complexes, notamment du point de vue computationnel [42]. Il n'est en fait pas possible d'inclure des effets sur une base individuelle [112]. C'est pourquoi ceux-ci sont parfois ignorés (avec une réserve dans l'interprétation des résultats).

En revanche, il est possible d'utiliser des modèles à fragilités multivariés, permettant de spécifier des dépendances au sein de groupes d'individus. Les temps de survie sont alors supposés indépendants, conditionnellement aux fragilités. Andersen et al. ont montré empiriquement que la modélisation par des effets aléatoires donnait en général de meilleurs résultats qu'une spécification reposant sur des effets fixes [10]. Cette observation peut s'expliquer par le fait que, si la distribution des fragilités a été correctement modélisée, de l'information supplémentaire a été introduite (les effets fixes correspondant au choix de n'avoir aucun *a priori* sur l'hétérogénéité individuelle).

Afin de modéliser les fragilités, il est supposé que les individus appartiennent à un groupe  $k \in \{1, \dots, K\}$  et qu'au sein de ce groupe le taux de défaillance est amplifié d'un facteur  $\exp(u_k)$ , où  $u_k$  est un effet aléatoire lié au groupe  $k$ . Autrement dit, en notant  $u = (u_1, \dots, u_K)^T$  et  $z_i \in \{0, 1\}^K$  le vecteur indiquant le groupe d'appartenance d'un individu  $i$ , est faite l'hypothèse que le taux de défaillance  $h$  est de la forme :

$$h(t; x_i) = h_0(t) \exp(\beta^T x_i + u^T z_i) \quad (10)$$

Les temps de survie étant supposés indépendants conditionnellement aux fragilités, la log-vraisemblance partielle devient alors :

$$\ell_{pl}(\beta, u) = \sum_{i=1}^n \delta_i \left( \beta^T x_i + u^T z_i - \log \left( \sum_{j \in R_i} \exp(\beta^T x_j + u^T z_j) \right) \right) \quad (11)$$

Pour estimer les paramètres de ce modèle, une approche introduite par McGilchrist et Aisbette consiste à pénaliser la log-vraisemblance partielle conditionnelle par la distribution des fragilités [153]. Ripatti et Palmgren ont développé cette approche pour les modèles à fragilités, suivant une loi log-normale [185]; Therneau et al. l'ont fait lorsque les fragilités suivent une loi gamma [204]. Dans la suite de notre travail, le choix a été fait de se concentrer sur les fragilités log-normales. Duchateau et al. ont montré que dans un certain nombre de cas, une mauvaise spécification de la loi des fragilités (entre gamma et log-normale) conduisait à un écart faible dans l'estimation des paramètres [56]. En

effet, il est possible de faire le lien entre la loi gamma univariée et la loi log-normale. Par exemple, avec une loi gamma de variance 0.1, on peut construire une log-normale très proche à partir d'une loi  $\mathcal{N}(-0.0477, 0.0953)$  (graphique 26). De même pour une gamma de variance 0.2 à partir d'une  $\mathcal{N}(-0.0917, 0.1823)$ .

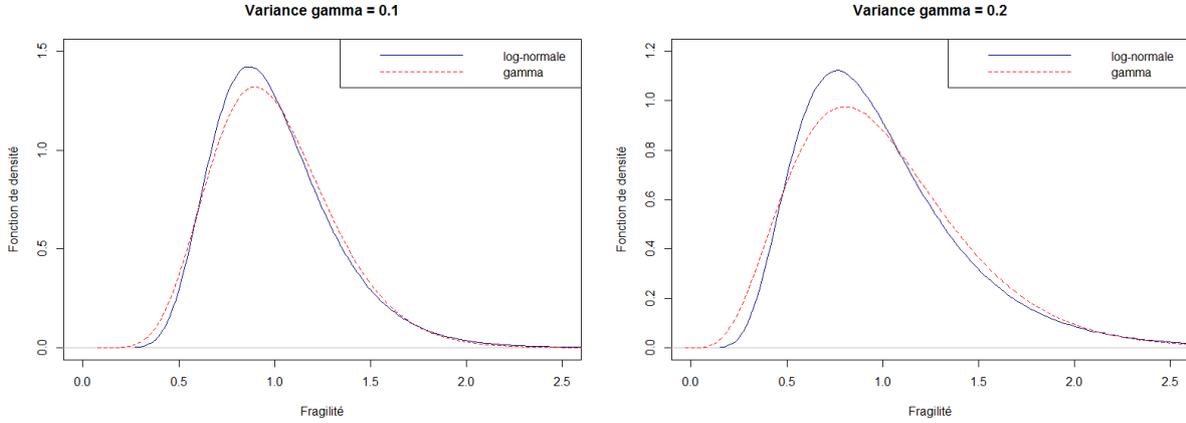


FIGURE 26 – Lien entre lois gamma et loi log-normale (fonctions de densité)

Avec une distribution gaussienne des fragilités, l'objet étudié est la log-vraisemblance partielle pénalisée :

$$\ell_{ppl}(\beta, \theta, u) = \ell_{pl}(\beta, u) - \frac{1}{2} \left( K \log(2\pi\theta) + \frac{u^T u}{\theta} \right) \quad (12)$$

Les paramètres d'intérêt à estimer sont ici  $\beta$  et  $\theta$ , les fragilités  $u$  pouvant être vues comme des paramètres de nuisance. Pour estimer ces paramètres, il faudrait intégrer la vraisemblance partielle pénalisée :

$$\ell_{int}(\beta, \theta) = \int \dots \int \exp(\ell_{ppl}(\beta, \theta, u)) \partial u \quad (13)$$

Comme le rappellent Katsahian et Boudreau, cette intégrale de dimension  $K$  peut être très difficile à calculer [123]. Ripatti et al. proposent donc de l'approximer à l'aide de la méthode de Laplace [185]. L'idée est la suivante : étant donnée une fonction  $f$  admettant un unique maximum en  $x_0$  et  $M > 0$  suffisamment grand, on peut se contenter des points qui se trouvent au voisinage de  $x_0$  pour estimer une intégrale de la forme  $\int_a^b \exp(Mf(x)) \partial x$ . L'approximation est alors donnée par :

$$\int_a^b e^{Mf(x)} \partial x \approx \sqrt{\frac{2\pi}{M|f''(x_0)|}} \exp(Mf(x_0)) \quad \text{lorsque } M \rightarrow \infty \quad (14)$$

Dans le cadre multidimensionnel de la fonction  $\ell_{int}$ , en notant  $\hat{u}$  le maximisateur de la log-vraisemblance partielle pénalisée à  $\beta$  fixé, cela aboutit à l'approximation suivante :

$$\ell_{int}(\beta, \theta) \approx \exp(\ell_{ppl}(\beta, \theta, \hat{u})) \sqrt{\frac{(2\pi)^K}{|H(\beta, \hat{u})|_{22}}} \quad (15)$$

où  $H_{22}$  est le bloc correspondant aux fragilités  $u$  de  $H$ , la matrice hessienne de moins la log-vraisemblance partielle pénalisée  $\ell_{ppl}$  (prise comme fonction de  $\beta$  et  $u$ ,  $\theta$  étant fixé pour l'instant) :

$$H(\beta, u) = \begin{bmatrix} H_{11} & H_{12} \\ H_{21} & H_{22} \end{bmatrix} = -\frac{\partial^2 \ell_{ppl}}{\partial(\beta, u) \partial(\beta, u)^T} = -\frac{\partial^2 \ell_{pl}}{\partial(\beta, u) \partial(\beta, u)^T} + \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & \theta^{-1} I \end{bmatrix} \quad (16)$$

En retirant les termes indépendants de  $\beta$ , on obtient enfin :

$$\ell_{int}(\beta, \theta) \approx \ell_{pl}(\beta, \hat{u}) - \frac{1}{2} (K \log(2\pi\theta) - \frac{1}{2} \log |H(\beta, \hat{u})_{22}|) \quad (17)$$

Ripatti et al. montrent empiriquement que peu d'information est perdue en omettant le logarithme du déterminant (le dernier terme de l'équation), ce qui suggère d'utiliser directement  $\ell_{ppl}$  pour estimer  $\beta$  [185]. En maximisant  $\ell_{ppl}$  conjointement en  $\beta$  et  $u$  on espère ainsi obtenir une bonne approximation du  $\hat{\beta}$ , en maximisant la log-vraisemblance marginale  $\ell_{int}$  à  $\theta$  fixé.

La maximisation de  $\ell_{int}$  conjointement en  $\beta$  et  $\theta$  est finalement obtenue à l'aide d'un profilage. A  $\theta$  fixé est estimé  $\hat{\beta}$  maximisant  $\ell_{ppl}$  (par un algorithme de Newton-Raphson par exemple), puis est recherché  $\hat{\theta}$  maximisant :

$$\ell_{int}(\hat{\beta}, \theta) \approx -\frac{1}{2} \left( K \log(2\pi\theta) + \frac{1}{\theta} \sum_{k=1}^K \hat{u}_k^2 \right) - \frac{1}{2} \log(|H(\hat{\beta}, \hat{u})_{22}|) \quad (18)$$

Ripatti et al. [185] montrent que la solution est égale à :

$$\hat{\theta} = \frac{\sum u_k^2 + \text{tr}(H(\hat{\beta}, \hat{u})_{22}^{-1})}{K} \quad (19)$$

Finalement, l'algorithme consiste à alterner entre les estimations de  $(\hat{\beta}, \hat{u})$  (boucle interne) et de  $\hat{\theta}$  (boucle externe) jusqu'à convergence des paramètres d'intérêt ( $\beta$  et  $\theta$ ) (Figure 27). Pour simplifier les calculs, une approximation possible est de remplacer  $H_{22}$  par une matrice diagonale avec les coefficients diagonaux de  $H_{22}$  [204]. Therneau et al. proposent une implémentation dans la librairie R `survival` (fonction `coxph`) plutôt efficace [205] (résolution du modèle en un temps de l'ordre de la seconde pour 1000 individus répartis à part égale dans 10 centres hospitaliers et avec 46 covariables - des parties du code sont écrites en C).

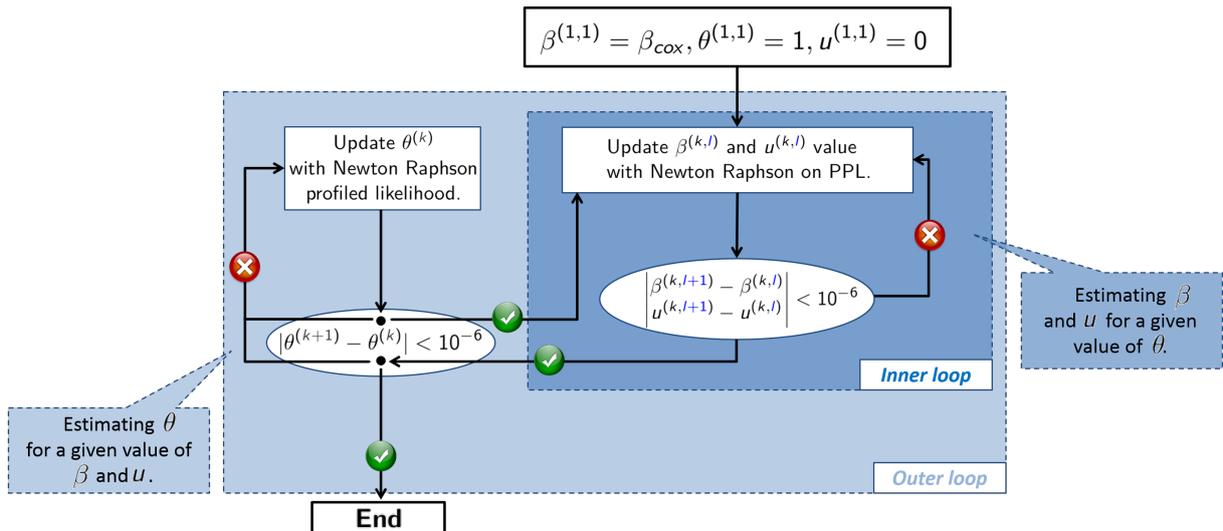


FIGURE 27 – Estimations de  $(\hat{\beta}, \hat{u})$  et de  $\hat{\theta}$

### 1.4 Risques compétitifs

Le modèle de Cox standard s'intéresse à la survenue d'un type d'événement donné, en présence de censure éventuelle. Une extension possible de ce modèle de Cox est la prise en compte d'événements concurrents. Ceux-ci empêchent d'observer la survenue de l'événement d'intérêt mais ne peuvent être considérés comme lui étant indépendants. Noordzij et al. prennent l'exemple de la transplantation de rein en risque concurrent de la mort sous dialyse (en effet, les patients ayant eu une transplantation ne sont plus dialysés) [162]. Ces risques compétitifs ne peuvent donc pas être appréhendés de la même façon qu'une censure à droite classique (qui doit être par hypothèse indépendante et non-informative).

Une approche possible est de censurer la cause en compétition et obtenir le risque cause-spécifique (noté CSH pour « Cause Specific Hazard »). Cette approche surestime le risque. Fine et Gray ont donc introduit un modèle permettant d'obtenir un estimateur consistant de  $\beta$  en présence de risques compétitifs [69]. Deux approches antérieures pouvaient alors être employées. La première consistait à étudier les taux de défaillance spécifique à chaque cause, sous une hypothèse de risques proportionnels. La seconde se concentrait sur les fonctions d'incidence cumulées (notées CIF, « Cumulative Incidence Function »), c'est-à-dire les probabilités jointes de survenue d'un événement du type considéré avant un certain temps  $F_z(t|X) = (T \leq t, \epsilon = z|X)$ . Les auteurs ont relevé que l'estimation de l'influence des covariables dans les deux approches pouvait amener à des résultats très différents. L'estimation à partir des taux de défaillance spécifique est donc problématique - ce qui n'est pas surprenant, l'hypothèse d'indépendance n'étant pas crédible pour les événements compétitifs.

Fine et Gray définissent le taux de défaillance sous-distribué (pour le risque  $\epsilon = 1$ )

[69] :

$$\lambda_1(t|x) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{(t \leq T < t + \Delta t, \epsilon = 1 | T \geq t \cup (T \leq t \cap \epsilon \neq 1), X)}{\Delta t} = -\frac{\partial \ln(F_1(t|x))}{\partial t} \quad (20)$$

qui peut être vu comme le taux de défaillance pour la variable aléatoire impropre  $T^* = \mathbf{1}_{\epsilon=1}T + \mathbf{1}_{\epsilon \neq 1}\infty$  avec comme masse en l'infini  $(T^* = \infty|x) = (T < \infty, \epsilon \neq 1|x) = 1 - F_1(\infty|x)$ . Les auteurs reconnaissent que cette définition peut paraître peu naturelle, les individus ayant déjà connu un événement compétitif qui est encore pris en compte après coup parmi les sujets toujours à risque. Mais ils rappellent que ce type d'approche se rencontre aussi dans d'autres modèles (le modèle « cure » en particulier).

Fine et Gray, en s'appuyant sur une technique de pondération par l'inverse de la probabilité de censure notée IPCW Robins et al. montrent que  $\beta$  peut être estimé dans ce modèle en utilisant une log-vraisemblance partielle pondérée [187] :

$$\ell_{pl}(\beta) = \sum_{i=1}^n \mathbf{1}_{\epsilon_i=1} \left( \beta^T x_i - \log \left( \sum_{j=1}^n w_j(t_i) \exp(\beta^T x_j) \right) \right) \quad (21)$$

$$\text{où } w_j(t) = \mathbf{1}_{t_j \geq t \cup \epsilon_j > 1} \frac{\hat{G}(t)}{\hat{G}(\min(t_j, t))}$$

et  $\hat{G}$  est l'estimateur de Kaplan-Meier de la fonction de survie pour la censure (c'est-à-dire le modèle où l'événement d'intérêt est la censure et tout autre événement devient censure).

Un exemple simplifié d'introduction de ces poids est présenté (figure 28). Les individus A, F et I connaissent l'événement d'intérêt ; les individus B, E et H sont censurés à droite ; les individus C, D et G sont confrontés à un événement compétitif. Une façon d'adapter ces données au modèle de Fine et Gray [69] est d'affecter un poids de 1 aux individus censurés ou rencontrant l'événement d'intérêt. Pour les individus à risques compétitifs, on affecte un poids de 1 jusqu'à la survenue de l'événement, puis au-delà jusqu'à ce qu'un autre individu soit censuré. Par la suite, un nouvel individu est créé à chaque rupture de la courbe de Kaplan-Meier, c'est-à-dire la survenue d'une censure. Son poids est calculé conformément à la formule précédente, entraînant une suite d'individus de poids décroissant.

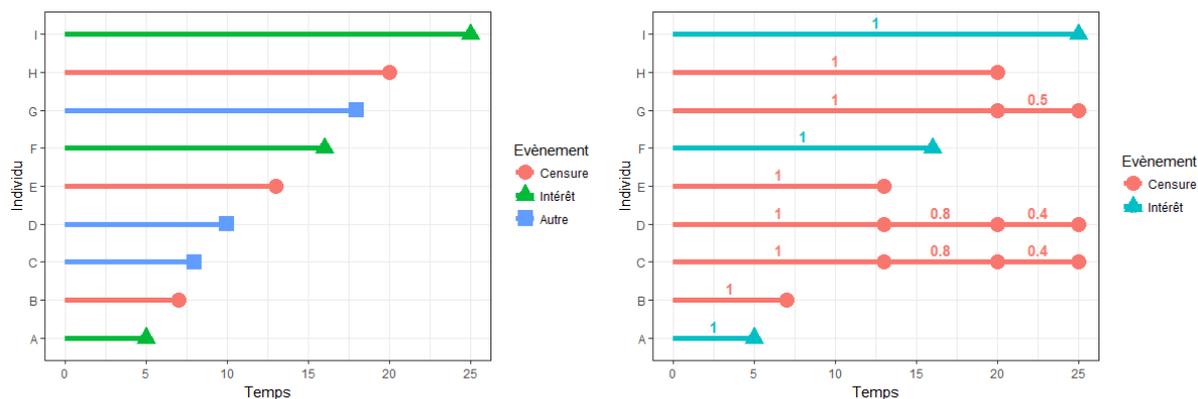


FIGURE 28 – Exemple de calcul des poids pour la prise en compte des risques compétitifs

Dans cet exemple, les poids ont été calculés à l'aide de la fonction `finegray` de la librairie R `survival`. Les individus C et D ont un poids de 1 jusqu'au temps 10, date de survenue de la prochaine censure (l'individu E). Puis des individus équivalents sont créés, avec un poids de 0,8 jusqu'à la censure suivante (individu H). Ce poids correspond au ratio  $4/5$  (Kaplan-Meier lors de la censure de l'individu E). Ensuite le poids est de 0,4 correspondant au produit des ratios  $4/5$  et  $1/2$  (lors de la censure de l'individu E). Lors de la survenue de l'événement compétitif pour l'individu G, un nouvel individu de poids 0,5 (ratio entre 0,8 et 0,4) est créé.

## 1.5 Modèle de Cox en grande dimension

De plus en plus, les données disponibles sont caractérisées par de la grande dimension, c'est-à-dire l'observation d'un grand nombre de caractéristiques pour chaque individu. Il est alors souvent souhaitable de pratiquer une sélection des variables. Il y a plusieurs raisons pour cela. Si l'objectif est l'explication d'un phénomène, on vise une certaine parcimonie pour conserver un modèle intelligible. Si l'objectif est de faire de la prédiction, on cherche plutôt à réduire la variance des estimateurs. Si le nombre de variables est supérieur au nombre d'individus, le problème n'a de toute façon pas de solution.

Dans un souci de réduction de la variance, une approche standard est de pénaliser le modèle afin d'empêcher les estimations de prendre des valeurs trop importantes. Pour le modèle de Cox, cela veut dire pénaliser la log-vraisemblance partielle avant sa maximisation. La première solution proposée a été la pénalisation « Ridge » (norme 2 notée  $|\beta|_2$ ) [108]. Cependant, cette solution ne force pas les coefficients vers 0 et ne fait donc pas de sélection à proprement parler. Le LASSO (nom défini par les initiales de « Least Absolute Shrinkage and Selection Operator ») [206, 207] consiste à pénaliser par la norme 1 (notée  $|\beta|_1$ ) afin de permettre la sélection de variables, du fait de la forme particulière de la boule  $L_1$  (graphique 29). Néanmoins, il est réputé se comporter de façon instable en présence de covariables très corrélées entre elles. Zou et al. ont proposé la régularisation « elastic

net » combinant les normes  $L_1$  et  $L_2$  et censée cumuler les avantages des deux approches [230].

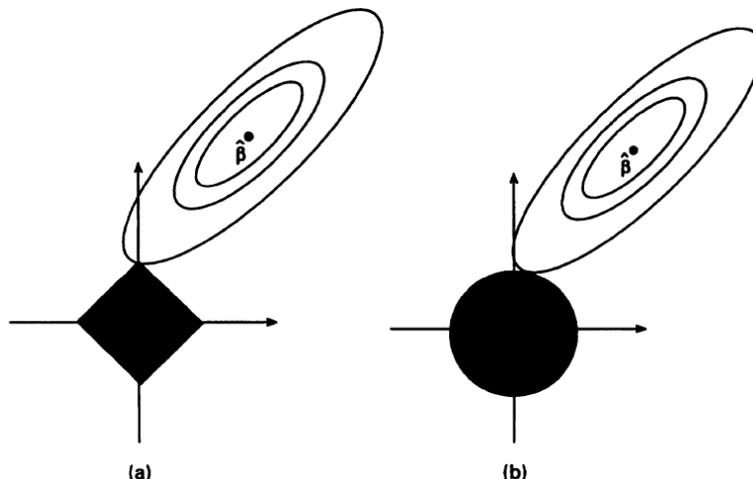


FIGURE 29 – Schématisation de l'estimation avec pénalisation Lasso (a) et Ridge (b). Le caractère « anguleux » de la boule  $L_1$  force plus de coefficients vers 0. *Source : Tibshirani et al. [206]*

De façon similaire à l'approche de Ripatti et al. [185], exposée pour les modèles à fragilités, pénaliser la log-vraisemblance partielle de Cox est équivalent à travailler sur une loi jointe. Comme le rappellent Mittal et al. [155], travailler sur le Lasso revient à choisir une loi a priori de Laplace pour  $\beta$ , tandis qu'avec Ridge on a pour loi a priori une gaussienne (graphique 30).

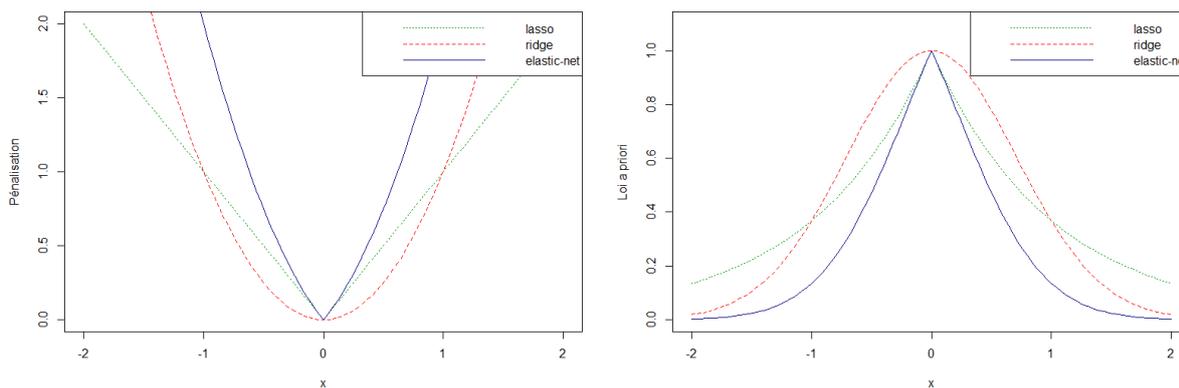


FIGURE 30 – Représentation des pénalisations Lasso, Ridge et elastic-net (à gauche) et des lois a priori associées pour  $\beta$  (à droite).

L'apparition du Lasso a été suivie d'un certain nombre de variantes, comme le « Lasso adaptatif » [229], permettant d'ajuster la pénalisation sur chaque coefficient en fonction des données ; le « Lasso groupé » [225] permettant de travailler sur des groupes de variables ; le « Lasso fusionné » [208] travaillant sur des covariables successives. On a choisi

de se contenter de travailler sur le Lasso (et elastic-net en association avec Ridge), la partie délicate du problème étant la résolution du modèle avec une pénalité non différentiable. Les variantes citées (et d'autres) devraient pouvoir être adaptées dans des travaux ultérieurs. On trouve également d'autres pénalisations pour le modèle de Cox dans la littérature, comme la pénalisation SCAD [63] ou la pénalisation HL [88].

D'un point de vue computationnel, pour la résolution du modèle de Cox avec pénalisation Lasso, Tibshirani et al. [207] proposaient initialement un algorithme des moindres carrés pondérés, associé à de la programmation linéaire. Avec l'apparition de l'algorithme LARS (« Least Angle Regression ») [57], Gui et al. [86] ont proposé une version plus efficace. Goeman et al. [83] ont toutefois relevé que ces algorithmes restaient trop peu efficaces, notamment en présence de données massives ou de grande dimension. Il a donc proposé un algorithme combinant descente de gradient et méthode de Newton. D'autres approches ont enfin été développées dans une optique « orientées coordonnées », comme celle de Mittal et al. [155].

## 2 Un modèle à risques proportionnels pénalisé prenant en compte les fragilités et les risques compétitifs

Après plusieurs essais de bibliothèques disponibles dans R, nous avons choisi de retenir l'approche développée par Simon et al. [197] via `glmnet` pour la résolution du modèle de Cox pénalisé qui est apparue la plus prometteuse (de loin la plus rapide à résoudre le modèle de Cox standard avec pénalisation de la vraisemblance et tout aussi efficace). Elle permet en outre de calculer tout le chemin de régularisation pour le Lasso ou la pénalité elastic-net, dans des modèles linéaires et non linéaires.

### 2.1 Ajout des fragilités

Pour permettre à l'algorithme de Simon et al. [197] de traiter les fragilités partagées, l'approche de Ripatti et al. [185] traitant les fragilités log-normales a été reprise. La log-vraisemblance partielle pénalisée intégrée selon  $u$  est notée  $\ell_{ppl}$ . La sélection de variable se fait au moyen d'une pénalisation de la vraisemblance du modèle de cox avec des fragilités. Le problème est alors le suivant :

$$\hat{\beta} = \underset{\beta}{\operatorname{argmax}} [\ell_{ppl}(\beta) - \lambda P_{\alpha}(\beta)] \quad (22)$$

$$\ell_{ppl}(\beta) = \ell_{pl}(\beta, u) - \frac{1}{2} \left( K \log(2\pi\theta) + \frac{u^T u}{\theta} \right) \quad (23)$$

## 2. Un modèle à risques proportionnels pénalisé prenant en compte les fragilités et les risques compétitifs

---

avec  $\ell_{pi}(\beta, u)$  définie en équation 11.

$$\lambda P_\alpha(\beta) = \lambda(\alpha|\beta|_1 + \frac{1-\alpha}{2}|\beta|_2) \quad (24)$$

La formule 24 est la pénalité elastic-net avec  $\lambda > 0$  et  $0 \leq \alpha \leq 1$ . Quand  $\alpha = 0$ ,  $\lambda P_0$  revient à la pénalité de Ridge et  $\lambda P_1$  revient à la pénalité Lasso quand  $\alpha = 1$ .

Le choix est fait de se placer dans la lignée des démarches de Ripatti et al., Therneau et al. et Katsahian et al. [185, 204, 123]. L'idée est ainsi d'élaborer un algorithme constitué de deux boucles ; une boucle « interne » où sont estimés les vecteurs  $\beta$  et  $u$  maximisant la log-vraisemblance partielle pénalisée pour une valeur de  $\theta$  fixée ; une boucle « externe » au cours de laquelle  $\theta$  est mis à jour (étant donné les valeurs courantes de  $\beta$  et  $u$ ). Le processus est répété itérativement jusqu'à convergence de  $(\beta, u, \theta)$ .

### Estimation de $\beta$ et $u$

Au lieu d'utiliser Newton-Raphson pour résoudre ce problème d'optimisation, Simon et al. [197] proposent de le redéfinir comme un problème pénalisé de moindres carrés, itérativement repondérés (appelé par les auteurs : « penalized reweighted least squares problem »). Cette approche a été initialement développée pour les modèles linéaires généralisés [161]. Ici, les auteurs utilisent un développement de Taylor au second ordre de la log-vraisemblance partielle. En notant :

$$\gamma = (\beta, u) \text{ et } \eta = X\beta + Zu = (X, Z) \begin{pmatrix} \beta \\ u \end{pmatrix} = (X, Z)\gamma$$

où  $X$  est la matrice de dimension  $n \times p$  des valeurs observées selon chacune des covariables pour tous les individus,  $Z$  étant la matrice de dimension  $n \times K$  des indicatrices d'appartenance aux centres,  $\eta$  correspond au vecteur de dimension  $n$  des « prédictions » dans le modèle linéaire standard et  $\gamma$  est un vecteur de dimension  $p + K$  de paramètres inconnus. De plus, notons :

$$X^* = \begin{pmatrix} X \\ Z \end{pmatrix} \text{ la matrice de dimension } (p + K) \times n \text{ combinant } X_{n \times p} \text{ et } Z_{n \times K}.$$

Adapté à notre problème, le développement est le suivant :

$$\begin{aligned} \ell_{pi}(\beta, u) &= \ell_{pi}(\gamma) \text{ où } \ell_{pi}(\beta, u) \text{ est définie en équation 11.} \\ &\approx \ell(\tilde{\gamma}) + (\gamma - \tilde{\gamma})^T \ell'(\tilde{\gamma}) + \frac{1}{2}(\gamma - \tilde{\gamma})^T \ell''(\tilde{\gamma})(\gamma - \tilde{\gamma}) \\ &\approx \ell(\tilde{\gamma}) + (X^*\gamma - \tilde{\eta})^T \ell'(\tilde{\eta}) + \frac{1}{2}(X^*\gamma - \tilde{\eta})^T \ell''(\tilde{\eta})(X^*\gamma - \tilde{\eta}) \end{aligned} \quad (25)$$

avec  $\tilde{\eta} = X^*\tilde{\gamma}$ ,  $\ell'(\tilde{\eta})$  le gradient et  $\ell''(\tilde{\eta})$  la hessienne de  $\ell$  en  $\eta$ .

Il est possible de simplifier cette écriture par :

$$\ell(\gamma) \approx \frac{1}{2}(y(\tilde{\eta}) - X^*\gamma)^T \ell''(\tilde{\eta})(y(\tilde{\eta}) - X^*\gamma) + C(\tilde{\eta}, \tilde{\gamma}) \quad (26)$$

en notant  $y(\tilde{\eta}) = \tilde{\eta} - \ell''(\tilde{\eta})^{-1} \ell'(\tilde{\eta})$  et où le terme  $C(\tilde{\eta}, \tilde{\gamma}) = \ell(\tilde{\gamma}) - \frac{1}{2} \ell'(\tilde{\eta})^T \ell''(\tilde{\eta})^{-1} \ell'(\tilde{\eta})$  ne contient pas  $\gamma = (\beta, u)$  et peut être omis quand on maximise  $\ell(\gamma)$ .

Simon et al. [197] proposent enfin de remplacer la matrice hessienne  $\ell''(\tilde{\eta})$  de dimension  $n \times n$  par une matrice diagonale, ayant les mêmes éléments diagonaux que  $\ell''(\tilde{\eta})$ . L'argument vient de Hastie et al. [99], selon lesquels la solution optimale  $(\hat{\beta}, \hat{u})$  est un point fixe de l'algorithme, et les coefficients diagonaux portent l'essentiel de l'information. Le  $i$ -ème élément diagonal est alors noté  $w(\tilde{\eta})_i$ .

Dans cette approche, l'optimisation n'est pas faite directement sur la log-vraisemblance partielle, mais via son approximation quadratique. La minimisation sera ainsi faite sur la somme pénalisée des carrés pondérés :

$$M(\beta, u) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n w(\tilde{\eta})_i (y(\tilde{\eta})_i - \beta^T x_i - u^T z_i)^2 + \frac{1}{n} \left( \frac{u^T u}{\theta} \right) + \lambda P_\alpha(\beta) \quad (27)$$

Simon et al. [197] proposent de résoudre ce nouveau problème par une descente de gradient coordonnée par coordonnée. Une justification de cette approche peut être trouvée chez Friedman et al. [72], pour lesquels chaque minimisation par coordonnée peut être faite très rapidement. Ainsi, tous les autres coefficients étant fixés, l'équation suivante est résolue pour chaque coefficient  $\beta_l$  :

$$0 = \frac{\partial M}{\partial \beta_l} = - \sum_{i=1}^n w(\tilde{\eta})_i x_{il} (y(\tilde{\eta})_i - \beta^T x_i - u^T z_i) + \lambda \alpha \cdot \text{sgn}(\beta_l) + \lambda(1 - \alpha) \beta_l \quad (28)$$

La solution de cette équation s'obtient à l'aide de la fonction de « seuillage doux » :

$$S(x, \mu) = \text{sgn}(x)(|x| - \mu)_+ \quad (29)$$

qui sert à exprimer la solution du Lasso dans le modèle linéaire en présence d'un unique prédicteur [55]. Les auteurs montrent ainsi que :

$$\hat{\beta}_l = \frac{S\left(\sum_{i=1}^n w(\tilde{\eta})_i x_{il} (y(\tilde{\eta})_i - \sum_{j \neq l} \beta_j x_{ij} - u^T z_i), \lambda \alpha\right)}{\sum_{i=1}^n w(\tilde{\eta})_i x_{ik}^2 + \lambda(1 - \alpha)} \quad (30)$$

où

$$w(\tilde{\eta})_l = \ell''(\tilde{\eta})_{ll} = \sum_{i \in C_l} \left[ \frac{\exp(\tilde{\eta}_l) \sum_{j \in R_i} \exp(\tilde{\eta}_j) - (\exp(\tilde{\eta}_l))^2}{(\sum_{j \in R_i} \exp(\tilde{\eta}_j))^2} \right]$$

$$y(\tilde{\eta})_l = \tilde{\eta}_l - \frac{\ell'(\tilde{\eta})_l}{\ell''(\tilde{\eta})_{ll}} = \tilde{\eta}_l + \frac{1}{w(\tilde{\eta})_l} \left[ \delta_l - \sum_{i \in C_l} \frac{\exp(\tilde{\eta}_l)}{\sum_{j \in R_i} \exp(\tilde{\eta}_j)} \right]$$

## 2. Un modèle à risques proportionnels pénalisé prenant en compte les fragilités et les risques compétitifs

---

$C_l$  correspond ici à l'ensemble des individus pour lesquels l'unité  $l$  est à risque. Il s'agit donc de sujets non censurés dont l'événement survient avant celui de l'individu  $l$  (que celui-ci soit censuré ou non).

De la même manière tous les autres coefficients étant fixés, l'équation suivante est résolue pour chaque  $u_k$  :

$$0 = \frac{\partial M}{\partial u_k} = - \sum_{i=1}^n w(\tilde{\eta})_i z_{ik} (y(\tilde{\eta})_i - \beta^T x_i - u^T z_i) + \frac{u_k}{\theta} \quad (31)$$

L'estimation de  $u$  est donc donnée par :

$$\hat{u}_k = \frac{\sum_{i=1}^n w(\tilde{\eta})_i x_{ik} (z(\tilde{\eta})_i - \beta^T x_i - \sum_{j \neq k} u_j y_{ij})}{\sum_{i=1}^n w(\tilde{\eta})_i y_{ik}^2 + \frac{1}{\theta}} \quad (32)$$

L'algorithme consiste donc à présent, à  $\theta$  fixé, en une mise à jour cyclique des coefficients  $\beta_k$  et des fragilités  $u_k$  jusqu'à convergence (*i.e* faible modification des grandeurs ou arrivée à un trop grand nombre d'itérations).

### Estimation de $\theta$

En reprenant l'approximation de la log-vraisemblance partielle, le bloc de hessienne  $H_{22}$  correspondant aux fragilités  $u$  a pour coefficient en  $(l, k)$  :

$$\frac{\partial^2 l}{\partial u_k \partial u_l} \approx \frac{\partial^2 M}{\partial u_k \partial u_l} = \sum_{i=1}^n w(\tilde{\eta})_i y_{ik} y_{il} + \frac{\delta_{kl}}{\theta} \quad (33)$$

où  $\delta_{kl}$  est le symbole de Kronecker.

Ceci permet alors de préciser la formule de mise à jour de  $\theta$  dans la boucle externe de l'algorithme, en reprenant la formule proposée par Ripatti et al. [185] :

$$\hat{\theta} = \frac{\sum_{k=1}^K u_k^2 + \text{tr}(H(\hat{\beta}, \hat{u})_{22}^{-1})}{K} \quad (34)$$

## 2.2 Introduction des risques compétitifs

Pour permettre au modèle de traiter les risques compétitifs, il faut introduire dans l'algorithme les poids. Simon et al. [197] exposent ainsi comment résoudre l'algorithme en utilisant l'approximation de Breslow et al. [31]. Cette approche est adaptée à la façon

dont Fine and Gray [69] abordent la prise en compte des risques compétitifs. Dans ce contexte, la vraisemblance partielle se réécrit :

$$\ell_{pl}(\beta) = \prod_{i=1}^n \left( \frac{\exp(\omega_i \eta_i)}{(\sum_{j \in R_i} \exp(\omega_j \eta_j))^{\omega_i}} \right)^{\delta_i} \quad (35)$$

Simon et al. [197] montrent alors que les paramètres permettant la résolution du problème peuvent être réexprimés de la façon suivante :

$$w(\tilde{\eta})_k = \sum_{i \in C_k} \omega_i \left[ \frac{\omega_k \exp(\tilde{\eta}_k) \sum_{j \in R_i} \omega_j \exp(\tilde{\eta}_j) - (\omega_k \exp(\tilde{\eta}_k))^2}{(\sum_{j \in R_i} \omega_j \exp(\tilde{\eta}_j))^2} \right] \quad (36)$$

$$z(\tilde{\eta})_k = \tilde{\eta}_k + \frac{1}{w(\tilde{\eta})_k} \left[ \omega_k \delta_k - \sum_{i \in C_k} \omega_i \frac{\omega_k \exp(\tilde{\eta}_k)}{\sum_{j \in R_i} \omega_j \exp(\tilde{\eta}_j)} \right] \quad (37)$$

### 3 Etude de simulations

Afin d'étudier les propriétés de notre nouveau modèle de la section 2, des données sont simulées incluant des effets centres et des risques compétitifs.

#### 3.1 Simulation de données

La méthode proposée est conçue pour analyser les modèles de fragilités gaussiennes avec un « grand » nombre de covariables, dont certaines sont/pourraient être corrélées. Il est particulièrement intéressant d'identifier les covariables qui ont un impact sur la survie (c'est-à-dire déterminer quels  $\beta$  sont égaux à 0 et lesquels sont différents de 0). Pour explorer correctement les performances de la méthode proposée :  $p$ , le nombre de covariables incluses dans notre modèle, doit être raisonnablement grand ; nous avons choisi  $p = 46$ . Certains des  $\beta$  sont égaux à 0, certains sont positifs et d'autres négatifs avec des valeurs plus ou moins grandes. Certaines des covariables sont continues et d'autres binaires. Certaines des covariables sont corrélées (positivement et négativement) et d'autres indépendantes. Les étapes pour la simulation d'un jeu de données sont les suivantes :

— Générer la matrice de corrélation :

La matrice est divisée en 8 blocs selon différentes structures de corrélation (Figure 31).

— 4 matrices échangeables ayant pour coefficients : 0.3, 0.5, 0.7 et -0.5.

— 4 matrices auto-régressives ayant pour coefficients : 0.6, 0.8, 0.9 et -0.7.

— Générer le vecteur des covariables par une loi normale multivariée :

— 32 variables sont continues

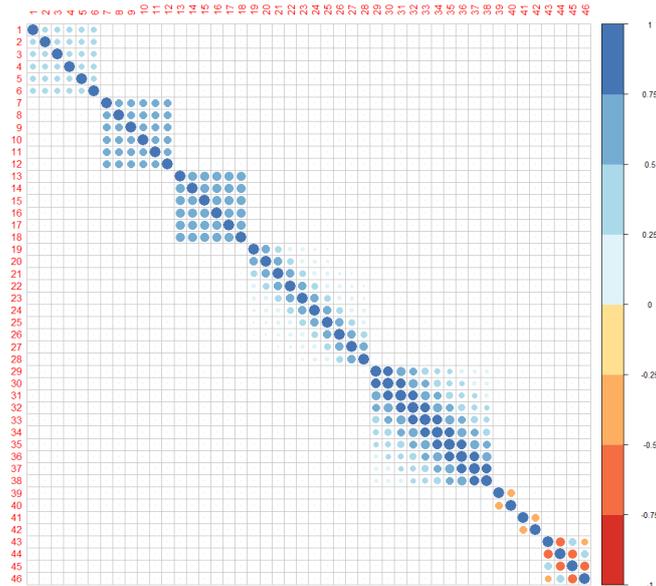


FIGURE 31 – Matrice de corrélation

- 18 sont binaires. Les proportions choisies pour la moitié des variables binaires sont 50/50 et 70/30 pour les autres.
- Générer les fragilités :  
 $U = (U_1, \dots, U_k, \dots, U_K) \text{ iid } \mathcal{N}(0, \theta)$   
 Les  $U_k$  sont assumés indépendants des covariables.
- Générer les temps de défaillance (non censurés)  $t_{kj}^*$  basés sur le modèle à fragilités. Nous générons le temps de survie du modèle de Cox en utilisant la distribution exponentielle [24] avec, sans perte de généralité,  $\mathbb{E}(T_{kj}^*) = 1$  ; c'est-à-dire :

$$T = -\frac{\log(V)}{\exp(\beta'x_i + u'z_s)} \quad (38)$$

- $V$  est une variable suivant une distribution uniforme sur l'intervalle de 0 à 1.
- Générer les temps des données censurées à droite  $c_{kj}$  en utilisant une distribution uniforme. Nous choisissons les paramètres de la loi uniforme de manière à ce que 30% des données soient censurées.
- Calculer les temps observés  $t_{kj} = \min(t_{kj}^*, c_{kj})$  et le statut de censure  $\delta_{kj} = I(t_{kj}^* \leq c_{kj})$ .

Le modèle est réalisé pour une valeur  $\lambda$  donnée, et répété pour toutes les autres valeurs  $\lambda$ .  $\lambda$  est la pénalité élastique net défini dans l'équation 24.

## 3.2 Résultats

A partir des données simulées, nous avons simulé plusieurs scénarios pour étudier l'impact des différents paramètres du modèle : les propriétés du modèle.

Un des objectifs de la pénalisation de vraisemblance est la réduction de la variance des estimateurs. Des simulations par Monte-Carlo ont donc été réalisées afin d'observer le comportement des estimations le long du chemin de régularisation.

Les résultats présentés pour un paramètre valant 0 (Figure 32) et un paramètre ne valant pas 0 illustre la réduction de la variance.

Pour chaque coefficient et chaque valeur du paramètre de régularisation, la moyenne des estimations et la plage couverte par  $\pm$  un écart-type sont représentés. Les résultats pour la pénalisation Lasso sont en vert et en rouge pour la pénalisation Ridge.

Sur la figure 32.A, il est possible de voir que le coefficient est fixé à zéro au début du chemin. Puis, progressivement, l'écart-type s'accroît, révélant un éloignement de 0 pour un certain nombre de simulations (théoriquement, la vraie valeur de coefficient est pourtant 0). La moyenne des coefficients pour le Lasso présente un léger saut positif avant de revenir vers 0. Les chemins avec la pénalisation Ridge ont le même profil, mais le saut est plus marqué. De plus, le retour vers 0 est plus tardif (mais a priori, le chemin calculé avec `glmnet` ne permet pas une comparaison directe entre Lasso et Ridge).

Le principal résultat confirme ce qui est attendu des techniques de pénalisation : plus la contrainte imposée aux paramètres est forte, plus les estimations seront forcées vers 0 mais plus leur variance sera aussi réduite. La même étude est faite figure 32.B sur le coefficient dont la vraie valeur est différente de 0. Ici encore, on retrouve les résultats attendus. La moyenne des estimations passe progressivement de 0 à une valeur proche du vrai paramètre. L'écart-type s'accroît le long du chemin de  $\lambda$ . Enfin, le Ridge rejoint la vraie valeur plus tard que le Lasso.

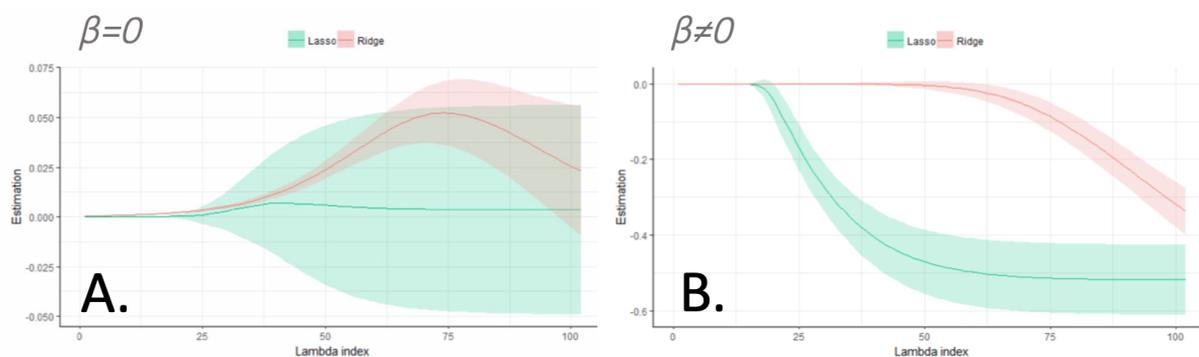


FIGURE 32 – Évolution des estimations Lasso et Ridge de coefficients valant 0 (A) et ne valant pas 0 (B), le long du chemin de  $\lambda$

Un autre objectif de la pénalisation de vraisemblance (avec le Lasso en particulier) est de permettre la sélection de variables. Les simulations Monte-Carlo de la partie précédente sont donc également utilisées pour évaluer la capacité des algorithmes à sélectionner le bon modèle. Le critère retenu est leur aptitude à discriminer les coefficients, entre ceux dont la vraie valeur est 0 et les autres. L'évolution de la proportion moyenne de coefficients mis à zéros le long du chemin de régularisation est étudié. Les résultats sont présentés pour des estimations avec le Lasso, en faisant varier le nombre d'individus (Figure 33). Dans chacun des cas, les données sont simulées avec 46 covariables et 10 centres hospitaliers avec la variance des fragilités de 0,1. Le nombre moyen de coefficients n'étant pas égal dans les trois groupes, nous avons représenté la proportion moyenne des coefficients mis à zéro. Celle-ci est représentée pour trois familles de variables, à savoir les paramètres qui ne valent pas zéro avec une petite valeur (en bleu), une valeur plus importante (en rouge) et ceux qui valent réellement 0 (en vert). L'écart-type de cette proportion moyenne est aussi représenté parmi les simulations menées. Lorsque le nombre d'individus est faible (Figure 33.A) où les jeux de données que nous avons simulés comptent chacun un total de 20 individus ( $N=20$ ), les algorithmes éprouvent des difficultés à discriminer entre coefficients nuls ou non. Ici, le nombre d'individus est inférieur au nombre de variables (ce qui constitue un cas typique de grande dimension). Lorsque le nombre d'individus devient suffisant (200 sujets, figure 33.D), le résultat est plus satisfaisant. Les trois types de coefficients sont en moyenne de moins en moins mis à zéros, à mesure que la contrainte de pénalisation est relâchée. Mais les coefficients dont la vraie valeur est différente de 0 voient cette décroissance s'amorcer plus rapidement. Des simulations ont été réalisées avec un nombre d'individus plus élevé (1000 et 5000 sujets), la distinction entre les deux familles de variables est plus marquée. L'amélioration de la qualité avec l'augmentation du nombre d'observations est intuitive. A mesure que le nombre d'individus augmente, la précision des estimations s'améliore.

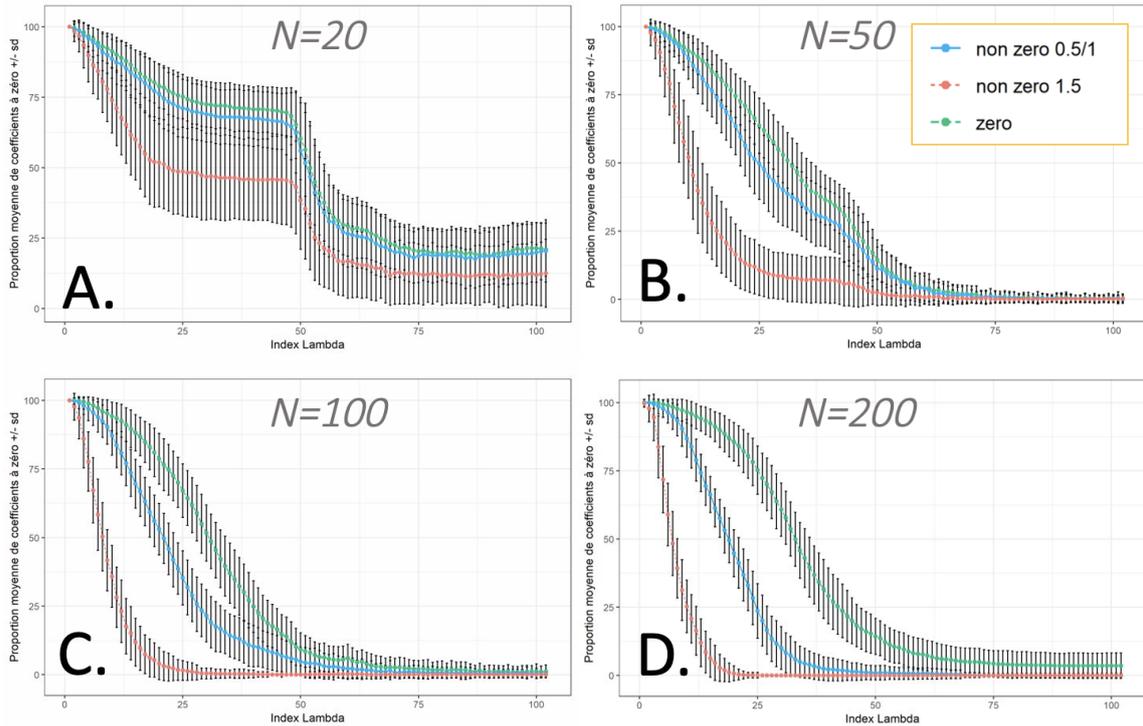


FIGURE 33 – Proportion des coefficients forcés à 0, le long du chemin de  $\lambda$ , selon le nombre d’individus

Les autres paramètres sont identiques : pénalité Lasso, sans risques compétitifs, avec fragilités : 10 individus par centre,  $\theta = 0,1$

La même démarche a été effectuée en faisant varier la variance des fragilités (Figure 34). L’évolution de la proportion moyenne de coefficients mis à zéros le long du chemin de régularisation est similaire pour une variance à 0,1 et à 0,5 quelque soit le nombre d’individus. Nous n’avons pas cherché à prendre une variance plus importante, car 0,5 marque déjà une extrême variabilité, un hôpital pourrait compter jusqu’à 3 fois plus de décès. On en conclut que la variabilité des effets centres n’a pas d’impact majeur dans l’utilisation de notre modèle.

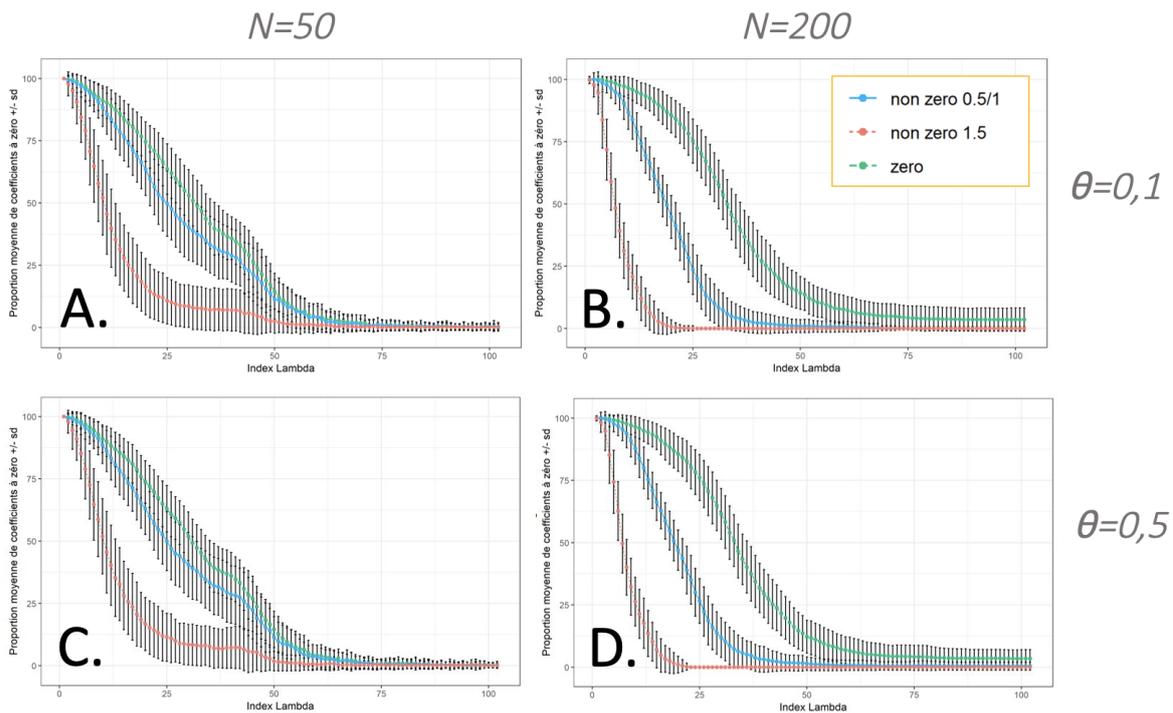


FIGURE 34 – Proportion des coefficients forcés à 0, le long du chemin de  $\lambda$ , selon la variance des fragilités pour  $N=50$  et  $N=200$

Les autres paramètres sont identiques : pénalité Lasso, sans risques compétitifs, avec fragilités : 10 individus par centre

La même démarche a été effectuée en faisant varier le nombre d'individus par centre (noté  $n_k$ ) et en gardant le nombre total d'individus, ainsi le nombre de centres varient (Figure 35). L'évolution de la proportion moyenne de coefficients mis à zéros le long du chemin de régularisation est similaire quelque soit le nombre d'individus par centre. On en conclut que le nombre de centres n'a pas d'impact majeur dans l'utilisation de notre modèle.

La méthode a aussi été appliquée à l'aide de la pénalité Lasso et Ridge (Figure 36). Ici on retrouve les résultats présentés au début de la section sur un seul paramètre. La pénalité Lasso est plus « efficace » que la pénalité Ridge.

### 3. Etude de simulations

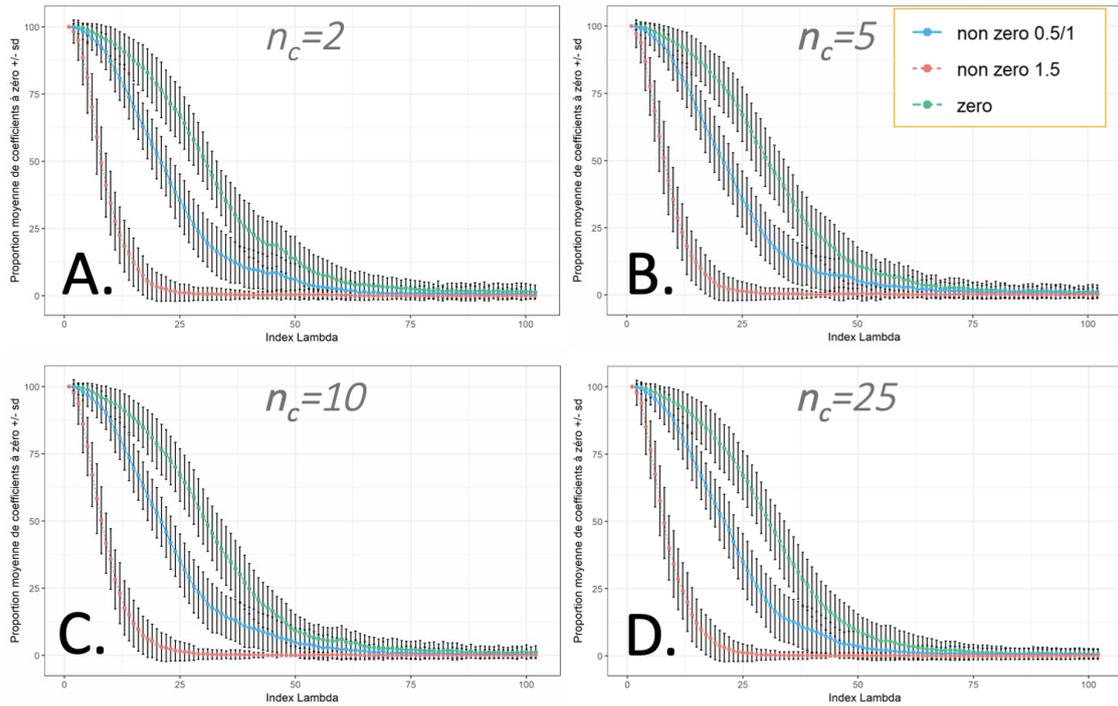


FIGURE 35 – Proportion des coefficients forcés à 0, le long du chemin de  $\lambda$ , selon le nombre d'individus par centre ( $n_k$ )  
 Les autres paramètres sont identiques : pénalité Lasso, sans risques compétitifs, avec fragilités :  $\theta = 0,1$

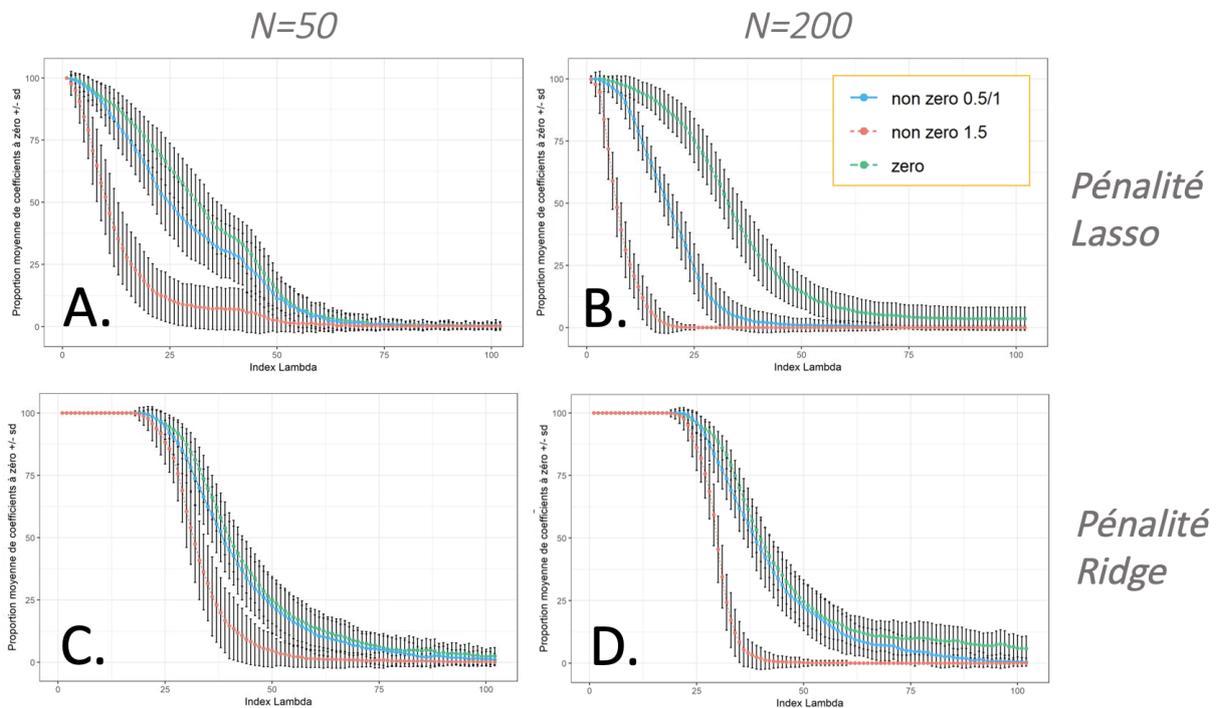


FIGURE 36 – Proportion des coefficients forcés à 0, le long du chemin de  $\lambda$ , selon la pénalité pour  $N=50$  et  $N=200$   
 Les autres paramètres sont identiques : sans risques compétitifs, avec fragilités : 10 individus par centre et  $\theta = 0,1$

Enfin, nous avons ajoutés des risques compétitifs à la structure des données. La même démarche a donc été effectuée (Figure 37 pour comparer l'évolution de la proportion des coefficients forcés à 0, le long du chemin de  $\lambda$ . En présence de risques compétitifs les modèles discriminent en moyenne légèrement moins bien les paramètres. Les différences sont minimes et c'est encourageant dans le cadre des risques compétitifs.

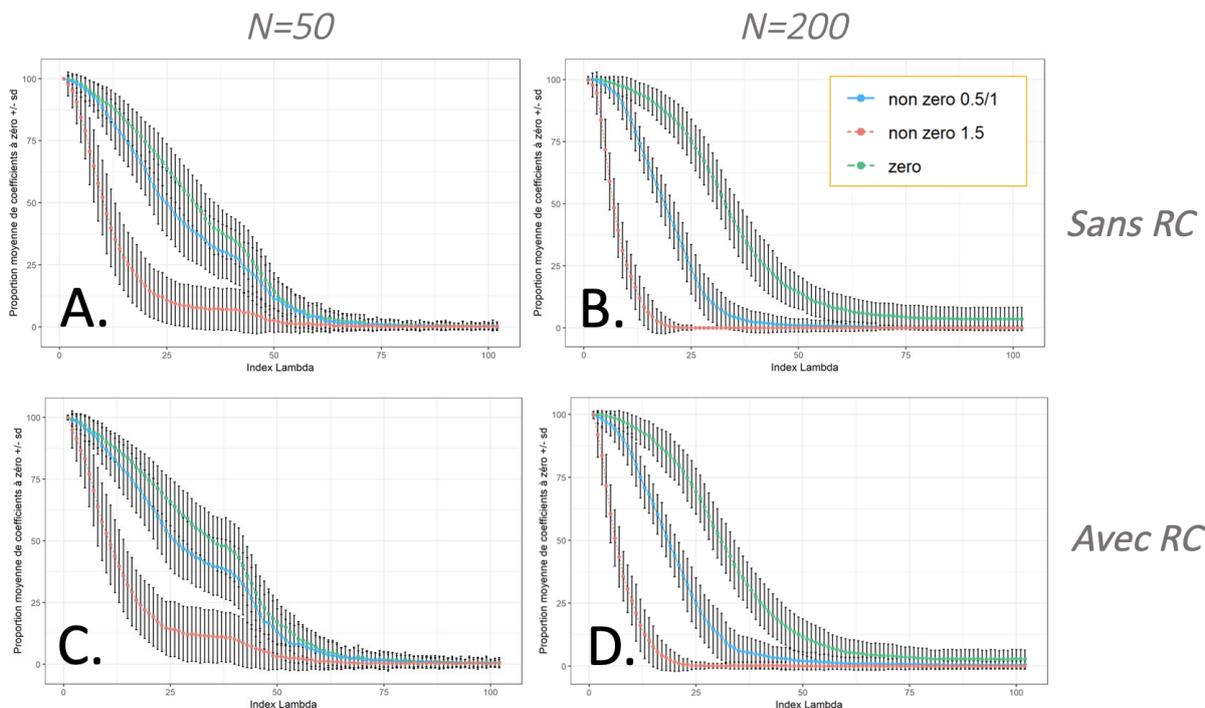


FIGURE 37 – Proportion des coefficients forcés à 0, le long du chemin de  $\lambda$ , selon la prise en compte des Risques Compétitifs (RC) pour  $N=50$  et  $N=200$ . Les autres paramètres sont identiques : pénalité Lasso et avec fragilités : 10 individus par centre et  $\theta = 0,1$

## 4 Conclusion et discussion

### 4.1 Une nouvelle extension des modèles de survie performante

Katsahian et Boudreau [123] ont proposé un modèle de Cox permettant la prise en compte d'effets spécifiques aux centres hospitaliers (via l'introduction de fragilités i.e d'effets aléatoires) en présence de risques compétitifs. Nous avons donc envisagé d'étendre ce modèle aux données de grande dimension, l'information disponible par patient étant de plus en plus riche aujourd'hui en recherche médicale.

Le problème a été abordé par pénalisation de vraisemblance et a conduit au développement d'un algorithme adapté de la librairie R `glmnet`, proposé par Simon et al. Cette approche semble être prometteuse, puisqu'elle converge toujours, et surtout parce qu'elle permet le calcul d'un chemin de régularisation (que ce soit pour les pénalités Ridge, Lasso ou elastic net). Ce chemin part d'une contrainte forçant tous les paramètres à 0, jusqu'à

un niveau très proche du modèle sans pénalisation. La connaissance de ce chemin est intéressante pour un utilisateur.

Une autre approche a été développée pour permettre d'adapter aux données de grande dimension un modèle de Cox prenant en compte les effets centre en présence de risques compétitifs en étendant l'implémentation proposée par Therneau et Lumley [205] dans la librairie R `survival` avec la fonction `coxph`. Globalement, les chemins proposés par l'approche `glmnet` sont plus lisses que ceux obtenus avec le modèle `coxph`. La principale différence se fait au début du chemin de régularisation, où les difficultés éprouvées par le modèle `coxph` se retrouvent. Celui-ci présente à nouveau une certaine lenteur au démarrage, contrairement à l'approche inspirée de `glmnet`. En revanche, lorsque les fragilités sont prises en compte par le modèle, les deux approches semblent équivalentes. Dans la majorité des cas cette approche alternative aboutissait à des résultats très proches, que ce soit dans les estimations des coefficients du modèle pénalisé, mais aussi dans la captation des fragilités, pour l'estimation à la fois des effets centre et du paramètre latent de variance. Ceci s'explique par le fait que, bien que les deux algorithmes abordent l'optimisation de façon différente, ils résolvent fondamentalement le même problème. En revanche, cette approche a nécessité de s'adapter à l'interface de la librairie. Cette contrainte a notamment eu pour conséquence de devoir approcher la pénalisation Lasso, qui repose sur la norme L1 (non différentiable). Dans certains cas, cette implémentation peut éprouver des difficultés à converger, et conduire à des estimations erratiques.

L'approche de Ripatti et Palmgren [185] pour l'estimation de la vraisemblance en présence de fragilités n'est toutefois pas unique. Par exemple, Ha et al. [89] plaident pour une autre approche, basée sur la vraisemblance hiérarchique (de l'anglais « hierarchical likelihood »), leur argument étant que les approximations de Laplace des premier et second ordres induisent un biais non négligeable.

D'autres approches auraient pu être envisagées aussi pour l'adaptation aux données de grande dimension, en particulier l'approche coordonnée par coordonnée de Mittal et al. [155]. Dans cet article, les auteurs proposent de définir, pour chaque coordonnée  $\beta_j$  du vecteur de paramètres, la log-vraisemblance partielle pénalisée comme une fonction  $g$  de  $\beta_j$ . Pour la pénalité Lasso, la dérivée utilisée est la fonction « sgn » et sa dérivée seconde est nulle. Les paramètres sont alors mis à jour grâce à la méthode de Newton-Raphson. Pour le cas spécifique où  $\beta_j$  passerait par 0, les auteurs proposent de calculer la mise à jour dans les deux directions et de choisir la plus cohérente (ou de laisser le coefficient à 0). L'approche de Mittal et al. n'a pas été retenue dans ces travaux parce que ses performances paraissaient moindres que celles de `glmnet` (sur des simulations simples, sans fragilités ni risques compétitifs).

## 4.2 Limites et perspectives

Une première limite de cette méthode développée est le temps d'exécution qui peut être long. La librairie sélectionnée était de loin la plus rapide au sein de l'écosystème R traitant du modèle de Cox en grande dimension. Cette implémentation prenait bien en compte les fragilités mais ne permettait pas de traiter les risques compétitifs. Une fois adapté, l'algorithme est devenu beaucoup plus gourmand en temps. Notre dernière version a été développée en Rcpp, une librairie permettant l'exécution de code C++ (plus rapide que R, en particulier dans le traitement de boucles). Le gain obtenu a été réel mais le temps d'exécution reste important (de l'ordre de la minute pour 1000 individus répartis dans 10 centres, et 46 covariables). Ce coût computationnel semble incompressible mais il doit être possible toutefois d'améliorer les performances, à l'aide des langages de plus bas niveau par exemple.

Au-delà de l'amélioration du temps d'exécution, il serait intéressant de compléter l'implémentation proposée par un mécanisme d'optimisation du paramètre de régularisation. Le chemin de régularisation trouvé est insuffisant en pratique pour qui envisage concrètement de sélectionner des variables dans un modèle particulier. Il est en effet nécessaire de choisir le paramètre de pénalisation qui convient le mieux (dans un arbitrage entre biais et variance). Simon et al. proposent une méthode de sélection d'un paramètre  $\lambda$  « optimal » (il s'agit ici du paramètre régulant l'intensité de la pénalisation, le paramètre  $\alpha$  permettant l'ajustement entre pénalités Ridge et Lasso étant supposé choisi en amont par l'utilisateur). L'approche de Simon et al. repose sur un principe de validation croisée et reprend une proposition de van Houwelingen et al. [213]. L'idée est de découper le jeu de données en  $E$  sous-parties. Pour chaque paramètre  $\lambda$  du chemin de régularisation, et chaque sous-ensemble  $e$  ( $e = 1, \dots, E$ ) des données, le paramètre  $\beta_{-e}(\lambda)$ , maximisant la log-vraisemblance partielle évaluée sur l'ensemble des données duquel a été retiré le sous-ensemble  $e$ , est calculé. Ceci permet de définir un indicateur de qualité de l'ajustement. Les auteurs suggèrent de retenir le paramètre  $\hat{\lambda}$  maximisant cet indicateur. Cet algorithme n'a pas encore été développé, nous travaillons actuellement sur son implémentation.

# Discussion

## 1 Le projet DM-Scope et ses évolutions

Depuis sa création, il y a un peu plus de 10 ans, le projet DM-Scope a connu de nombreuses évolutions. Cette partie abordera les principales étapes survenues depuis le lancement du projet, jusqu'à son extension transnationale, et discutera de ses atouts, ses limites et les perspectives dans le contexte actuel des entrepôts de données de santé.

### 1.1 Principales évolutions de l'observatoire durant le travail de thèse

Le projet DM-Scope, initialement conçu pour faciliter la recherche clinique dans la DM, a progressivement permis, par son organisation et les fonctionnalités de la plateforme présentées dans le chapitre I section 1.1, d'approfondir les caractéristiques épidémiologiques de la population DM et d'optimiser la prise en charge des patients. DM-Scope, devenu désormais incontournable pour la recherche translationnelle dans la DM, a été un contributeur majeur dans les avancées réalisées dans les DM ces 20 dernières années : (i) en précisant l'histoire naturelle de la maladie, notamment avec la proposition d'une nouvelle classification ; (ii) en mettant en exergue des facteurs déterminants du phénotype comme le genre, la taille de la mutation ou les interrelations entre les symptômes ; (iii) en conduisant à des recommandations de soins, notamment pour la transition enfants-adultes mais aussi la validation de critères d'inclusion importants pour les essais cliniques comme le genre ; (iv) en permettant l'accès à des échantillons biologiques disponibles supports pour des études de recherche fondamentale et la validation de nouvelles approches thérapeutiques. Le projet DM-Scope est aujourd'hui leader à l'international et peut être transférable à n'importe quelles autres populations ou maladies.

Mon travail de thèse illustre la pertinence d'inclure un biostatisticien dans l'équipe d'un projet type observatoire. Mon expertise a contribué à faire évoluer le jeu de données collectées, notamment avec l'intégration de variables telles que le décès, le statut « perdu de vue » mais aussi à exploiter et valoriser les données collectées avec la publication des premiers articles. J'ai également participé à l'optimisation du processus de validation des

données en intégrant plusieurs algorithmes de contrôle qualité, internes à la plateforme.

Cette expérience montre que le statisticien apporte tout autant dans les réflexions sur la conduite du projet que dans les analyses. Au sein d'une équipe de taille réduite, mon rôle a été souvent transversal dans différents domaines et m'a permis de développer un nombre important de compétences. La table 4 résume les actions menées ensemble depuis le projet de thèse.

TABLE 4 – Liste de mes contributions dans chacune des phases de développement

Phase de réflexion et conception	Discussion et planification des actions Sélection des items (ajout/suppression/modification) Harmonisation des items Priorisation des items Adaptation de l'outil Création du site internet Mise en place de contrôles qualité Amélioration de l'ergonomie du back office Adossement d'études de recherche Screening de patients pour les essais cliniques
Phase d'implantation	Tests des outils créés Déploiement au Canada Formation des nouveaux utilisateurs Accompagnement des utilisateurs Prise en compte des intérêts
Phase de dynamisation	Vérification des données entrées Mise en avant des outils aidant au suivi Diffusion de newsletters Information via les réseaux sociaux Actualisation du site internet Relances individuelles Exploitation des données Communication dans les congrès Publications scientifiques

Une fois que le projet est correctement conçu et mis en place :

- les objectifs ont été définis,
- les éléments de santé à observer ont été listés,
- les éléments du recueil de données ont été conçus (noms d'items clairs, conformes et normalisés, liés au thésaurus de codage et définis précisément)

- le cahier de suivi de l'étude a été déterminé,
- la plateforme technique et informatique, développée,
- le plan de financement et de support sur le long terme, obtenu.

La communication est importante. En effet, elle permet (i) de partager les nouveaux résultats, (ii) d'accroître la visibilité de l'observatoire et enfin (iii) de motiver les collaborateurs à poursuivre leur participation. Le statisticien doit participer aussi aux communications particulièrement dans les étapes d'analyse et de représentations graphiques des données

## 1.2 Extension transnationale

A l'origine, une réflexion commune avec le Canada avait fait émerger la nécessité d'avoir une base de données capable de répondre aux contraintes liées à l'extrême variabilité clinique des dystrophies myotoniques. Deux systèmes ont été développés en parallèle avec le même jeu de données, et pour objectif commun d'optimiser le suivi médical et de faciliter la recherche clinique dans le domaine des dystrophies myotoniques. Les formulaires ont évolué au cours du temps suite aux retours de terrains. De 2017 à 2019, nous avons travaillé sur l'harmonisation des items avec le Canada pour mettre en commun nos compétences et former le consortium iDM-Scope (Figure 38).

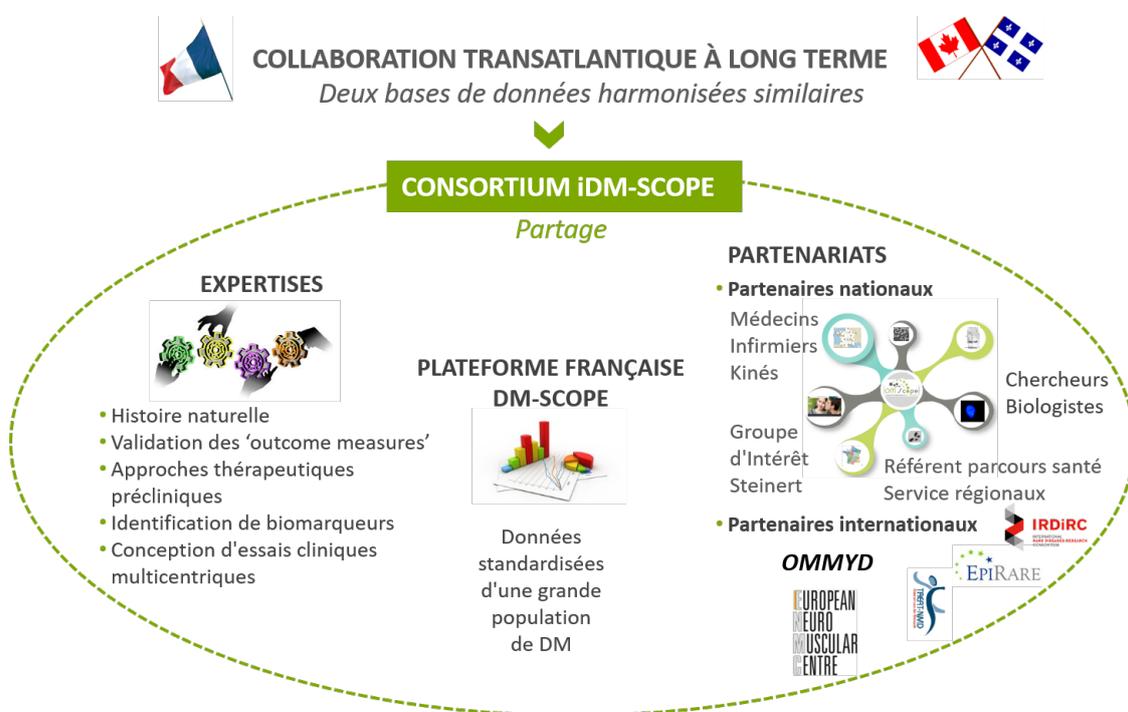


FIGURE 38 – Consortium

Deux expertises complémentaires sont ainsi partagées au sein du consortium : la plateforme développée en France, la connaissance avancée des phénotypes cliniques et des échelles de mesure au Canada. Le questionnaire a été harmonisé et la plateforme est en cours de déploiement pour une utilisation dans certaines provinces canadiennes.

Suite à ce développement, nous avons désormais le même outil, ainsi :

- la structure de données étant identique le travail sur nos données communes est de ce fait facilité et,
- la comparaison des populations pourra être envisagée.

Pour cette comparaison, nous tiendrons compte des différences connues entre ces deux populations et effectuerons les appariements sur les facteurs de confusion potentiels ou connus, tels que l'âge et le genre. Nous prendrons également en compte les biais géographiques (influences de l'environnement) et le biais de classement (erreur de classification différentielle : selon certaines variables, variabilité de l'évaluation selon le médecin français/qubécois).

DM-Scope a été étendu de l'adulte à l'enfant et le système est en cours de déploiement au Canada. Le concept peut être étendu à d'autres maladies ou à d'autres pays. Certains pays ont exprimé leur souhait de recourir au même système.

### 1.3 Les atouts de DM-Scope

Les registres ou les observatoires sont des outils précieux pour la recherche. Ils favorisent l'émergence et l'accès à l'innovation. Ils permettent de mieux comprendre la maladie, de caractériser une population et d'identifier les origines de l'hétérogénéité parfois observée dans certaines cohortes. Ces outils sont notamment très puissants pour le développement de médecines personnalisées, basées sur la recherche de biomarqueurs. Les registres constituent, en effet, une source de données indispensable pour les chercheurs et pour les filières de santé maladies rares.

#### Une large cohorte

La principale force de DM-Scope réside dans le fait que l'observatoire constitue la plus large cohorte DM au monde suivie de manière standardisée sur le plan sociodémographique, médical et de qualité de vie. Au total, plus de 3000 patients DM (enfants et adultes) ont été inclus, couvrant ainsi l'ensemble du spectre clinique. DM-Scope fait parti des bases de données classées A selon les recommandations européennes et s'appuie sur grille co-construite avec nos collaborateurs canadiens, intégrant le « Coredataset européen » consensuel.

### **Un observatoire national multi-centrique**

Un autre point fort de DM-Scope est son caractère multi-centrique et sa couverture nationale. Les patients enregistrés sont répartis sur l'ensemble du territoire français de métropole et d'outre-mer. La collecte est réalisée sans biais de recrutement en étant effectuée par les cliniciens des consultations spécialisées. Le réseau s'appuie sur les centres de référence et centres de compétence, définis par le plan maladies rares. Il peut cependant avoir un « effet centre », toutefois à la différence d'autres maladies génétiques du plan maladies rares qui ont 1 ou 2 centres en France le réseau couvre l'ensemble des régions de métropole et d'outre mer.

### **Une plateforme innovante**

Enfin, le dernier point, technique mais moteur du projet, est le caractère innovant de la plateforme informatique par ses fonctionnalités sur-mesure développées :

- la gestion des patients et des centres,
- la représentation graphique individualisé de la progression de la maladie (échelles de mesure)
- l'aide au suivi et à la prescription aux cliniciens,
- le contrôle qualité,
- la description de la population (nationale et de chaque centre) en temps réel intégrée,
- la recherche de patients éligibles pour des projets de recherche ou les essais cliniques.

Ce déploiement sur-mesure permet d'optimiser la collecte, la prise en charge et de favoriser la recherche.

### **Des premiers résultats prometteurs**

L'observatoire a permis de caractériser les patients DM en précisant l'histoire naturelle de la maladie, les atteintes des patients enfants et adultes, en étudiant les associations inter-symptômes et en mettant en exergue les différences génotype/phénotype, les différences entre les tableaux cliniques de la DM1 et DM2. Fort du grand nombre de données collectées, DM-Scope a permis d'avancer considérablement dans la prise en charge préventive avec l'identification du genre comme facteur déterminant de l'expression, sévérité de la maladie et la prise en charge thérapeutique avec la proposition d'une classification optimisée incluant la dimension temporelle, l'âge de survenue et la sévérité des manifestations cliniques.

Ces premiers travaux et ceux qui suivront permettent de sensibiliser les professionnels de santé. Une meilleure connaissance de l'histoire naturelle de la maladie et de ses

symptômes permettra d'identifier plus facilement de nouveaux cas et de prévenir des événements graves. Les nouvelles méthodes d'intelligence artificielle devraient aider les médecins et faciliter la détection de profils cliniques similaires à ceux des patients DM et de faciliter l'identification de nouveaux malades.

DM-Scope a de nombreux atouts et permet de répondre pleinement aux besoins exprimés par tous les acteurs du parcours santé, les chercheurs et les patients.

### 1.4 Ses limites

#### Un projet coûteux, de longue durée

L'observatoire compte plus de 300 items qui ne peuvent pas être tous complétés pour diverses raisons, la principale étant le manque de temps. Renseigner le formulaire se révèle chronophage et un frein pour certains cliniciens. En effet, un clinicien peut être souvent contraint par des créneaux de consultations prédéfinis. Ainsi, l'ensemble des échelles d'évaluation n'est pas réalisé et un certain nombre de données ne sont pas rapportées dans le formulaire de recueil. Certaines évaluations sont également réalisées hors de la consultation ce qui suppose un temps dédié à leur retranscription qui se rajoute au temps d'activité clinique. C'est un élément qui peut avoir un impact direct sur le nombre de données recueillies et la fréquence de collecte des données de suivi. Un des leviers a été la conception d'un compte-rendu automatique et la formalisation d'un dossier médical informatisé proposant des graphiques de suivi et regroupant les résultats d'examen sur plusieurs années. Le temps gagné sur la préparation des consultations et la dictée ou la rédaction des compte-rendus permet d'augmenter le temps dédié aux patients. Le formulaire évite la collecte d'informations déjà disponibles, il regroupe les informations médicales les plus pertinentes, sous forme structurée et réduit les tâches inutiles pendant la consultation. D'autre part, une sélection d'items pertinents a été longuement réfléchi avec l'aide des cliniciens et de nos collaborateurs canadiens experts des échelles d'évaluation. Nous avons défini les items « prioritaires » en fonction du type des études envisagées : études transversales, longitudinales, essais cliniques.

Il est certain que les moyens des centres jouent un rôle sur la saisie dans DM-Scope aussi nous accompagnons au maximum les centres disposant de moyens réduits en leur proposant notre aide. La motivation est présente dans la majorité des centres et à la différence de certains registres étrangers, la participation est bénévole et gratuite. Le projet est de ce fait coûteux en terme de déplacement et de temps humain.

De nombreux registres épidémiologiques (cancers, maladies rares, malformations congénitales, ...) ou registres de pratiques (interventions chirurgicales par exemple) existent

en France et sont aussi très coûteux. Ils sont alimentés et financés par divers acteurs institutionnels ou privés. Santé Publique France, l'INCa et l'Inserm cofinancent notamment une quarantaine de registres pour un montant de 7 millions d'euros de fonctionnement.

### **Des données manquantes**

En dépit d'un contrôle qualité permanent (algorithme d'alerte interne au système), l'observatoire contient un nombre non négligeable de données manquantes. Nous avons donc mis en place un contrôle qualité complémentaire sur site (dit « monitoring »), qui permet d'incrémenter un certain nombre de données médicales disponibles dans le dossier du patient. Il serait trop coûteux de pouvoir procéder à ce travail pour l'ensemble des données et l'ensemble des patients. Voilà pourquoi, nous avons défini des items « prioritaires ».

L'organisation des déplacements est centre-dépendant. Nous priorisons les centres les plus actifs, susceptibles de participer à des études cliniques et pour lesquels nous visons l'exhaustivité des données « prioritaires ». En revanche, nous n'excluons aucun patient, aucun centre, en dépit de l'introduction de données manquantes. Cette action vise à garantir l'équité des chances des malades, en terme de prise en charge et d'accès aux études cliniques.

Les efforts sont réorientés selon une stratégie d'objectifs différenciés. Nous travaillons à mettre en place des méthodes visant à définir la représentativité des patients de l'observatoire, en fonction du type des études envisagées : études transversales, longitudinales, essais cliniques.

Dans les traitements statistiques, les données manquantes doivent être comptabilisées, nous pouvons avoir recours à de l'imputation de données ou à des méthodes spécifiques.

### **Des données longitudinales irrégulières**

Le suivi est basé sur le rythme d'évaluation clinique des patients, idéalement à fréquence annuelle. Le recueil dépend fortement des modalités d'organisation et des ressources des centres participants, de la fréquence variable des visites (formes légères Vs sévères).

### **Des patients perdus de vue**

La dernière limite est liée aux perdus de vue, dont le nombre augmente avec le temps (en valeur absolue). Cependant, dans la plupart des cas, cela n'est pas la conséquence d'un problème de suivi au sein de DM-Scope mais plutôt le fait des patients qui ne consultent plus dans un centre de référence et perdent donc le contact. Nous travaillons activement sur ce point. À chaque visite de « monitoring » dans un centre de référence, nous nous

assurons avec les cliniciens de distinguer les individus réellement perdus des suivis (visites) qui n'ont tout simplement pas été enregistrés dans DM-Scope. Le statut des patients a été qualifié, considérant notre stratégie et en vue des prochains essais cliniques en quatre classes :

- Le patient pour lequel une visite de suivi a été renseignée au cours de l'année d'exercice ou de l'année antérieure (situation optimale pour la confrontation aux critères d'inclusion lors d'une phase de recrutement d'une étude clinique) ;
- Le patient pour lequel une visite de suivi a été renseignée lors d'un intervalle de 2 à 5 ans. Les données sont analysables pour des études transversales et longitudinales. Le cas de figure de recrutement pour un essai clinique requiert une nouvelle visite et/ou actualisation des données ;
- Le patient est considéré comme non actif dans l'observatoire. La détermination précise du statut nécessite une confrontation avec le site clinique : perdu de vue dans le centre ou visite non saisie dans l'observatoire. Les données (visite d'inclusion) peuvent contribuer aux études transversales ;
- Le patient est recensé comme décédé.

La figure 39 présente le statut des patients des centres adultes.

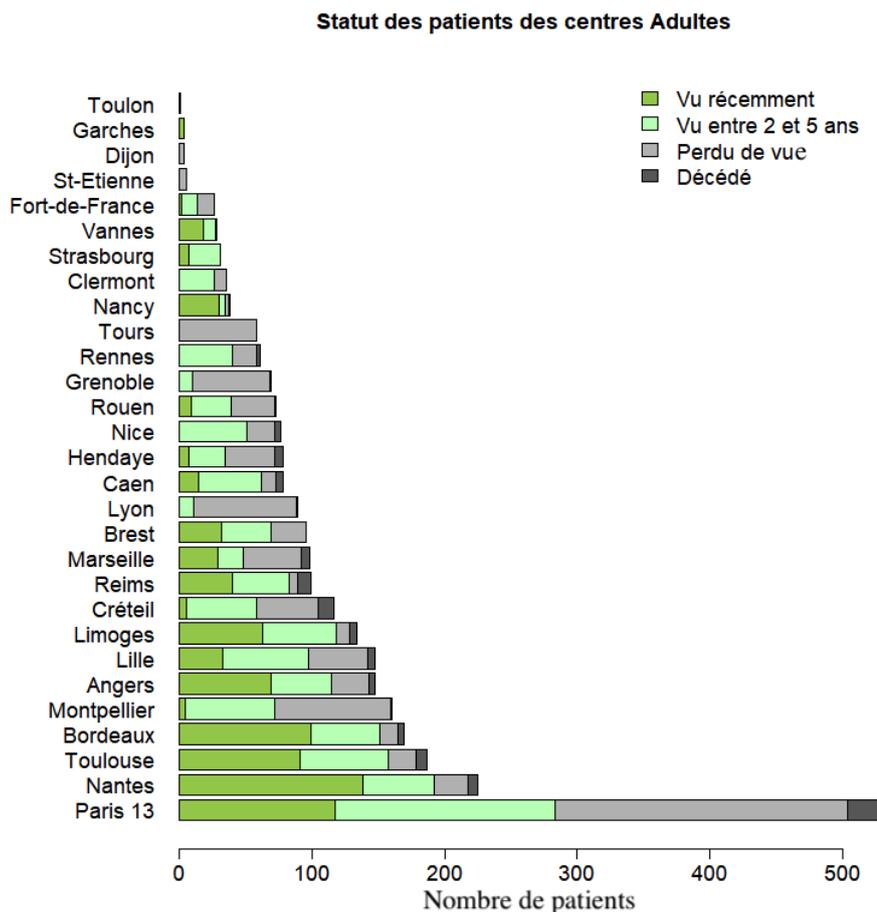


FIGURE 39 – Statut des patients des centres adultes français en fonction de la date de dernière visite

Pour pallier à ces limites, il faut faire un lien avec la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR) et le Système National des Données de Santé (SNDS). Nous étudions la possibilité de rapprocher notre action de ces entrepôts de données de santé, présentés dans la section suivante.

### 1.5 L'intégration de DM-Scope dans les entrepôts de données de santé

La progression rapide de la technologie Web a pour conséquence une multiplication des dossiers de soin et de recherche pour un même patient [45]. Le paysage des registres a beaucoup évolué, au plan technique, réglementaire et politique. La France, sur ce sujet, est pionnière et propose une organisation solide permettant de recenser tous les cas de maladies rares, grâce à des instances créées avec les plans nationaux successifs maladies rares.

### Les instances existantes

Le projet **RaDiCo** vise à développer une plateforme commune pour le suivi des cohortes maladies rares en France, et la doter de grands instruments épidémiologiques pour mieux comprendre les déterminants de la santé, optimiser les pratiques médicales et les politiques de santé publique.

Le projet **BNDMR** est étroitement lié au programme RaDiCo. Il vise à mettre en œuvre une Banque Nationale de Données Maladies Rares pour colliger les données des patients atteints de maladies rares, et définir un jeu de données minimum commun à l'ensemble des maladies rares permettant de les caractériser sur le plan épidémiologique et santé publique.

**BaMaRa** est l'application web qui permet de collecter et d'exploiter les données maladies rares en recueillant dans le cadre du soin, un jeu de données minimum national pour tous les patients atteints de maladies rares. BaMaRa travaille sur l'import de ce jeu de données directement à partir du dossier patient informatisé de l'hôpital inscrit dans le logiciel ORBIS®.

Dans les établissements de l'Assistance Publique (AP-HP) et de certains autres CHU, **ORBIS®** gère le dossier médical, la prescription, les dossiers de soin, d'urgences et d'autres modules à travers un numéro unique d'identification du patient. La réflexion sur la place du dossier patient informatisé comme aide à la recherche biomédicale est animée par plusieurs groupes internationaux.

Les terminologies de référence internationale doivent être identifiées à l'instar des travaux très largement engagés dans le domaine de la biologie où l'utilisation du référentiel LOINC fait consensus. L'Etat doit également rendre opposable l'utilisation de terminologies cliniques dans l'ensemble des systèmes d'informations. Ces terminologies sont par exemple le **thésaurus Orphanet** pour les maladies rares.

L'Inserm est en charge de la production de la statistique sur les causes médicales de décès depuis plus de 50 ans, le **Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de Décès (CépiDc)** est une unité de service en charge de cette mission. Ainsi, a été créée la base nationale des causes de décès. Par leur exhaustivité, elles peuvent enrichir toutes les cohortes ou autres bases de données scientifiques disposant de données identifiantes suffisantes, et ainsi permettre l'analyse de tous les facteurs de variation de la mortalité. Elles contribuent également à enrichir les registres de pathologies pour permettre l'amélioration de leur exhaustivité.

**Le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)**, est un outil de description et de mesure médico-économique de l'activité hospitalière, conçu pour être un outil d'allocation budgétaire. Il n'a pas pour vocation initiale de contribuer à la recherche biomédicale mais est de plus en plus utilisé à des fins épidémiologiques car il offre une couverture nationale des hospitalisations.

**Le Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (Sniiram)** regroupe les données de remboursement avec le détail du codage des actes et des médicaments pour tous les événements de santé pris en charge par l'Assurance maladie. Comme le PMSI ce n'est pas sa vocation initiale de contribuer à la recherche biomédicale mais est de plus en plus utilisé à des fins épidémiologiques car il offre une couverture nationale des prises de traitement.

**Le Système National des Données de Santé (SNDS)** constitue une avancée considérable pour analyser et améliorer la santé de la population, il permettra de chaîner :

- les données de l'Assurance Maladie (base SNIIRAM),
- les données des hôpitaux (base PMSI),
- les causes médicales de décès (base du CépiDC de l'Inserm),
- les données relatives au handicap.

Enfin, **l'entrepôt de données de Santé** appelé le « Health Data Hub » (HDH) est une plateforme mise en place par le gouvernement français. C'est un système de base de données et de services liés. Il a pour objectif de croiser les bases de données de santé et de faciliter leur utilisation. Il constituerait un « guichet unique » auprès duquel ils pourraient solliciter l'accès à toutes les données dont celles du SNDS. Cet entrepôt permettrait de déterminer des prises en charge adaptées et efficaces pour les maladies rares, en agrégeant des observations de sources multiples.

### **Les apports pour l'observatoire DM-Scope**

Nous travaillons à mettre en place des méthodes visant à définir la représentativité des patients de l'observatoire. Une analyse réalisée il y a quelques années, montrait que les patients DM issus de BaMaRa et DM-scope partageaient des caractéristiques très similaires.

Dans le cadre de la connexion avec BaMaRa, dans DM-Scope, il a été développé un module d'export vers l'application. Nous sommes en train d'étudier avec les équipes la faisabilité de l'intégration des données maladies-spécifiques (cohortes, observatoires...).

Les observatoires se distinguent par leur qualité, mais la population couverte par les observatoires est limitée. La population couverte par les statistiques des causes médicales de décès est nationale, mais les défauts de sensibilité et de spécificité de cette source ne permettent pas de l'utiliser directement pour estimer l'incidence. Sur le plan de l'exhaustivité, le PMSI est efficace pour les personnes atteintes d'une maladie grave ou chronique car elles sont hospitalisées, mais est insuffisant en cas de prise en charge importante en ambulatoire. Le Sniiram ne comprend pas les diagnostics.

Les registres représentent un fort intérêt en tant que « gold standard » compte tenu de leur exhaustivité sur un territoire donné. Nous sommes en attente d'être enrichis par des extractions du HDH dans une optique d'amélioration du suivi des patients (diminution du nombre de perdus de vue) et de réduction des coûts de collecte. Des travaux en ce sens ont été lancés par Santé Publique France. Le rassemblement des registres pourrait faciliter l'harmonisation et le partage de bonnes pratiques de collecte comme le fait, par exemple, le réseau FRANCIM pour les registres sur le cancer.

En recherche médicale par exemple, le rapprochement du HDH avec diverses sources permettrait d'importantes avancées. Leur chaînage avec des données génomiques et cliniques permettrait de mettre en évidence des biomarqueurs et prédispositions génétiques à certains cancers, voire d'identifier des états précancéreux. En effet, les données du HDH, bien que non médicalisées, permettent d'avoir une vision plus complète du parcours de soin d'un patient en ville et à l'hôpital. L'appariement avec des données produites pour l'observation des maladies rares (BNDMR) permettrait également d'avoir une vision plus détaillée de ces maladies qui sont nombreuses (plusieurs milliers) et touchent une personne sur vingt dans le monde. Les connaissances ainsi produites permettraient aussi de faciliter le pilotage des politiques publiques issues des trois plans nationaux. Ces données de consommation de soin, associées à des données cliniques (biologiques, radiologiques), peuvent également favoriser la découverte de « nouvelles molécules » et contribuer à l'exercice d'une médecine de plus en plus personnalisée.

## 2 Le traitement et l'utilisation des données DM-Scope

Les nouveaux outils, comme le traitement de masse des données de santé et l'intelligence artificielle vont permettre d'importants progrès dans l'accompagnement des patients, l'évaluation et le choix des traitements et la gestion du système de santé.

### 2.1 Utiliser des modèles adaptés

Pour l'analyse des données, un temps conséquent est consacré au datamanagement et au codage des analyses mais le plus important est d'utiliser le modèle adapté aux données qui répond à la problématique.

Dans l'observatoire nous rencontrons souvent ces trois situations :

- la présence de données manquantes,
- l'étude de l'évolution à partir de données longitudinales irrégulières et,
- la perte du suivi, des données censurées.

Souvent, nous avons considéré les données manquantes comme « Missing Completely at Random », défini par Little Rubin [186] comme manquantes de façon complètement aléatoires si la probabilité d'absence est la même pour toutes les observations. Cette considération est une hypothèse forte, qui est peu courante en réalité. Plusieurs méthodes sont alors possibles : analyser les données sans complétion, en supprimant les données manquantes, en utilisant des méthodes adaptées aux données manquantes ou en imputant les données. Nous avons eu recours à cette dernière option dans le cadre de l'AFMD (Chapitre II, section ) car cette méthode ne tolère pas les données manquantes. L'imputation multiple peut être aussi utilisée pour limiter le biais lié aux données manquantes dans les études.

En section 1.4 de ce chapitre nous avons vu que généralement le suivi était annuel mais en réalité ce n'était pas si régulier. Cette irrégularité consiste à utiliser des méthodes adaptées dans le cadre d'études longitudinales qui sont flexibles pour (i) un nombre de mesures par sujet inégal et (ii) des durées différentes entre deux mesures. Les modèles « mixtes », qui comprennent à la fois des facteurs à effets fixes (ceux que l'on veut étudier) et des facteurs à effets aléatoires (effet de la dépendance) [215] permettent de pallier cette difficulté. A partir de cette méthode, l'évolution de la population DM pourra être analysée.

En section 1.4 de ce chapitre nous avons vu que le nombre de patients perdus de vue était conséquent. Ainsi, pour étudier la mortalité ou le temps écoulé sans symptôme, il

faut prendre en compte les censures et avoir recours aux modèles de survie. En effet, on ne peut pas attendre que l'évènement soit observé pour chaque sujet de l'échantillon et des événements ne seront jamais observés chez certains sujets car un événement compétitif arrivera avant l'évènement d'intérêt. Plusieurs extensions des modèles de survie existent, dans le chapitre III, section 3 nous avons étendu le modèle aux (i) grandes dimensions, (ii) effets centres et (iii) risques compétitifs. Trois spécificités qui sont de plus en plus fréquentes dans la structure des études d'aujourd'hui. Ce modèle nécessite d'être amélioré avant d'être proposé à la communauté scientifique (cf. les perspectives dans la section 4.2 du chapitre III).

### 2.2 DM-Scope, une aide dans la prise en charge médicale

La prise en charge nécessite idéalement un suivi multidisciplinaire annuel. La disparité de la prise en charge est une source d'inégalité. L'observatoire permet de gommer ces différences et d'homogénéiser les pratiques. La mise à disposition, gracieuse, d'une trame structurée de la consultation à travers les rubriques du formulaire, limite les oublis. Le registre permet d'améliorer le parcours de soin. A partir de celui-ci, il est possible d'anticiper les besoins des patients. Il améliore la connaissance de l'ensemble des dispositifs existants qui favorisent la coordination.

Dans les maladies chroniques, la phase de transition enfant-adulte a été reconnue par l'ensemble des filières de santé maladies rares comme une étape critique. De part le changement d'équipes hospitalières, de lieux, de pratiques de soins (pédiatrie/adulte) et du changement physiologique (adolescence), la transition enfant-adulte est souvent difficile. Elle a soulevé un questionnement de la filière FILNEMUS. La plateforme permet d'aider le suivi et de faciliter la prise en charge du patient au cours de cette transition délicate.

Enfin, le projet de l'observatoire poursuit ses actions destinées à améliorer la prise en charge et à valider des outils et des échelles de mesure résumées dans les tableaux vers la validation 5 et 6. Ces actions sont menées en collaboration avec différentes équipes de recherche dans les domaines de la neuropsychologie de l'adulte et de l'enfant, l'ORL, la pneumologie et l'ophtalmologie.

TABLE 5 – Actions destinées à améliorer la prise en charge des malades

Objectif	Projet	État
Nouvelles recommandations dans la DM1	Conséquences de l'atteinte faciale sur les relations à l'entourage	Terminé
	Compréhension fine des troubles cognitifs et de la théorie de l'esprit chez l'enfant	Terminé
	Caractérisation des traits de personnalité communs aux patients adultes	En cours
	Caractérisation de l'atteinte rétinienne	En cours
Nouvelles recommandations dans la DM2	Description des troubles de l'audition	En cours
Prévention dans la DM1	Conséquences d'une prise en charge précoce de l'atteinte respiratoire	En cours

TABLE 6 – Actions destinées à valider des outils et des échelles de mesure

Objectif	Projet	État
Critères de mesure	Évaluation de la déficience de l'atteinte musculaire	Terminé
	Atteinte cognitive	En cours
Échelles d'évaluation	Qualité de vie	En cours
	Suivi de l'évolution de l'atteinte musculaire	En cours

### 2.3 Les résultats scientifiques

Parallèlement à son apport dans la prise en charge médicale, à diverses collaborations scientifiques, comme présenté dans la thèse, ce travail de thèse a généré quatre publications :

- la présentation du concept DM-Scope [50] (*Cf. Chapitre I, section 1.1*)
- la mise en évidence de l'effet du genre [54] (*Cf. Chapitre II, section 1*),
- la validation d'une classification clinique en 5 formes [149] (*Cf. Chapitre II, section 2*),
- la description de la population pédiatrique. [135] *Neurology*. (*Cf. Chapitre I, section 1.2*),

De plus, au vu des résultats non publiés présentés, 4 publications sont planifiées en 2020-2021 (Cf. Production scientifique, Papiers en perspective).

La production scientifique issue des données et analyses de l'observatoire reçoit un écho favorable dans la communauté. Les premiers travaux publiés sont cités une soixantaine de fois chacun. L'article qui rapporte l'effet du genre figure parmi les 10% des articles les plus cités de la revue *Plos one* dans l'année. Le travail de classification a été noté « of outstanding interest » dans la revue de littérature *Current Opinion in Neurology 2018*. Publié en 2019, l'article sur la caractérisation de la population pédiatrique a déjà été cité 8 fois.

Afin de mieux évaluer l'apport de nos travaux dans la communauté scientifique, le tableau 7 décrit le nombre de citations par type d'étude. Ce tableau a été réalisé par le classement de chaque article ayant cité ces travaux par type d'étude. Le détail du classement est disponible dans le tableau 9 en annexe B.1.

TABLE 7 – Citations des publications scientifiques de DM-Scope par type d'étude

Types d'études	G	C	P	Tot.
Recherche fondamentale	7	14	1	22
Étude des troubles neuromusculaires	11	8	2	21
Description du phénotype	7	6	2	15
Étude du cerveau et de la cognition	5	10	0	15
Analyse de la QoL ou des PROM	6	5	0	11
Mise en évidence des facteurs de risque	7	3	0	10
Étude de l'atteinte endocrinienne/digestive	5	2	1	8
Relation phénotype-génotype	3	5	0	8
Pistes thérapeutiques	2	5	1	8
Étude cardio-respiratoire	3	3	0	6
Autres études	2	2	1	5
Aide au diagnostic	2	2	0	4
<b>Nombre total de citations</b>	<b>60</b>	<b>65</b>	<b>8</b>	<b>133</b>

Les colonnes G, C, P correspondent respectivement au nombre de citations par type d'étude ayant fait référence à l'article effet du Genre, Classification clinique et population Pédiatrique. Tot. correspond au nombre de citations total par type d'étude.

PROM « *Patient-Reported Outcome Measures* » - Mesure des résultats de santé perçus par le patient ;  
 QoL : « *Quality of Life* » - Qualité de vie.

Les études ayant cité les publications de DM-Scope ont été extraites de *Google Scholar* en février 2020. Les doublons ont été évincés.

## 2.4 DM-Scope, une porte d'entrée vers les essais cliniques

Les registres permettent de collecter de nombreuses informations. La médecine *in Silico* vise à exploiter des données existantes pour anticiper les essais cliniques à travers

des modélisations. Cette nouvelle médecine ouvre la voie à la médecine 4P, prédictive, préventive, personnalisée et participative.

La multiplication des acteurs, principalement industriels, impliqués dans le développement thérapeutique et l'arrivée prochaine des essais cliniques dans la dystrophie myotonique, justifient l'adéquation de l'Observatoire à son objectif de contribution aux essais cliniques.

Le dispositif a démontré sa performance dans le recrutement des participants aux premières études. Au cours d'une étude européenne, l'essai thérapeutique « Optimistic », qui a permis de montrer que la thérapie cognitive et comportementale aide à lutter contre la fatigue, le manque d'initiative et l'isolement social, la France s'est illustrée comme première cohorte parmi quatre pays européens avec le plus faible taux d'échec au recrutement.

DM-Scope peut être considéré comme un tremplin pour les essais cliniques. En effet, plus de la moitié des patients se déclarent motivés par les essais cliniques (cette motivation est renseignée dans l'observatoire). En vue des prochains essais cliniques, DM-Scope doit :

- adapter son fonctionnement, sa collecte,
- constituer des groupes homogènes pour les essais cliniques,
- recueillir des données actualisées et de qualité.

Concernant les adaptations liées à l'arrivée des essais cliniques, la plateforme est capable d'intégrer des e-CRF spécifiques et la collecte a été adaptée en conséquence.

Comme discuté en section 1.4 de ce chapitre, nous avons identifié des items comme « prioritaires », dans le cadre des essais cliniques. Les items importants sont les critères d'inclusion/exclusion pour le recrutement des patients et les variables requises dans le CRF de l'étude. Le statut des patients a aussi été qualifié en cohérence avec notre stratégie en vue des prochains essais cliniques. Une classe permet de regrouper les patients pour lesquels une visite de suivi a été renseignée au cours de l'année d'exercice ou de l'année antérieure. Cette situation est optimale pour sélectionner les patients à l'aide des critères d'inclusion/exclusion lors du recrutement pour une étude clinique.

Pour ce qui concerne l'objectif d'identifier des groupes homogènes de malades pour les essais cliniques, la mise en exergue de déterminants-clés tels que l'effet du genre, la classification clinique et la caractérisation de classes de sévérité, permettent de limiter les biais dans la conception (dite « design ») des essais cliniques.

Recueillir des données, à la fois actualisées et de qualité, d'un effectif de cas élevé, sur l'ensemble du territoire national, s'impose comme un réel défi qui confronte l'observatoire

aux différentes limites décrites en section 1.4 de ce chapitre. Les efforts sont actuellement réorientés selon une stratégie d'objectifs différenciés. Le contexte actuel très compétitif sur le développement thérapeutique pour tous les acteurs du domaine (académiques, industriels, associatifs, autorités réglementaires), nous impose de renforcer l'exhaustivité des données identifiées comme « prioritaires » dans les centres susceptibles d'accueillir les essais cliniques.

En concordance avec la stratégie de développement thérapeutique, étape actuellement prioritaire et compétitive pour les acteurs du domaine (académiques, industriels, associatifs, autorités réglementaires), nous affichons la volonté de nous inscrire dans cet objectif et nous prévoyons de renforcer l'exhaustivité et la qualité des données de ces centres identifiés. L'impact des analyses devrait s'en trouver renforcé.

# Annexes

## A Outils de DM-Scope

### A.1 Formulaire adulte

Les critères de sélection sont que le patient atteint de DM1 ou DM2 (i) soit génétiquement confirmé ou au moins un apparenté le soit et (ii) ait accepté de participer. Lors de la consultation annuelle de suivi médical, la participation à l'étude observationnelle est proposée au patient par son médecin référent. Une information orale et une lettre d'information décrivant les modalités et objectifs de cette étude sont délivrées par le médecin afin d'éclairer la décision d'un patient majeur. Le clinicien complète un formulaire de non opposition. Le recueil longitudinal est effectué à fréquence annuelle dans le cadre de la prise en charge habituelle sans en modifier le déroulement.



A retourner sous pli confidentiel à :

Dr Guillaume Bassez  
Hôpital Pitié-Salpêtrière, Institut de Myologie  
47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13

**IMPORTANT**

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

Les items grisés par pointillés sont à compléter UNIQUEMENT pour la visite initiale

Visite initiale  Visite de suivi

<b>MEDECIN REFERENT</b> Nom : _____ Prénom : _____ Centre : _____ Nom et prénom du médecin examinateur (si différent) : _____	<b>Signature</b> _____	<b>Tampon nominatif</b> _____
---	---------------------------	----------------------------------

Date de recueil des données (consultation) : |\_|\_|-|\_|\_|-|\_|\_|\_|\_| (jj-mm-aaaa)

Accord du patient pour le recueil ..... Oui  Non

Accord pour être contacté pour un protocole ? ..... Oui  Non  NSP

**Identité du patient**

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

## Mode de vie

### 12 Situation matrimoniale légale :

Vit seul(e) .....   
 En couple .....

### 13 Habitat :

Adapté .....   
 Partiellement Adapté .....   
 Non Adapté .....

### 14 Aide à la marche ..... Oui Non

### 15 Situation professionnelle actuelle :

En activité ..... Oui  Non

#### 1. Si en activité

Temps : Plein .....  Partiel ....

Milieu : Ordinaire .....

Spécialisé .....

(ESAT ou atelier protégé)

#### 2. Si en arrêt d'activité

a. En rapport avec la maladie .....

b. Sans rapport avec la maladie .....

Dernière profession exercée : \_\_\_\_\_

## Données morphologiques et biométriques

### 16 Données biométriques :

Poids (kg) : \_\_\_\_\_

Taille (cm) : \_\_\_\_\_

### 17 Dysmorphie faciale :

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

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

## Fonction supérieure

### Pour les patients ENCORE scolarisés

(Enseignement secondaire ou supérieur)

### 18 Etudiant ou scolaire : ..... Oui Non

Si oui :

#### 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

<input type="checkbox"/> Fin de scolarité primaire	CM2
<input type="checkbox"/> Scolarité secondaire (Filière générale)	Certificat d'étude ou 6 <sup>ème</sup> / 5 <sup>ème</sup> / 4 <sup>ème</sup> / 3 <sup>ème</sup> / Seconde / 1 <sup>ère</sup> / Terminale
<input type="checkbox"/> Scolarité secondaire (Filière technique)	BEP/CAP/Baccalauréat professionnel
<input type="checkbox"/> Etudes supérieures	Bac+(n)

# Circonstances et éléments du diagnostic

## 1. DIAGNOSTIC CLINIQUE

19 Année du diagnostic clinique : |\_|\_|\_|\_|

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

21 **Circonstances du diagnostic clinique**

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"/>

Symptômes	Mère d'un enfant atteint de la forme néonatale	Enquête familiale
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 2. DIAGNOSTIC MOLECULAIRE

22 Année du diagnostic : |\_|\_|\_|\_| Nom du laboratoire : \_\_\_\_\_

23

Type anomalie génétique	Nombre de répétitions	Transmission parentale	Longueur de la mutation du parent transmetteur	Evolution du nombre de répétitions entre le parent porteur et le patient
DM1 <input type="checkbox"/>	_ _ _ _  (Nombre CTG ou CCTG)	Père <input type="checkbox"/>	_ _ _ _  (Nombre CTG ou CCTG)	Contraction <input type="checkbox"/>
DM2 <input type="checkbox"/>		Mère <input type="checkbox"/>		Expansion <input type="checkbox"/>
		Inconnue <input type="checkbox"/>		Stable <input type="checkbox"/>
				Inconnue <input type="checkbox"/>

**Circonstance du diagnostic** :  Génétiquement confirmé, mais taille non disponible (NB>50)

Testé(e) pour interruption

Test génétique en cours

24 **Biopsie musculaire** : ..... Oui  Non

# Historique de la maladie

25 **Problèmes périnataux** (Avant le 1<sup>er</sup> mois)

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

\* ND non déterminé

26 **Atteinte musculaire des membres**

Muscles des membres atteints ? .... Oui  Non

Age de début : |\_|\_|

27 **Myotonie**

Présence d'une myotonie ? ..... Oui  Non

Age de début : |\_|\_|

28 **Retard à la marche** ..... Oui  Non

29 **Cataracte postérieure** ..... Oui  Non

Année du diagnostic : |\_|\_|\_|

30 **Autres manifestations inaugurales informatives** :

Oui  Non

Si oui :

Chutes fréquentes

Hypercholestérolémie

Fatigue

Ptosis

Myalgie-crampes

Surdité

Somnolence

Dysphonie

Troubles digestifs

Hypertriglycéridémie

Douleurs abdominales

Reflux

gastrointestinaux

Troubles cognitifs

# Bilan neuromusculaire

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

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

<sup>1</sup>Légère = Ouvre la main en totalité après contraction en < 3 sec

<sup>2</sup>Sévère = Ouvre la main en totalité après contraction en > 3 sec

**32 EMG myotonique :** ..... Oui  Non

**33 MIRS** (Voir score ci-dessous) :    
(À NE PAS remplir pour les patients DM2)

**34 Echelle de handicap moteur CMT :**    
(Voir score ci-dessous)

**35 Temps pour faire 10 m à pieds** (Secondes) :       
(Départ à l'arrêt et marche confortable)

**Test de marche de 6 min** (m) :

**36 MRC modifié sur 12 groupes musculaires**  
(Voir score en annexes)

Fléchisseurs du cou	<input type="text"/> <input type="text"/>	
	D	G
<b>Membres Supérieurs</b>		
Abduction épaule (deltoïde)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Flexion avant bras (biceps)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Extension avant bras (triceps)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Extension poignet	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Flexion doigts	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Extension doigts	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>Membres inférieurs</b>		
Flexion hanche (psoas)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Extension jambe (quadriceps)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Flexion jambe (ischio-jambiers)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Dorsiflexion pied (jambier antérieur)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Flexion plantaire (triceps sural)	<input type="text"/>	<input type="text"/>

## MIRS

1	<b>Asymptomatique</b>	Diagnostic par EMG ou analyse ADN
2	<b>Signes minimes</b>	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	<b>Atteinte distale</b>	Pas de faiblesse proximale excepté déficit isolé des triceps brachiaux
4	<b>Atteinte proximale légère à modérée</b>	
5	<b>Atteinte proximale sévère</b>	≤ 3, Fauteuil roulant pour les courtes ou longues distances

## Echelle 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

## Bilan cardiologique

37 Bilan cardiaque réalisé ..... Oui  Non

38 Age de début (Premier symptôme) : |\_|\_|

39 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"/>

\*ND=Non déterminé

40 Pace maker ..... Oui  Non

Date pose (jj-mm-aa) \* |\_|\_|-|\_|\_|-|\_|\_|

41 Défibrillateur implantable ..... Oui  Non

Date pose (jj-mm-aa) \* |\_|\_|-|\_|\_|-|\_|\_|

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

42 Echographie cardiaque ..... Non fait

Année ETT : |\_|\_|\_|

Résultats ETT : Normal  Anormal

FEVG : |\_|\_| %

DTDVG : |\_|\_| mm

DOG : |\_|\_| mm

43 Electrocardiogramme (ECG) ..... Non fait

Résultats ECG ..... Normal  Anormal

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"/>	Anormale ..... <input type="checkbox"/>
ESA/ESV > 2 ..... <input type="checkbox"/>	BAV2 ..... <input type="checkbox"/>	
FA / Flutter ..... <input type="checkbox"/>	BAV3 ..... <input type="checkbox"/>	
TV ..... <input type="checkbox"/>	Autre ..... <input type="checkbox"/>	
Electro-entraîné .. <input type="checkbox"/>		
Autre ..... <input type="checkbox"/>		

44 Holter ECG ..... Non fait

Année du dernier examen : |\_|\_|\_|

Résultats Holter ..... Normal  Anormal

## Bilan respiratoire

45 Bilan respiratoire normal ..... Oui  Non

46 Présence de dyspnée ? ..... Oui  Non  NSP

Si oui, age de début 1<sup>er</sup> symptôme respiratoire : |\_|\_|

47 Fatigue ..... Oui  Non

48 Epworth (Voir score ci-contre) : |\_|\_|

Sous modafinil ..... Oui  Non  NSP

Syndrome d'apnées du sommeil ..... Oui  Non

49 Ventilation assistée ..... Oui  Non

Observant ..... Oui  Non

Si oui,

Mode ventilatoire

Invasif (trachéotomie) .....

Date de début (jj-mm-aaa) |\_|\_|-|\_|\_|-|\_|\_|

Non invasif (masque,...) .....

Durée de la ventilation

Permanente (nocturne + diurne) .....

Intermittente lors poussées .....

Intermittente nocturne .....

50 Capacité Vitale forcée (CVF) réalisée ..... Oui  Non

Date (jj-mm-aa)*	Assis (%)	Couché (%)
_ _ - _ _ - _ _	_ _	_ _

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

51 Gaz du sang au repos (GDS) réalisé ..... Oui  Non

Date (jj-mm-aa)*	PaO2 (mmHg)	PaCO2 (mmHg)	Sat (%)
_ _ - _ _ - _ _	_	_	_

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

52 Pression inspiratoire Max : |\_|\_|

53 Pression expiratoire Max : |\_|\_|

**EPWORTH**, scorer chaque item sur 3 et sommer.

0 - Inexistant 1 - Minime 2 - Modéré 3 - Important

- 1 - Assis en lisant un livre ou le journal
- 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

## Bilan ophtalmologique

54 Année de la dernière consultation : |\_|\_|\_|

55 Cataracte (post avec opacités colorées)

Absente  Présente

Opérée  Non recherchée

56 Date intervention du 1er oeil :

|\_|\_|-|\_|\_|-|\_|\_|

## Bilan Digestif et Urinaire

57 Bilan digestif réalisé ..... Oui  Non

58 Age de début (Premier symptôme) : |\_|\_|

59 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

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

61 Dysphagie ..... Oui  Non

62 Troubles du transit ..... Oui  Non

Si oui,

Constipation	Diarrhée	Alt. diarrhée-constipation
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

63 Hoquet ..... Oui  Non

64 Incontinence anale ..... Oui  Non

65 Incontinence urinaire ..... Oui  Non

66 Reflux gastrointestinaux ..... Oui  Non

67 Gastrostomie ..... Oui  Non

(Date pose, jj-mm-aa) \* |\_|\_|-|\_|\_|-|\_|\_|

68 Cholecystectomie ..... Oui  Non

(Date pose, jj-mm-aa) \* |\_|\_|-|\_|\_|-|\_|\_|

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

## Bilan Endocrinien

69 Présence de troubles endocriniens ?  
Oui  Non

70 Age de début 1<sup>er</sup> symptôme endocrinien : |\_|\_|

71 Diabète ..... Oui  Non   
(Glycémie à jeun  $\geq 1,26$  g/l)  
Insulinothérapie ..... Oui  Non

72 Pathologie thyroïdienne ..... Oui  Non   
(Hypothyroïdie ou hyperthyroïdie, goitre ou nodules)

73 Calvitie ..... Oui  Non

74 Autres (Ecrire en toutes lettres) : \_\_\_\_\_

75 Données complémentaires : \_\_\_\_\_

## Procréation (A remplir pour les hommes comme pour les femmes)

76 Parentalité ..... Oui  Non

78 Nombre d'enfants vivants : |\_|\_|

77 Grossesse en cours ou envisagée ..... Oui  Non  NSP

79 Nombre total de grossesses : |\_|\_|

## Antécédents, pathologies et traitements

Pathologie	Date de début	Date de fin

Traitement	Dose journalière	Voie*	Date de début	Date de fin

\*Orale, Intraveineuse, Intramusculaire, Topique, Sous-cutanée, Rectale, Intra-nasale, Transdermique, Collyre, Vaginale, Inhalation, Autre, Inconnu

## **A.2 Formulaire enfant**

Les critères de sélection sont que le patient atteint de DM1 ou DM2 (i) soit génétiquement confirmé ou au moins un apparenté le soit et (ii) ait accepté de participer. Lors de la consultation annuelle de suivi médical, la participation à l'étude observationnelle est proposée au patient par son médecin référent. La participation des patients mineurs est conditionnée par le recueil du formulaire de consentement signé par les responsables légaux. Le recueil longitudinal est effectué à fréquence annuelle dans le cadre de la prise en charge habituelle sans en modifier le déroulement.



# Observatoire Français des Dystrophies Myotoniques

## Formulaire enfants

A retourner **sous pli confidentiel** à :

Dr Guillaume Bassez  
Hôpital Pitié-Salpêtrière, Institut de Myologie  
47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13

Date de recueil des données (consultation)

\* |\_|\_|-|\_|\_|-|\_|\_|\_|\_| (jj-mm-aaaa)

Visite Initiale

Visite de Suivi

### IMPORTANT

À remplir annuellement pour tous les patients génétiquement confirmés

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

Consentement signé et lettre d'information remise \* : ..... OUI  NON

MEDECIN REFERENT

Signature

Tampon nominatif

Nom : \_\_\_\_\_

Prénom : \_\_\_\_\_

Centre : \_\_\_\_\_

Nom et prénom du médecin examinateur (si différent) : \_\_\_\_\_

## Identité du patient

- 1 N° du dossier de consultation |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|
- 2 Nom usuel (3 premières lettres) \* |\_|\_|\_|
- 3 Prénom (3 premières lettres) \* |\_|\_|\_|
- 4 Genre (F/M) \* |\_|
- 5 Date de naissance (jj-mm-aa) \* |\_|\_|-|\_|\_|-|\_|\_|
- 6 Lieu de naissance  
Département pour la France (2 chiffres) |\_|\_|  
Nom du pays (En toutes lettres) \_\_\_\_\_

- 7 Lieu d'habitation principale  
Département pour la France (2 chiffres) |\_|\_|  
Nom du pays (En toutes lettres) \_\_\_\_\_
- 8 Nom de jeune fille et prénom de la mère  
(3 premières lettres) |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|
- 9 Année de naissance de la mère |\_|\_|\_|\_|
- 10 Nom et prénom du père |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|  
(3 premières lettres)
- 11 Année de naissance du père |\_|\_|\_|\_|

12 STATUT VITAL : Décédé(e).....Oui  Non  Si oui, Date : |\_|\_|-|\_|\_|-|\_|\_|

Cause : .....  Cardiaque  Respiratoire  Non déterminée  Autre(préciser) : \_\_\_\_\_

## Circonstances et éléments du diagnostic

13 Age du 1<sup>er</sup> signe clinique |\_|\_| (mois) ou |\_| (ans)  
Forme clinique

Tenir compte du 1<sup>er</sup> signe apparu dans l'historique de la maladie

Congénitale < 1 mois	Infantile Entre 1 mois et 9 ans	Juvenile Entre 10 et 20 ans
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

16 Motif de la 1<sup>ère</sup> consultation  
(Ne cocher qu'une seule case « choix unique »)

Symptômes	Enquête familiale	Diagnostic présympto- matique	Autre
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

18 Age du 1<sup>ère</sup> prise en charge médicale |\_|\_| (mois) ou |\_| (ans)

14 Diagnostic moléculaire  
(Requis pour l'inclusion dans la base de données)  
Date de l'analyse (mm-aa) : |\_|\_|-|\_|\_|  
Nom du laboratoire : \_\_\_\_\_

15

Anomalie génétique	Longueur de la mutation
DM1 <input type="checkbox"/>	_ _ _ _ _  (Nombre CTG)

17

Transmission parentale <sup>1</sup>	Evolution du nombre de répétitions entre le parent porteur et le patient
Père <input type="checkbox"/>	Taille _____ (Nombre CTG)
Mère <input type="checkbox"/>	
Inconnue <input type="checkbox"/>	Inconnue <input type="checkbox"/>

<sup>1</sup> Ne sera retenue QUE si l'un des deux parents a un diagnostic clinique OU moléculaire

## Grossesse

19		OUI	NON	ND*
	Hydramnios	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Faibles mouvements fœtaux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Menace d'accouchement prématuré	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\*ND=Non déterminé

20 Présentation..... Céphalique  Siège

## Accouchement

21		OUI	NON	ND*
	Apgar < 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Césarienne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Extraction instrumentale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Complications obstétricales (Hémorragies internes...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

22 Terme de l'accouchement (SA)

23 Poids de naissance (kg)

24 Taille à la naissance (cm)

25 Périmètre crânien à la naissance (cm)

## Historique de la maladie (deux 1ères années de vie)

### PROBLEMES POSTNATAUX (Avant le 1<sup>er</sup> mois) / PRISE EN CHARGE HOSPITALIERE

26	Troubles néonataux	OUI	NON	ND*
	Hypotonie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Détresse respiratoire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Succion ou déglutition anormale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

27	Atteinte orthopédique	OUI	NON	ND*
	Torticolis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Pied bot ou varus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Hanches instables	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Anomalie des mains	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

28	Atteinte faciale	OUI	NON	ND*
	Dysplégie faciale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Palais ogival	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Troubles de contact oculaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

29 Durée de la ventilation (jours)

30 Durée de la nutrition entérale (jours)

31 Durée du séjour hospitalier périnatal (jours)

\*ND=Non déterminé

32 Limitation des soins (Loi Léonetti).....Oui  Non  Age du décès (jours)

### DEVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR

33		OUI	NON	NSP	Age de début (mois)	Données d'interrogatoire	Données de suivi
	Tenue assise	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Tenue debout	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Marche autonome	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	1 <sup>ers</sup> mots	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Mot-phrases *	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Phrases **	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\* Association de deux mots \*\* Association de plusieurs mots avec un pronom personnel

## PRISE EN CHARGE SPECIALISEE

34

	OUI	NON	Si oui durée totale (mois)
Kinésithérapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _
Psychomotricité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _
Orthophonie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _
Ergothérapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _
Suivi psychologique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _

35

Cadre de prise en charge	
CAMPS	<input type="checkbox"/>
SESSAD	<input type="checkbox"/>
CMP/CMPP	<input type="checkbox"/>
Libéral	<input type="checkbox"/>

## Scolarité

36 Environnement scolaire

Normal sans aide	Normal avec aide *	Orientation spécialisée éducation nationale	Médico-social	Hôpital de jour psychiatrique	A domicile
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\*Horaires aménagés, AVS, matériel informatique

Latéralité.....Gaucher  Droitier

Niveau éducationnel (Si éducation nationale)

Lecture acquise.....Oui  Non

Niveau de scolarité en cours (Ecrire en toutes lettres) : \_\_\_\_\_

## Bilan cognitif

37

GLOBAL	OUI	NON
Troubles du langage oral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles du langage écrit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles de praxie vie quotidienne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles de la motricité fine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

39

TESTS COGNITIFS	
WPPSI <input type="checkbox"/> ou WISC IV <input type="checkbox"/>	Date :  _ _ - _ _  (mm-aa)
Résultats	
QIV (Verbal)	_ _ _
QIP (Performance)	_ _ _
QIT (Total)	_ _ _

Autres tests pratiqués.....Oui  Non

38

COMPORTEMENT	OUI	NON
Lenteur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Trouble attentionnel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hyperactivité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Trouble envahissant du développement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pathologie psychiatrique hors TED	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

40

IRM cérébral.....Normal  Anormal  Non fait

Si oui, Date : |\_|\_|-|\_|\_| (mm-aa)

# Données biométriques et bilan stomatologique

## 41 Données biométriques

Taille (cm)	_ _ _
Poids (kg)	_ _ ,  _ _
Périmètre crânien (cm)	_ _

Prise en charge orthodontique spécialisé....Oui  Non

## 42 Morphologie faciale

Trouble de l'articulé dentaire.....Oui  Non   
*(Rapport entre les dents des mâchoires supérieures et inférieures anormal lors du rapprochement des deux mâchoires)*

Si oui,.....Prognatism  Béance

	OUI	NON
Hypotonie de la face	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Incontinence salivaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles de la phonation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

# Bilan neuromusculaire

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

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

<sup>1</sup> Préciser si EMG réalisé, myotonie électrique Oui  Non

<sup>2</sup> Légère=peut ouvrir rapidement la main en totalité après contraction < 3 s

<sup>3</sup> Sévère =ouvre la main en totalité après contraction en 3 s ou plus

Si oui,

Age de début (ans)	Données d'interrogatoire	Données de suivi	NSP
_ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Traitement.....Oui  Non

## 44 Déformations orthopédiques

	OUI	NON
Rachis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pieds	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mains	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Orthèses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Corset	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prise en charge spécialisée orthopédique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chirurgie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si chirurgie,.....du rachis  des pieds

## 45 Fonction motrice

1 - Se relève du sol.....Oui  Non  NA\*

2 - Passage de la position couché/assis....Oui  Non  NA

3 - Marche .....Normale  Anormale  NA

4 - Course possible.....Oui  Non  NA

5 - Fatigabilité.....Oui  Non  NA

6 - Test de marche de 6 min (m).....|\_|\_|\_|

7 - Périmètre de marche (m).....|\_|\_|\_|

\* NA - Non applicable

## 46 Biopsie musculaire.....Oui Non

## 47 Prélèvement biologique.....Oui Non

1 - ADN serum/plasma.....

2 - Cellules (PBL, fibroblastes).....

### 48 Echelle de handicap moteur (CMT)

Non applicable.....

0	Normal	<input type="checkbox"/>
1	Marche normale, course, saut normaux mais présence de fatigabilité	<input type="checkbox"/>
2	Marche normale, course et sauts impossibles	<input type="checkbox"/>
3	Marche anormale mais sans aide	<input type="checkbox"/>
4	Marche anormale avec canne simple	<input type="checkbox"/>
5	Marche anormale avec canne anglaise	<input type="checkbox"/>
6	Marche anormale avec déambulateur	<input type="checkbox"/>
7	Fauteuil roulant	<input type="checkbox"/>
8	Confiné au lit	<input type="checkbox"/>

### 49 MIRS (Pour les enfants > 10ans)

1	Asymptomatique	Diagnostic par EMG ou analyse ADN	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>
3	Atteinte distale	Pas de faiblesse proximale excepté déficit isolé des triceps brachiaux	<input type="checkbox"/>
4	Atteinte proximale légère à modérée		<input type="checkbox"/>
5	Atteinte proximale sévère	≤ 3, Fauteuil roulant pour les courtes ou longues distances	<input type="checkbox"/>

### 50 MRC modifié sur 11 groupes musculaires (Pour les enfants > 6 ans)

Non applicable.....

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

Cotation MRC	
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

### Bilan cardiologique

#### 51 Présence de symptômes cardiaques actuels ?

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

\*ND=Non déterminé

Si oui,

Age de début* 1 <sup>er</sup> 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

#### 52 ECG

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

#### 53 Holter ECG.....Normal Anormal Non réalisé

Si anormal, détailler : \_\_\_\_\_

#### 54 Si Pace maker Date pose (jj-mm-aa) \*

_ - _ - _
-----------

#### Si Défibrillateur implantable Date pose (jj-mm-aa) \*

_ - _ - _
-----------

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

#### 55 Echographie cardiaque FEVG (%) |\_|\_|

## Bilan respiratoire/ORL

56 Spirométrie.....Non fait

Capacité Vitale forcée (CVF)	Assis (%)  _ _ _	Couché (%)  _ _ _
------------------------------	---------------------	----------------------

57 Ventilation assistée nocturne .....Oui  Non

Observant.....Oui  Non

58 Oxymétrie nocturne.....Fait  Non fait

Si fait, PaO2 (mmHg)	_ _ _
----------------------	-------

59 Capnographie nocturne.....Fait  Non fait

Si fait, PaCO2 (mmHg)	_ _ _
-----------------------	-------

60 Troubles du sommeil.....Oui  Non

Hypersomnie diurne

Réveils nocturnes

Nombre dormies/jour : |\_|

61 Polysomnographie.....Fait  Non fait

Si fait, Date : |\_|\_|-|\_|\_|-|\_|\_|

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

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

62 ORL.....Normale  Anormale

	OUI	NON	NB depuis la dernière consultation
Infections respiratoires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _
Infections ORL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _
Otites séreuses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Surdité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

## Bilan ophtalmologique

63 Date de la dernière consultation |\_|\_|-|\_|\_| (mm-aa)

Cataracte (post avec opacités colorées)

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

\*NR=Non recherchée

Si présente, âge d'apparition: |\_|\_| (mois) ou |\_| (ans)

	OUI	NON
Troubles de réfraction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Strabisme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Bilan Digestif

64 Alimentation.....Normale  Modifiée

65 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

66 Support nutritionnel

Sonde naso-gastrique	Gastrostomie	Compléments alimentaires
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

67

	OUI	NON	ND*
Diarrhées chroniques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Constipation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Reflux gastro-œsophagien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Douleurs abdominales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Encoprésie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enurésie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Perte de poids (>=5% depuis 1 an, sans régime, en rapport avec la maladie autres causes exclues)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\*ND=Non déterminé

## Bilan Endocrinien

68 Présence de troubles endocriniens ?.....Oui  Non

Si oui,

Age de début 1 <sup>er</sup> symptôme endocrinien	Données d'interrogatoire	Données de suivi	NSP
__   __	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

69 Âge des premières règles..... |\_\_| |\_\_|

70 Cryptorchidie.....Oui  Non

71 Statut pubertaire

	P (Poils)	T (Testicules)	S (Seins)
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Echelle 0-3	__	__	__

72

Anomalies biologiques	OUI	NON	ND*
Diabète	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Déficit en GH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dysthyroïdie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\*ND=Non déterminé

## Procréation et parentalité

(A remplir pour les parents. Pour un homme considérer le nombre grossesses de la ou les compagnes)

73 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.....Oui  Non  ND  \*  
(Absence de grossesse après 18 mois de vie conjugale)
4. Nombre d'interruptions médicales de grossesses dues à la maladie..... |\_\_|
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)

\*ND=Non déterminé

Si absence de grossesses :

Due à un problème d'hypofertilité ?.....Oui  Non  ND  \*  
(Absence de grossesse après 18 mois de vie conjugale)

74 Hémorragie de la délivrance.....Oui  Non

75 Parent transmetteur suivi médicalement.....Oui  Non

## Recherche clinique

76 Motivation pour la recherche clinique ? .....Oui  Non  NSP

Si inclusion du patient dans une étude antérieure : Date (jj-mm-aa) : |\_\_| |\_\_| |\_\_| |\_\_| |\_\_|

(Ne considérer que le protocole le plus récent)

Nom de l'étude : \_\_\_\_\_

### **A.3 Auto-questionnaire et questionnaire de qualité de vie (IN-QoL)**

Le formulaire d'auto-enregistrement est accompagné d'un questionnaire de qualité de vie (l'INQoL). Ce formulaire permet d'améliorer le recensement des patients et d'introduire les données de qualité de vie. Le formulaire est rendu anonyme et accompagné d'un consentement. Il est diffusé lors de réunions régionales du groupe d'intérêt steinert (GIS) de l'AFM et est téléchargeable via notre site internet. Les formulaires et les consentements sont retournés, complétés, au groupe Steinert de l'AFM, au médecin référent de la consultation neuromusculaire ou directement par courrier, au centre coordinateur. La procédure d'auto-enregistrement est restreinte aux données d'ordre socio-démographiques, sociales et de santé perçue, pour éviter les biais.

## FORMULAIRE D'AUTOENREGISTREMENT DES PATIENTS ATTEINTS DE DYSTROPHIE MYOTONIQUE

Ce formulaire permet à ceux qui souhaitent participer à la base de données dédiée aux dystrophies myotoniques, Dm-Scope, d'être enregistrés automatiquement dans la base.

### Quels sont les objectifs de la base de données DM-Scope ?

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

### Quels sont les bénéfices attendus ?

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 des populations d'autres pays d'Europe ou 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.

### Informations recueillies-confidentialité

Ce formulaire permet d'enregistrer les informations socio-démographiques des patients atteints de dystrophies myotoniques qui le souhaitent. Toutes ces données sont rendues anonymes grâce à un numéro de code et votre nom entier n'apparaît pas dans la base de données (seules les trois premières lettres de votre nom et prénom). Seul votre médecin connaît votre identité et seul son nom permet de faire le lien entre ce code et vous.

Lors de votre consultation annuelle, votre médecin peut remplir, après votre accord, un autre questionnaire pour compléter les informations que vous avez renseignées par des données cliniques (suivi des différents symptômes que vous développez ainsi que leur progression) et génétiques (maladie transmise par le père ou mère, la taille de la mutation du patient et du parent transmetteur).

### Mode d'emploi

#### Qui doit remplir le questionnaire ?

Les patients atteints de dystrophies myotoniques **génétiquement confirmés** ou ayant un parent génétiquement confirmé.

#### A qui le faire parvenir ?

-Par courrier, au

**Dr Guillaume BASSEZ – Centre de référence neuromusculaires  
Hôpital Pitié Salpêtrière, 47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris**

Ou

-A transmettre à votre médecin référent en consultation neuromusculaire spécialisée

### Quels sont vos droits en tant que participant(e)s à la base de données DM-Scope ?

Vous pouvez demander à tout moment que vos données (ou celles de votre enfants) soient retirées de la banque. 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. Les données qui vous identifient (ou votre enfant) resteront confidentielles même si les résultats des recherches sont publiés.

Date : |\_|\_| - |\_|\_| - |\_|\_|

## INFORMATIONS PERSONNELLES

**Votre nom usuel**      |\_|\_|\_| (3 premières lettres)

**Votre nom de jeune fille**      |\_|\_|\_| (3 premières lettres)

**Votre prénom**      |\_|\_|\_| (3 premières lettres)

**Votre sexe**      |\_| (F/M)

**Votre date de naissance**      |\_|\_| - |\_|\_| - |\_|\_| (jj-mm-aa)

**Votre lieu de naissance**

Département pour la France |\_|\_| (2 chiffres)

Nom du pays pour hors de France (en toutes lettres)

.....

**MEDECIN REFERENT QUI VOUS SUIV**

**Nom :** .....

**Prénom :** .....

**Consultation neuromusculaire :** .....

**Hôpital:** .....

**Ville :** .....

**Votre lieu d'habitation principale**

Département pour la France |\_|\_| (2 chiffres)

Nom du pays pour hors de France (en toutes lettres)

.....

**Filiation**

**VOTRE PERE**

**Nom**      |\_|\_|\_| (3 premières lettres)

**Prénom**      |\_|\_|\_| (3 premières lettres)

**Année de naissance**      |\_|\_|\_|

**VOTRE MERE**

**Nom de jeune fille**      |\_|\_|\_| (3 premières lettres)

**Prénom**      |\_|\_|\_| (3 premières lettres)

**Année de naissance**      |\_|\_|\_|

**Famille**

**VOS APPARENTES**

**Nombre de frères et soeurs**      |\_|

**Nombre de frères et soeurs atteints de dystrophies myotoniques**      |\_|

**Autres membres de la famille atteints**      |\_|

**Parmi les membres de votre famille atteints, combien sont suivis en consultation spécialisée**      |\_|

**VOTRE DESCENDANCE**

**Nombre total d'enfants**      |\_|

**Nombre d'enfants atteints de dystrophie myotonique**      |\_|

**Nombre d'enfants décédés de dystrophie myotonique**      |\_|

## INFORMATIONS SOCIO-ECONOMIQUES

**Votre situation matrimoniale**

Célibataire	Vie maritale	Marié(e)	Pacsé(e)	Séparé(e)	Divorcé(e)	Veuf (ve)
<input type="checkbox"/>						

Unions antérieures ?.....  Non     Oui    Si oui, préciser le nombre..... |\_|

**Votre mode de vie**

Je vis en habitat individuel indépendant	Je vis chez mes parents ou en famille	Je vis en institution
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**L'habitat**

A été adapté	A été partiellement adapté	N'a pas été adapté (pas de nécessité)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Reconnaissance du handicap et prestations d'aide sociale:**

Avez-vous demandé à en bénéficier ?  Oui  Non  
 Vous ont-elles été accordées ?  Oui  Non

Si oui, lesquelles ? (*Plusieurs réponses possibles*)

Reconnaissance d'invalidité COTOREP/MDPH : précisez pourcentage ..... %  
 Prestation d'invalidité de la Sécurité Sociale  
 Allocation pour adulte handicapé (AAH)  
 Allocation compensatrice pour tierce personne (ACTP)  
 Prestation de compensation PCH  
 Allocation d'Education Spéciale (AES) via les CDES ou MDPH  
 Autre (précisez) .....

Le cas échéant, êtes-vous reconnu comme travailleur handicapé ?  Oui  Non

**Votre niveau de fin de scolarité**

Scolarité en cours  Oui  Non  
 A quel niveau êtes-vous ou avez-vous cessé vos études ? (*Ecrire en toute lettre*) .....  
 Votre environnement scolaire est-il ou était-il ? .....  Normal sans aide  Avec aide  Spécialisé  
 A quel âge avez-vous cessé vos études ? ..... |\_\_|

**Votre situation professionnelle actuelle**

Etes-vous en activité ? .....  Oui  Non

*Profession, actuelle ou dernière exercée (Ecrire en toute lettre)*

Si oui, 1.  Êtes-vous à temps plein ? .....  Êtes-vous à temps partiel ? .....  
 2.  Travaillez-vous en milieu ordinaire ? ....  En milieu spécialisé ?

Si non, votre arrêt d'activité est-il ?

En rapport avec la maladie  
 Sans rapport avec la maladie

**DIAGNOSTIC**

Année de l'analyse génétique |\_\_|\_|\_|\_| (aaaa)  
 (*Requis pour l'inclusion dans la base de données*)

\* Ne sera retenue QUE si l'un des deux parents a un diagnostic moléculaire

Anomalie génétique	Longueur de La mutation	Transmission Parentale *
<input type="checkbox"/> DM 1	__ _ _ _  (Nombre CTG)	<input type="checkbox"/> Père
<input type="checkbox"/> DM 2	__ _ _ _  (Nombre CCTG)	<input type="checkbox"/> Mère
	Je ne la connais pas <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Inconnue

**RECHERCHE CLINIQUE**

1. Souhaitez-vous être informé des futurs essais cliniques ? .....  Oui  Non  NSP

2. Avez-vous déjà participé à une étude .....  Oui  Non  NSP

Si oui, Année d'inclusion\* ..... |\_\_|\_|\_|\_| (aaaa)  
 (*\*Ne considérer que le protocole le plus récent*)

# ECHELLE DE QUALITE DE VIE / MALADIES NEUROMUSCULAIRES (INQoL<sup>©</sup>)

## Individualised Neuromuscular Quality of Life Questionnaire<sup>©</sup>

Version 2

### QUEL EST L'IMPACT DE VOTRE ETAT MUSCULAIRE

**Cette échelle est conçue pour étudier de quelle manière vous êtes affecté(e) par votre état musculaire.**

**La première partie porte sur vos symptômes et comment ils affectent votre vie. Les symptômes ne vous concerneront pas tous, dans ce cas, répondez en l'indiquant et passez à la question suivante.**

**La seconde partie portera sur des questions concernant vos capacités physiques, votre autonomie, vos relations aux autres, votre état émotionnel et votre apparence physique.**

**La troisième et dernière partie concerne les éventuels traitements que vous prenez. Il vous sera demandé quels ont été leurs effets et les effets que vous en attendez.**

**Les informations que vous donnerez aideront les médecins à comprendre vos problèmes, et à avancer dans l'amélioration de votre prise en charge et traitement.**

**Merci de lire attentivement les questions et de répondre à toutes les questions qui vous concernent.**

**SECTION 1**

**QUESTION 1 : FAIBLESSE MUSCULAIRE**

**Présentez-vous une faiblesse musculaire du fait de votre état musculaire ?**

Par faiblesse, on entend toute faiblesse touchant les bras, jambes ou pieds

SVP, COCHEZ UNE CASE

NON	<input type="checkbox"/>	→ PASSER A LA <b>QUESTION 2</b> (PAGE SUIVANTE)
OUI	<input type="checkbox"/>	

**a) Selon vous, quel est le degré de faiblesse des muscles touchés ?**

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT

Très léger	Léger	Non négligeable	Modéré	Assez important	Important	Très important
1	2	3	4	5	6	7

**b) Actuellement, cette faiblesse musculaire entraîne-t-elle des difficultés dans votre vie ?**

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT

Aucune difficulté	Très Peu	Peu	Certaines	Assez importantes	Importantes	Difficultés très importantes
0	1	2	3	4	5	6

**c) Quelle importance accordez-vous à ces difficultés dues à votre faiblesse musculaire ?**

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT

Aucune importance	Une légère importance	Une certaine importance	Une moyenne importance	Une importance considérable	Une énorme importance	Une extrême importance
0	1	2	3	4	5	6

**QUESTION 2 : DOULEUR**

**Avez-vous des douleurs du fait de votre état musculaire ?**

SVP, COCHEZ UNE CASE

NON	<input type="checkbox"/>	→ PASSER A LA <b>QUESTION 3</b> (PAGE SUIVANTE)
OUI	<input type="checkbox"/>	

**a) Selon vous, actuellement quel est le degré de ces douleurs ?**

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT

Très léger	Léger	Non négligeable	Modéré	Assez important	Important	Très important
1	2	3	4	5	6	7

**b) Actuellement, ces douleurs entraînent-elles des difficultés dans votre vie ?**

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT

Aucune difficulté	Très Peu	Peu	Certaines	Assez importantes	Importantes	Difficultés très importantes
0	1	2	3	4	5	6

**c) Quelle importance accordez-vous à ces difficultés dues à vos douleurs ?**

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT

Aucune importance	Une légère importance	Une certaine importance	Une moyenne importance	Une importance considérable	Une énorme importance	Une extrême importance
0	1	2	3	4	5	6

**QUESTION 3 : FATIGUE**

**Vous sentez-vous fatigué(e) en raison de votre état musculaire ?**

SVP, COCHEZ UNE CASE

NON	<input type="checkbox"/>	→ PASSER A LA <b>QUESTION 4</b> (PAGE SUIVANTE)
OUI	<input type="checkbox"/>	

**a) Selon vous, quel est le degré de cette fatigue actuellement ?**

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT

Très léger	Léger	Non négligeable	Modéré	Assez important	Important	Très important
1	2	3	4	5	6	7

**b) Actuellement, cette fatigue entraîne-t-elle des difficultés dans votre vie ?**

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT

Aucune	Très Peu	Peu	Certaines	Assez importantes	Importantes	Très importantes
0	1	2	3	4	5	6

**c) Quelle importance accordez-vous à ces difficultés dues à votre fatigue ?**

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT

Aucune importance	Une légère importance	Une certaine importance	Une moyenne importance	Une importance considérable	Une énorme importance	Une extrême importance
0	1	2	3	4	5	6

**QUESTION 4 : « BLOCAGE » MUSCULAIRE**

**Avez-vous des blocages musculaires (myotonie) du fait de votre état musculaire ?**

Par blocage, on entend un symptôme spécifiquement musculaire, la myotonie, qui est une difficulté à relâcher les muscles après une contraction musculaire volontaire. Votre maladie peut ne pas être associée à cette myotonie, dans ce cas cochez « NON » et passez à la question suivante.

SVP, COCHEZ UNE CASE

NON	<input type="checkbox"/>	→ PASSER A LA QUESTION 5 (PAGE SUIVANTE)
OUI	<input type="checkbox"/>	

**a) Selon vous, quel est le degré de ces blocages musculaires actuellement ?**

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT

Très léger	Léger	Non négligeable	Modéré	Assez important	Important	Très important
1	2	3	4	5	6	7

**b) Actuellement, ces blocages musculaires entraînent-ils des difficultés dans votre vie ?**

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT

Aucune	Très Peu	Peu	Certaines	Assez importantes	Importantes	Très importantes
0	1	2	3	4	5	6

**c) Quelle importance accordez-vous à ces difficultés dues à vos blocages musculaires ?**

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT

Aucune importance	Une légère importance	Une certaine importance	Une moyenne importance	Une importance considérable	Une énorme importance	Une extrême importance
0	1	2	3	4	5	6

**QUESTION 5 : CHUTE DES PAUPIERES (PTOSIS)**

**Présentez-vous une chute des paupières (ptosis) en raison de votre état musculaire ?**

SVP, COCHEZ UNE CASE

NON	<input type="checkbox"/>	→ PASSER A LA <b>QUESTION 6</b> (PAGE SUIVANTE)
OUI	<input type="checkbox"/>	

**a) Selon vous, quel est le degré de ce ptosis actuellement ?**

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT

Très léger	Léger	Non négligeable	Modéré	Assez important	Important	Très important
1	2	3	4	5	6	7

**b) Actuellement, ce ptosis entraîne-t-il des difficultés dans votre vie ?**

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT

Aucune	Très peu	Peu	Certaines	Assez importantes	Importantes	Très importantes
0	1	2	3	4	5	6

**c) Quelle importance accordez-vous à ces difficultés dues à votre ptosis ?**

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT

Aucune importance	Une légère importance	Une certaine importance	Une moyenne importance	Une importance considérable	Une énorme importance	Une extrême importance
0	1	2	3	4	5	6

**QUESTION 6 : VISION DOUBLE**

**Présentez-vous une vision double en raison de votre état musculaire ?**

SVP, COCHEZ UNE CASE

NON	<input type="checkbox"/>	→ PASSER A LA QUESTION 7 (PAGE SUIVANTE)
OUI	<input type="checkbox"/>	

**a) Selon vous, quel est le degré de cette vision double actuellement ?**

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT

Très léger	Léger	Non négligeable	Modéré	Assez important	Important	Très important
1	2	3	4	5	6	7

**b) Actuellement, cette vision double entraîne-t-elle des difficultés dans votre vie ?**

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT

Aucune	Très Peu	Peu	Certaines	Assez importantes	Importantes	Très importantes
0	1	2	3	4	5	6

**c) Quelle importance accordez-vous à ces difficultés dues à votre fatigue ?**

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT

Aucune importance	Une légère importance	Une certaine importance	Une moyenne importance	Une importance considérable	Une énorme importance	Une extrême importance
0	1	2	3	4	5	6

**QUESTION 7 : DIFFICULTES A AVALER OU A DEGLUTIR**

**Avez-vous des difficultés à avaler du fait de votre état musculaire ?**

SVP, COCHEZ UNE CASE

NON	<input type="checkbox"/>	<b>PASSER A LA SECTION 2 (PAGE SUIVANTE)</b>
OUI	<input type="checkbox"/>	

**a) Selon vous, actuellement quel est le degré de ces difficultés à avaler ?**

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT

Très léger	Léger	Non négligeable	Modéré	Assez important	Important	Très important
1	2	3	4	5	6	7

**b) Actuellement, ces troubles de la déglutition entraînent-ils des difficultés dans votre vie ?**

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT

Aucune difficulté	Très Peu	Peu	Certaines	Assez importantes	Importantes	Difficultés très importantes
0	1	2	3	4	5	6

**c) Quelle importance accordez-vous à ces difficultés dues à ces troubles de la déglutition ?**

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT

Aucune importance	Une légère importance	Une certaine importance	Une moyenne importance	Une importance considérable	Une énorme importance	Une extrême importance
0	1	2	3	4	5	6

## SECTION 2

### QUESTION 1 : VOS ACTIVITES

a) Actuellement, votre état musculaire affecte-t-il votre capacité à réaliser les activités suivantes ? :

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT POUR CHAQUE CATEGORIE

	Pas du tout	Un peu	Légè- rement	Modéré- ment	Assez fortement	Forte- ment	Enormé- ment
<b>I. Activités quotidiennes</b>	0	1	2	3	4	5	6
(Par exemple, vous habiller, faire votre toilette, travaux ménagers)							
<b>II. Loisirs</b>	0	1	2	3	4	5	6
<b>III. Travail</b>	0	1	2	3	4	5	6
↓ Si vous ne travaillez pas (Par exemple, vous êtes sans emploi ou retraité ou femme/homme au foyer), SVP cochez cette case <input type="checkbox"/>							
Si vous ne travaillez pas <b>en raison de votre état</b> , SVP cochez cette case <input type="checkbox"/>							

b) Compte-tenu de mon état, ma capacité à réaliser tout ce que je veux faire est :

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT

Exactement comme je le voudrais	Bonne, mais pas tout à fait comme je le voudrais	Acceptable, mais pas comme je le voudrais	Ni bonne, ni mauvaise	Assez mauvaise, mais cela pourrait être bien pire	Mauvaise, mais cela pourrait être pire	Cela ne pourrait pas être pire
0	1	2	3	4	5	6

c) Quelle importance accordez-vous aux répercussions de votre état musculaire sur votre capacité à effectuer tout ce que vous voulez faire ?

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT

Aucune importance	Une légère importance	Une certaine importance	Une moyenne importance	Une importance considérable	Une énorme importance	Une extrême importance
0	1	2	3	4	5	6

OU Si votre capacité correspond 'exactement à ce que vous voulez', SVP cochez cette case

**QUESTION 2 : VOTRE AUTONOMIE**

a) À l'heure actuelle, dans quelle mesure avez-vous besoin de l'aide d'autres personnes pour mener à bien vos activités (Par exemple, activités quotidiennes ou sorties)

Aucune aide	Très Peu	Peu	Certaine	Assez importante	Importante	Aide très importante
0	1	2	3	4	5	6

b) Compte tenu de mon état, mon niveau d'autonomie est :

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT

Exactement comme je le voudrais	Bon, mais pas tout à fait comme je le voudrais	Acceptable, mais pas comme je le voudrais	Ni bon, ni mauvais	Assez mauvais, mais cela pourrait être bien pire	Mauvais, mais cela pourrait être pire	Cela ne pourrait pas être pire
0	1	2	3	4	5	6

c) Quelle importance accordez-vous aux répercussions de votre état musculaire sur votre niveau d'autonomie ?

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT

Aucune importance	Une légère importance	Une certaine importance	Une moyenne importance	Une importance considérable	Une énorme importance	Une extrême importance
0	1	2	3	4	5	6

OU Si votre niveau d'autonomie correspond 'exactement à ce que vous voulez', SVP cochez cette case

**QUESTION 3 : VOS RELATIONS AUX AUTRES**

a) Actuellement, constatez-vous des difficultés du fait de votre état musculaire dans vos relations avec les personnes suivantes ?

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT POUR CHAQUE CATEGORIE

	Aucune	Très Peu	Peu	Certaines	Assez importantes	Importantes	Très importantes
<b>I. Partenaire / Conjoint</b>	0	1	2	3	4	5	6
↓ Si vous n'êtes <b>pas marié(e) ou sans partenaire</b> actuellement <b>ou si vous êtes veuf(ve)</b> , SVP cochez cette case <input type="checkbox"/>							
<b>II. Autre membres de la famille</b>	0	1	2	3	4	5	6
<b>III. Amis</b>	0	1	2	3	4	5	6
<b>IV. Autres personnes</b>	0	1	2	3	4	5	6
Par exemple : connaissances, collègues, inconnus							

b) Compte-tenu de mon état, mes relations avec ma famille proche sont :

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT

Exactement comme je le voudrais	Bonnes, mais pas tout à fait comme je le voudrais	Acceptables, mais pas comme je le voudrais	Ni bonnes, ni mauvaises	Assez mauvaises, mais cela pourrait être bien pire	Mauvaises, mais cela pourrait être pire	Cela ne pourrait pas être pire
0	1	2	3	4	5	6

c) Quelle importance accordez-vous aux répercussions de votre état musculaire sur vos relations avec votre famille proche?

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT

Aucune importance	Une légère importance	Une certaine importance	Une moyenne importance	Une importance considérable	Une énorme importance	Une extrême importance
0	1	2	3	4	5	6

OU Si vos relations avec vos proches correspondent '**exactement à ce que vous voulez**', SVP cochez cette case

**d) Compte-tenu de mon état, mes relations avec mes amis proches sont :**

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT

Exactement comme je le voudrais	Bonnes, mais pas tout à fait comme je le voudrais	Acceptables, mais pas comme je le voudrais	Ni bonnes, ni mauvaises	Assez mauvaises, mais cela pourrait être bien pire	Mauvaises, mais cela pourrait être pire	Cela ne pourrait pas être pire
0	1	2	3	4	5	6

**e) Quelle importance accordez-vous aux répercussions de votre état musculaire sur vos relations avec vos amis proches ?**

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT

Aucune importance	Une légère importance	Une certaine importance	Une moyenne importance	Une importance considérable	Une énorme importance	Une extrême importance
0	1	2	3	4	5	6

OU Si vos relations avec vos amis proches correspondent 'exactement à ce que vous voulez', SVP cochez cette case

**f) Compte-tenu de mon état, mes relations avec d'autres personnes (Par exemple : connaissances, collègues, inconnus) sont :**

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT

Exactement comme je le voudrais	Bonnes, mais pas tout à fait comme je le voudrais	Acceptables, mais pas comme je le voudrais	Ni bonnes, ni mauvaises	Assez mauvaises, mais cela pourrait être bien pire	Mauvaises, mais cela pourrait être pire	Cela ne pourrait pas être pire
0	1	2	3	4	5	6

**g) Quelle importance accordez-vous aux répercussions de votre état musculaire sur vos relations avec ces autres personnes ?**

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT

Aucune importance	Une légère importance	Une certaine importance	Une moyenne importance	Une importance considérable	Une énorme importance	Une extrême importance
0	1	2	3	4	5	6

OU Si vos relations avec ces autres personnes correspondent 'exactement à ce que vous voulez', SVP cochez cette case

**QUESTION 4 : COMMENT VOUS SENTEZ-VOUS ?**

**a) Actuellement, votre état musculaire vous rend :**

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT POUR CHAQUE CATEGORIE

	Pas du tout	Un peu	Légère-ment	Modéré-ment	Assez Fortement	Fortement	Enormément
<b>I. Anxieux(se)/ Inquiet(e)</b>	0	1	2	3	4	5	6
<b>II. Déprimé(e)</b>	0	1	2	3	4	5	6
<b>III. Frustré(e)</b>	0	1	2	3	4	5	6
<b>IV. Manque de confiance en vous / estime de soi</b>	0	1	2	3	4	5	6

**b) Compte-tenu de mon état, sur le plan émotionnel, je me sens :**

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT

Exactement comme je le voudrais	Bien, mais pas tout à fait comme je le voudrais	Assez bien, mais pas comme je le voudrais	Ni bien, ni mal	Assez mal, mais cela pourrait être bien pire	Mal, mais cela pourrait être pire	Cela ne pourrait pas être pire
0	1	2	3	4	5	6

**c) Quelle importance accordez-vous aux répercussions de votre état musculaire sur votre état émotionnel ?**

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT

Aucune importance	Une légère importance	Une certaine importance	Une moyenne importance	Une importance considérable	Une énorme importance	Une extrême importance
0	1	2	3	4	5	6

OU Si votre état émotionnel correspond 'exactement à ce que vous voulez', SVP cochez cette case

**QUESTION 5 : VOTRE APPARENCE**

**a) Actuellement, votre état musculaire modifie-t-il votre apparence ?**

Votre état musculaire peut modifier votre apparence physique (corps, visage, ou peau) ou peut-être votre façon de bouger, ou encore peut nécessiter d'utiliser une canne ou un fauteuil roulant

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT

Pas du tout	Un peu	Légèrement	Modérément	Assez fortement	Fortement	Enormément
0	1	2	3	4	5	6

**b) Compte-tenu de mon état, mon apparence est :**

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT

Exactement comme je le voudrais	Bonne, mais pas tout à fait comme je le voudrais	Acceptable, mais pas comme je le voudrais	Ni bonne, ni mauvaise	Assez mauvaise, mais cela pourrait être bien pire	Mauvaise, mais cela pourrait être pire	Cela ne pourrait pas être pire
0	1	2	3	4	5	6

**c) Quelle importance accordez-vous aux répercussions de votre état musculaire sur votre apparence ?**

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT

Aucune importance	Une légère importance	Une certaine importance	Une moyenne importance	Une importance considérable	Une énorme importance	Une extrême importance
0	1	2	3	4	5	6

OU Si votre apparence correspond **'exactement à ce que vous voulez'**,

SVP cochez cette case

**SECTION 3**

**QUESTION 1 : TRAITEMENT**

a) Suivez-vous, ou allez-vous recevoir, un traitement pour votre état musculaire (Par exemple, des comprimés, des injections, ou de la kinésithérapie / réadaptation) ?

SVP, COCHEZ UNE CASE

NON	<input type="checkbox"/>	→ PASSER A LA <b>PAGE 20</b> (DERNIERE PAGE)
OUI	<input type="checkbox"/>	

b) Avez-vous l'impression que le traitement que vous suivez pour votre état musculaire a eu des effets bénéfiques ?

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT

	Aucun effet bénéfique	Un peu	Légèrement	Modérément	Assez fortement	Fortement	Enormément
	0	1	2	3	4	5	6

↓  
Si vous **n'êtes pas sûr(e)**, SVP cochez cette case   
Si vous **ne suivez pas encore de traitement**, SVP cochez cette case

c) Avez-vous l'impression que le traitement que vous suivez pour votre état musculaire aura des effets bénéfiques dans le futur ?

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT

	Aucun effet bénéfique	Un peu	Légèrement	Modérément	Assez fortement	Fortement	Enormément
	0	1	2	3	4	5	6

↓  
Si vous **n'êtes pas sûr(e)**, ou si vous **n'y avez pas encore réfléchi**, SVP cochez cette case

d) Quelle importance accordez-vous aux effets bénéfiques des traitements (médicaments ou rééducation) ?

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT

Aucune importance	Une légère importance	Une certaine importance	Une moyenne importance	Une importance considérable	Une énorme importance	Une extrême importance
0	1	2	3	4	5	6

e) Avez-vous l'impression que le traitement que vous suivez pour votre état musculaire a eu des effets secondaires néfastes ?

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT

	Aucun effet secondaire	Peu	Quelques-uns	Un certain nombre	De nombreux	Un très grand nombre	Effets secondaires extrêmement nombreux
	0	1	2	3	4	5	6



Si vous **n'êtes pas sûr(e)**, SVP cochez cette case

Si vous **ne prenez pas encore de traitement**, SVP cochez cette case

f) Pensez-vous que le traitement que vous suivez pour votre état musculaire aura des effets secondaires néfastes dans le futur ?

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT

	Aucun effet secondaire	Peu	Quelques-uns	Un certain nombre	De nombreux	Un très grand nombre	Effets secondaires extrêmement nombreux
	0	1	2	3	4	5	6



Si vous **n'êtes pas sûr(e)**, ou vous **n'y avez pas encore réfléchi**, SVP cochez cette case

g) Quelle importance accordez-vous aux effets secondaires des traitements ?

SVP, ENTOUREZ LE CHIFFRE CORRESPONDANT

Aucune importance	Une légère importance	Une certaine importance	Une moyenne importance	Une importance considérable	Une énorme importance	Une extrême importance
0	1	2	3	4	5	6

**Commentaires**

Si vous avez des commentaires que vous aimeriez faire à propos de votre état musculaire et de ses répercussions, merci de les noter dans le cadre ci-dessous :

**Date** (d'aujourd'hui) : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**MERCI BEAUCOUP DE VOTRE AIDE**

## **A.4 Synthèse graphique, fiche résumé, compte-rendu et fiche monitoring**

Les pages suivantes présentent les ressources générées automatiquement en format pdf ou word à partir des données enregistrées dans la base de données.

La fiche synthèse graphique et la fiche résumé permettent d'avoir un rapide aperçu de l'état du patient à sa consultation.

Le compte-rendu permet de générer une base de ce document avec le contenu médical enregistré dans la base de données. Le médecin peut le compléter et le remettre au patient dès la fin de la consultation.

Enfin la fiche monitoring, extrait les variables les plus importantes, afin de les contrôler lors de la visite sur site.

# SYNTHESE GRAPHIQUE DE SEVERITE CLINIQUE

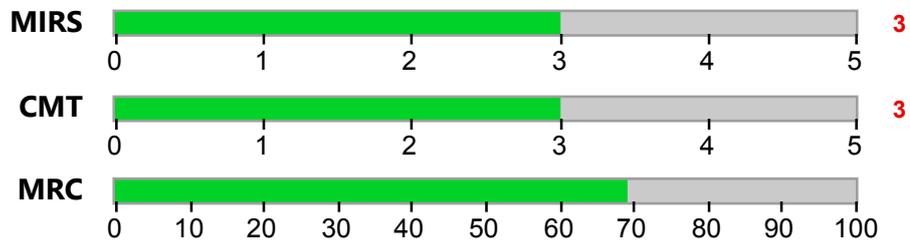
## Observatoire des dystrophies myotoniques DM-SCOPE

BOU PIE - 24/11/1971

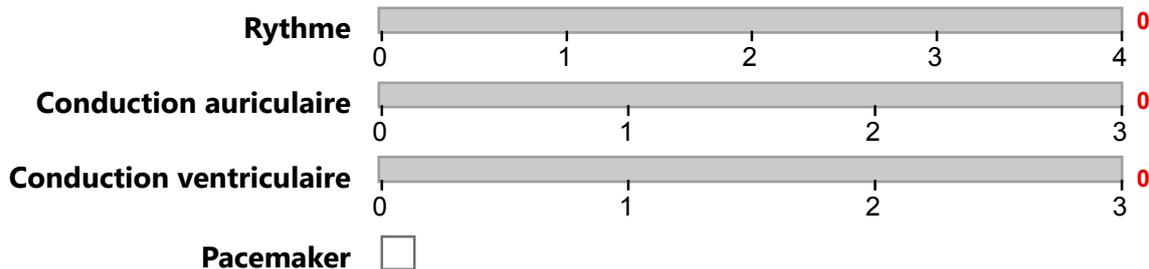
N° Identification du patient :  
Type anomalie génétique : DM1  
NB de répétitions : 460  
Forme clinique : Adulte précoce (entre 11 et 20 ans)

Date de consultation : 05/03/1999

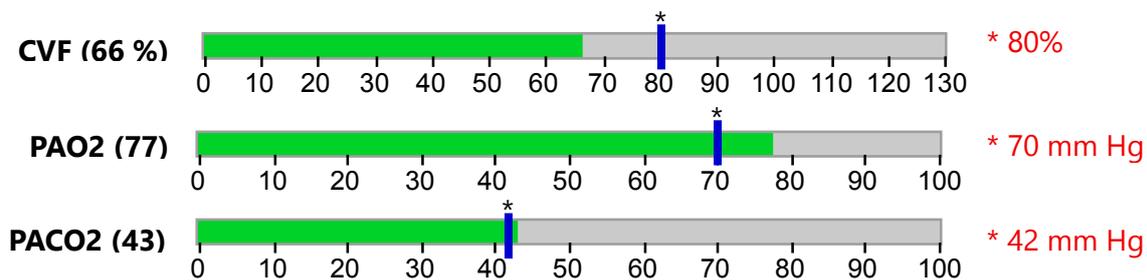
### Bilan Neuromusculaire :



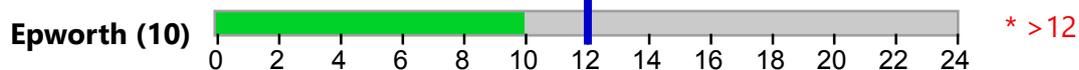
### Bilan Cardiologique :



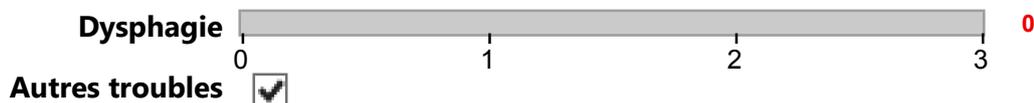
### Bilan Respiratoire :



### Somnolence :



### Bilan Digestif :



### Bilan Ophtalmologique :

Cataracte

### Bilan Endocrinien :

Diabète

Anomalie thyroïdienne

\* seuil pathologique (ces valeurs sont données seulement à titre indicatif et ne peuvent être en aucun cas utilisées comme référence pour des prescriptions)

**FICHE RESUMEE DES DONNEES DE SUIVI**  
**Observatoire des dystrophies myotoniques DM-SCOPE**

**Date de recueil des données (consultation) : 05/03/1999**

**BOU PIE - 24/11/1971**

Type anomalie génétique : DM1

NB de répétitions : 460

Forme clinique : Adulte précoce (entre 11 et 20 ans)

Situation matrimoniale légale :	
Situation professionnelle actuelle :	
En activité : Temps :	
En arrêt d'activité :	Sans rapport avec la maladie
Etudiant ou scolaire :	Non
Données biométriques :	
Poids :	97 (kg)
BMI :	33,2
Severité neuromusculaire :	
MIRS :	3
CMT :	3
MRC :	159
Severité cardiaque :	
Rythme :	0 / 4
Conduction auriculaire :	0 / 3
Conduction ventriculaire :	0 / 3
Score total :	0 / 10
Pacemaker :	Non
Severité respiratoire :	
CVF (%) :	66
PO2 (mmHg) :	77
PCO2 (mmHg) :	43
Ventilation :	Non
Mode ventilatoire :	
Bilan digestif :	
Score dysphagie :	0 / 3
Autres troubles :	Oui
Bilan ophtalmique :	
Cataracte :	Absente
Troubles endocrinien :	
Diabète :	Non
Anomalie thyroïdienne :	Non

NC = Non communiqué

COMPTE-RENDU DE CONSULTATION DU 05/03/1999

Edité le 17/03/2020

N° dossier médical :

Mr BOU PIE, Né le : 24/11/1971

MOTIFS DE CONSULTATION :

Suivi annuel de la dystrophie myotonique de type DM1

HISTOIRE DE LA MALADIE :

Patient âgé de 27 ans, atteint d'une dystrophie myotonique de type DM1 dont le diagnostic clinique a été posé en 1998 à l'âge de 27 ans et confirmé sur le plan génétique en 1998 (460 CTG) par le laboratoire de La pitié salpêtrière. La mutation a été transmise par le père

- Sur le plan musculaire :
  - La myotonie a débutée à l'âge de 16 ans.
  - Une faiblesse des membres est apparue à l'âge de 23 ans.

ANTECEDENTS :

- Médico-chirurgicaux :
  - Présence d'une calvitie.
  - Surcharge pondérale
  - Accident voie publique avec traumatisme crânien et perte de connaissance en 1998
  - diabète non insulino dépendant chez le grand-père paternel
  - maladie de Steinert chez le père
- Scolarité :
  - Le patient a suivi une scolarité en milieu jusqu'à l'âge de 20 ans
- Activité professionnelle :
  - Actuellement, sans activité professionnelle.

EXAMEN CLINIQUE

- \* Taille : 171 cm.
- \* Poids : 97 kg.
- \* IMC : 33,2

- Bilan neuromusculaire
  - \* Marche anormale mais sans auxiliaire de marche (Code CMT : 3)
  - \* Type de myotonie : préhension légère.
  - \* Atteinte distale (code MIRS : 3)
  - \* Force musculaire (cotation MRC, /10)

Fléchisseur du cou (SCM)	5	
Membres supérieures	D	G
Abduction épaule (deltoïde)	8	8
Flexion avant bras (biceps)	8	10
Extension avant bras (triceps)	8	8

<b>Extension poignet</b>	8	6
<b>Flexion doigts</b>	8	8
<b>Extension des doigts</b>	0	0
<b>Extension des doigts</b>	0	0
<b>Membres inférieures</b>	D	G
<b>Flexion hanche (psoas)</b>	7	7
<b>Extension jambe (quadriceps)</b>	10	10
<b>Flexion jambe (ischio-jambiers)</b>	8	8
<b>Dorsiflexion pied (jambier antérieur)</b>	7	5
<b>Flexion plantaire (jumeaux)</b>	7	5
<b>Total :</b>	<b>159</b>	

- Bilan cardiologique

- \* Rythme (ECG) : Sinusal régulier
- \* Conduction Auriculaire (ECG) : Normale
- \* Conduction Ventriculaire (ECG) : Normale

- Bilan respiratoire (EFR)

- \* La spirométrie du 22/02/1999, montre une CVF assis de 66 %
- \* Gaz du sang (du 05/03/1999)
- \* PACO<sub>2</sub> : 43 mmHg
- \* PAO<sub>2</sub> : 77 mmHg
- \* SaO<sub>2</sub> : 96 %

- Bilan digestif - urinaire

- \* Le transit est perturbé.
- \* Les troubles de dysphagie ne se manifestent jamais ou sont inférieurs à 2 fois par mois.
- \* Temps pour boire un verre (80 ml) d'eau froide : 7 secondes

- Traitements

MEDICAMENTS	Date début	Date fin	En cours
MODIODAL 100MG CPR			Oui
LASILIX FAIBLE 20MG CPR			Oui
GLUCOPHAGE 850MG CPR	01/01/2014	05/05/2015	Non
PARIET 10MG			Oui
SPECIAFOLDINE 5MG CPR			Oui
DAFALGAN 500MG GELULE			Oui
SPAGULAX 2,143G PDR ORALE EFF SACHET			Oui
MACROGOL			Oui
ANDROTARDYL 250MG/1ML SOL INJ AMP		15/06/2001	

- Examens et consultations à prévoir
- Conclusion
- Médecin référent : Dr. LAFORET Pascal

# FICHE MONITORING

Nom Prénom : BOU PIE      Genre : Masculin

DDN : 24/11/1971

DDD : 00/00/0000

Date de consultation : 05/03/1999

Age : 27 ans

n° famille : 28

nom pere : BOU

prénom père : CLA

année nais père : 1947

nom mere : DES

prénom mère : ANN

Année nais mère : 1947

## DIAG. CLIN.

Année	1998
Forme clin.	Adulte précoce A11 < A20

## DIAG. CLIN. DIAG. MOL.

Année	1998
Labo	La pitié salpêtrière
Type DM	DM1
Taille	460
Transmission	Père
Taille parent	0

## HISTORIQUE

<b>Pb périnataux</b>	Hypotonie: Non
	succion /déglutition: Non
	Hydramnios: Non
	Pied-bot: Non
	Détresse respiratoire: Non
Muscul_statut	Oui
<b>Muscul_ADD</b>	23
Axial_statut	
<b>Axial_ADD</b>	
Myotonie_statut	Oui
<b>Myotonie_ADD</b>	16
Catar_année diag.	
Catar_date opérée	00/00/00

## BIOM. / scol / prof / statut marital / enfants

Poids	97
Taille	171
Environnement scolarité	
Niveau fin scolarité	Niveau 3 : Enseignement se
Profession	
en activité	Non
statut_marital	

## Bilan MUSCULAIRE

Type myotonie	Préhension légère
MIRS	3
CMT	3
10 m	0
avec / sans aide	

## Bilan CARDIO

ADD_cardio	
symptômes cardio	Palpitations: Non
	Syncopes, étourdis...: Non
	Douleurs rétrosternales: Non
PaceMaker	
P.Maker_date	00/00/00
Défibril.	
Défibril._date	00/00/00

## Bilan RESPIRATOIRE

Dyspnée_ADD	
Somnolence	
Epworth	10
Sous modafinil	
polysomno	
SAS	
SAS_type	
Ventilation_Statut	Non
Ventilation_mode	
Ventilation_durée	

## Bilan DIGESTIF

ADD_digestif	12
Cholecystectomie	
Cholescyst_date	00/00/00
Gastrostomie	
Gastrostomie_date	00/00/00
Tb Transit_statut	Oui
Tb Transit_type	
incontinence urinaire	
incontinence anale	Non
toux en mangeant	Jamais ou < 2 / mois
temps pour avaler	7

## Bilan ENDOCRINO

ADD_endocrino	
Diabète	Non
Insulinothérapie	
PathThyro	Non
PathThyro_type	
autre endo_précision	

# FICHE MONITORING

Nom Prénom : BOU PIE      Genre : Masculin

DDN : 24/11/1971

DDD : 00/00/0000

Date de consultation : 05/03/1999

Age : 27 ans

n° famille : 28

nom pere : BOU

prénom père : CLA

année nais père : 1947

nom mere : DES

prénom mère : ANN

Année nais mère : 1947

## MRC

Fléchisseurs du cou (SCM)	5	
<b>Membres supérieures</b>	<b>D</b>	<b>G</b>
Abduction épaule (deltoïde)	8	8
Flexion avant bras (biceps)	8	10
Extension avant bras (triceps)	8	8
Extension poignet	8	6
Flexion doigts	8	8
Extension des doigts	0	0
<b>Membres inférieures</b>	<b>D</b>	<b>G</b>
Flexion hanche (psoas)	7	7
Extension jambe (quadriceps)	10	10
Flexion jambe (ischio-jambiers)	8	8
Dorsiflexion pied (jambier antérieur)	7	5
Flexion plantaire (jumeaux)	7	5

**Total : 159**

## ETT Echo\_NF

ETT_année	0
ETT_Fevg	0
ETT_DTDVG	0
ETT_DOG	0

## EFR CVF\_NF

EFR_date	22/02/1999
CVF assis	66
Pimax	0
Pemax	0
SNIP	

## GDS GDS\_NF

GDS_date	05/03/1999
PaO2	77
PaCO2	43
Saturation	96

## ECG ECG\_NF

Fréq (/min) : 0	PR (ms) : 0	QRS (ms) 0
<b>Rythme</b>	<b>Conduction Auriculaire</b>	<b>Conduction Ventriculaire</b>
Sinusal reg <input checked="" type="checkbox"/>	Normale	Normale <input checked="" type="checkbox"/>
ESA/ESV <=2 <input type="checkbox"/>		BB incomplet <input type="checkbox"/>
ESA/ESV >2 <input type="checkbox"/>		Bibloc <input type="checkbox"/>
FA / Flutter <input type="checkbox"/>		BB complet <input type="checkbox"/>
TV <input type="checkbox"/>		Autre <input type="checkbox"/>
Electro entraîné <input type="checkbox"/>		
Autre <input type="checkbox"/>		

## BIOLOGIE

date	
ASAT	0
Normes	0 / 0
ALAT	0
Normes	0 / 0
G-GT	
Normes	

## HOLTER

Année du dernier examen	0
Resultats Holter	

## A.5 Captures d'écran de la plateforme

L'interface a été conçue pour intégrer diverses modalités utiles au suivi médical et favorisant la collecte des données par les médecins. Les cliniciens peuvent via la page d'accueil de l'interface, (i) inclure un nouveau patient, (ii) accéder à la liste de leurs patients ou (iii) consulter les statistiques sur leurs patients (figure 40).

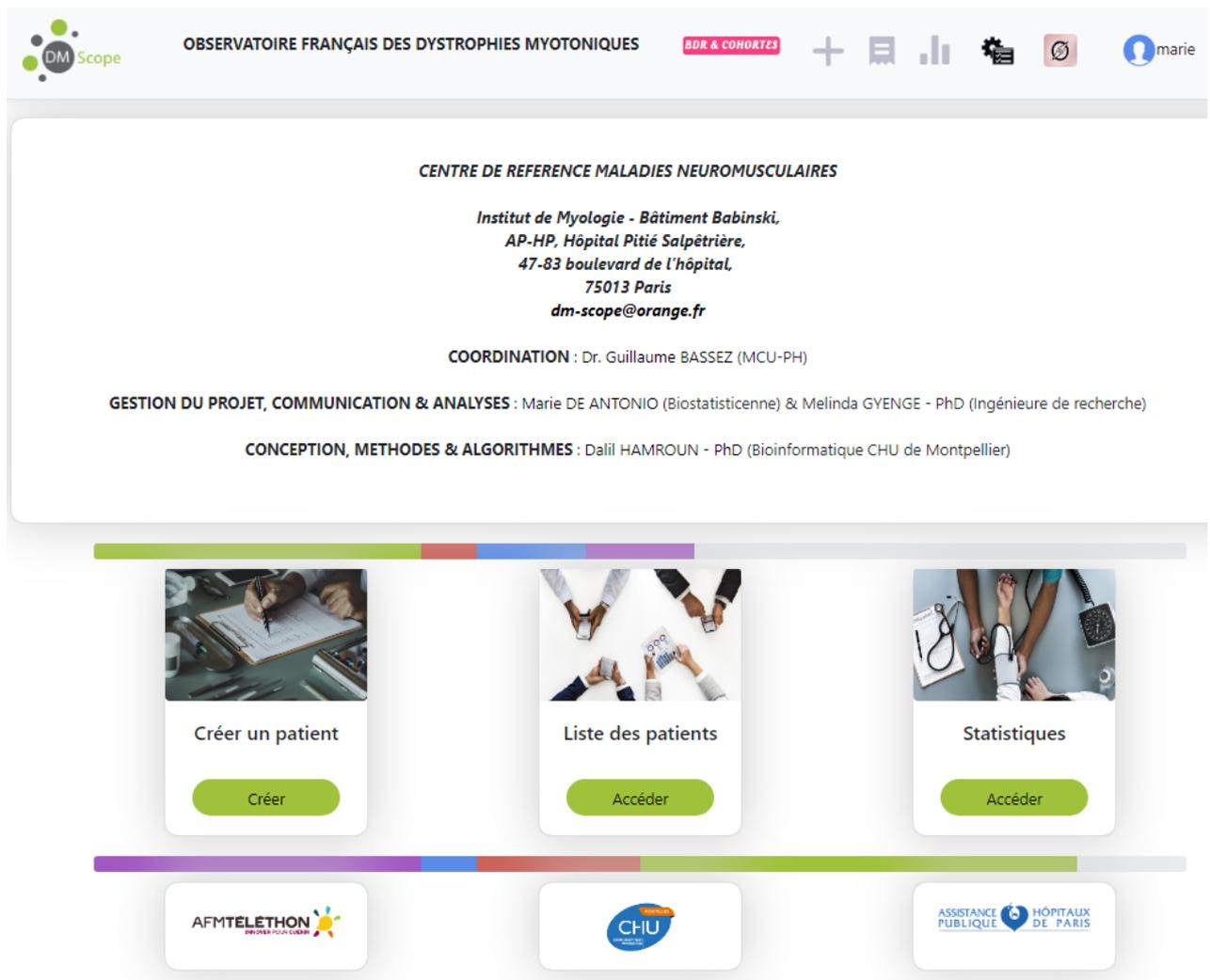


FIGURE 40 – Page d'accueil du portail professionnel

Les informations des patients sont organisées via un tableau de bord contenant la fiche du patient, sa visite initiale, ses visites de suivi, ses courbes d'évolution, ses antécédents et pathologies ainsi que ses traitements (figure 41).

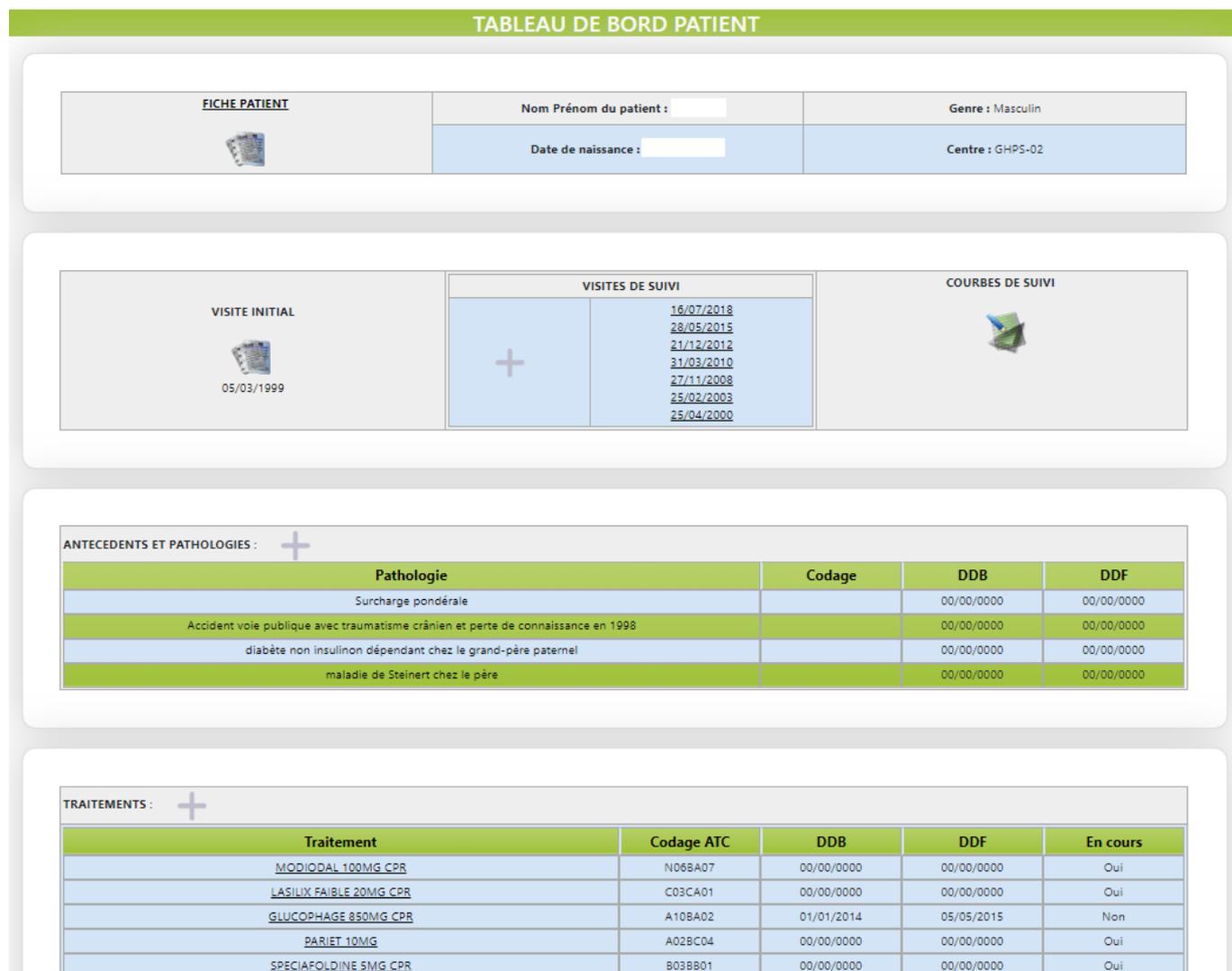


FIGURE 41 – Le tableau de bord d'un patient

Les données des visites sont structurées en fonction des différentes atteintes (figure 42). Chaque atteinte est détaillée à travers des critères et des échelles d'évaluation, par exemple la figure 43 présente ceux de l'atteinte neuromusculaire.

The image shows a vertical list of ten white rectangular buttons with rounded corners, each containing a category name followed by '(Voir/Cacher)'. The first button has a small blue button labeled 'Ouvrir/Fermer' positioned below it. The categories listed are:

- MODE DE VIE (Voir/Cacher)
- DONNEES MORPHOLOGIQUES ET BIOMETRIQUES (Voir/Cacher)
- FONCTION SUPERIEURE (Voir/Cacher)
- BILAN NEUROMUSCULAIRE (Voir/Cacher)
- BILAN CARDIOLOGIQUE (Voir/Cacher)
- BILAN RESPIRATOIRE (Voir/Cacher)
- BILAN OPHTALMOLOGIQUE (Voir/Cacher)
- BILAN DIGESTIF ET URINAIRE (Voir/Cacher)
- BILAN ENDOCRINIEN (Voir/Cacher)
- PROCREATION (Voir/Cacher)

FIGURE 42 – Les différentes rubriques de la visite de suivi

**BILAN NEUROMUSCULAIRE** (Voir/Cacher)

**Myotonie** (Légère=peut ouvrir complètement la main après contraction) EMG myotonique :

Absente (clinique) :  Percussion seule :  Préhension légère :  Préhension sévère :  **(Décocher)**

**MIRS :**  
 Atteinte proximale sévère (code MIRS : 5) ▼  
 (A ne pas remplir pour DM2)

**Echelle de handicap moteur CMT :**  
 Fauteuil roulant (code CMT : 7) ▼

**Temps pour faire 10 m** (Départ à l'arrêt et marche confortable) :  (Secondes)

**Test de marche de 6 min** (Optionnel) :  m

**MRC modifié sur 12 groupes musculaires :**  
*Se reporter à droite pour la correspondance avec le MRC classique*

Fléchisseurs du cou (SCM)	0	
<b>Membres supérieures</b>	<b>D</b>	<b>G</b>
Abduction épaule (deltoïde)	4	2
Flexion avant bras (biceps)	5	4
Extension avant bras (triceps)	2	2
Extension poignet	4	4
Flexion doigts	1	3
Extension des doigts	4	4
<b>Membres inférieures</b>	<b>D</b>	<b>G</b>
Flexion hanche (psoas)	1	1
Extension jambe (quadriceps)	1	1
Flexion jambe (ischio-jambiers)	2	2
Dorsiflexion pied (jambier antérieur)	1	1
Flexion plantaire (jumeaux)	4	2
<b>Total :</b>	55	

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

FIGURE 43 – Formulaire de saisie de la rubrique « Bilan Neuromusculaire »

## A.6 Chronologie des développements

Depuis sa création, le projet poursuit une stratégie générale définie selon les trois phases de développement : (i) la réflexion et la conception, (ii) l'implantation et (iii) la dynamisation. Les actions effectuées chaque année de chacune de ces phases sont listées dans la table 8.

TABLE 8 – Chronologie des actions dans les phases de développement *Le tableau est divisé sur plusieurs pages.*

Année	Phase	Action
2008 et avant	i	Groupes de réflexion
	i	Définition des objectifs
	i	Pré-sélection des items
	i	Conception des outils adultes
	i	Aspect réglementaire
	i	Création du formulaire papier
	i	Développement de l'outil informatique
	i	Test des outils
2009	ii	Début de la collecte et saisie
	ii	Mise en place nationale pour les adultes
	ii	Diffusion du formulaire papier
	ii	Présentation de l'outil informatique
	ii	Formation à la collecte sur sites
	iii	Début du contrôle qualité sur centre
2010	i	Création d'un web-serveur, accès des centres à leurs données
	iii	Dynamisation du réseau et pérennisation de la collecte
	i	Développement de fonctionnalités sur mesures (synopsis, graphiques de suivi)
	iii	Communication nationale et internationale
	ii	Début du suivi longitudinal des patients
	iii	Premiers traitements statistiques
	iii	Évolution du questionnaire adulte
	i	Première étude adossée à l'observatoire
iii	Développement d'un e-CRF spécifique	

*Le tableau continue à la page suivante.*

*La suite du tableau de la page précédente.*

Année	Phase	Action
2011	i	Conception des outils enfants
	i	Création du formulaire papier
	i	Développement de l'outil informatique
	i	Aspect réglementaire
	i	Ajout du module de recherche de parenté pour aider à l'attribution du numéro de famille
2012	iii	Exploitations
	i	Développement d'outils contrôle qualité à la saisie
	i	Création de fonctionnalités dédiées à la recherche clinique
	i	Début des projets collaboratifs
	i	Développement du formulaire d'auto-enregistrement
	i	Réalisation de plaquettes d'information
2013	ii	Mise en place nationale pour les enfants
	ii	Diffusion du formulaire papier
	ii	Présentation de l'outil informatique
	i	Aspect réglementaire
	iii	Exploitations
	iii	Datamanagement
	i	Développement d'outils contrôle qualité sur requête (via traitement R)
	iii	Traitement des données et rédaction de la publication sur l'effet genre
	i	Ajustement de certains items : ajout du statut vital, des traitements et antécédents
	ii	Formation à la collecte sur sites
ii	Début de la saisie en ligne multiposte	
2014	iii	Dynamisation du réseau et pérennisation de la collecte
	i	Développement de nouvelles fonctionnalités, le compte rendu éditable
	i	Développement du module statistiques pour les neurologues
	iii	Intensification de la collecte des données pédiatriques

*Le tableau continue à la page suivante.*

*La suite du tableau de la page précédente.*

Année	Phase	Action
2015	iii	Exploitations
	i	Partenariat avec des groupes de réflexion européens et internationaux sur les maladies rares (EPIRARE, ERCD, TREAT-NMD, IRDIRC)
	i	Adossements à des projets de recherches
	i	Premier essai clinique européen
	iii	Traitement des données et rédaction de la publication sur la classification
2016	i	Développement du module statistiques pour les pédiatres
	iii	Diffusion des publications sur l'effet genre et la classification
2017	iii	Extension internationale
	i	Création d'un consortium international iDM-Scope
	i	Début de l'harmonisation avec les équipes canadiennes
2018	iii	Traitement des données et rédaction de la publication sur la population pédiatrique
	i	Traitement des données et rédaction de la publication sur le concept de DM-Scope
	i	Amélioration du back-office
2019	i	Migration des données vers un hébergeur de santé
	iii	Mise en place d'un portail grand public : le site internet
2020	iii	Diffusion de la publication sur la population pédiatrique et le concept de DM-Scope
	i	Fin de l'harmonisation avec les équipes canadiennes
	ii	Mise en place du même outil au Canada

## B Discussion

### B.1 Classification de la littérature

TABLE 9 – Catégorisation des publications scientifiques qui ont cité au moins une publication de DM-Scope *Le tableau est divisé sur plusieurs pages.*

Catégorie	Titre article	Réf.	Cite
Recherche fondamentale	Validation of plasma microRNAs as biomarkers for DM1	[171]	G
	DM : state of the art of new therapeutic developments for the CNS	[85]	C
	CpG methylation, a parent-of-origin effect for maternal-biased transmission of congenital DM	[21]	C
	Is MSH2 a major contributor to the trinucleotide repeat instability in DM1 ?	[214]	C
	Skeletal muscle and circulating microRNAs in DM1	[170]	G
	Downregulation of the glial GLT1 glutamate transporter and purkinje cell dysfunction in a mouse model of DM	[196]	G
	Binding of MBNL1 to CUG repeats slows 5'-to-3'RNA decay by XRN2 in a cell culture model of DM1	[228]	G
	Sarcolemmal excitability in the DM	[27]	G
	Repeat expansion diseases	[168]	C
	Unusual association of a unique CAG interruption in 5' of DM1 CTG repeats with intergenerational contractions and low somatic mosaicism	[210]	C
	Nuclear Envelope Transmembrane Proteins in DM1	[106]	C
	High-throughput analysis of the RNA-induced silencing complex in DM1 patients identifies the dysregulation of miR-29c and its target ASB2	[37]	C
	Abnormalities in skeletal muscle myogenesis, growth, and regeneration in DM	[12]	C
	Repeat interruptions modify age at onset in DM1 by stabilizing DMPK expansions in somatic cells	[174]	C
	Molecular genetics of congenital DM	[139]	GCP
	Dysregulation of circular RNAs in DM1	[217]	C
CRISPR/Cas Applications in DM : Expanding Opportunities	[178]	C	

*Le tableau continue à la page suivante.*

*La suite du tableau de la page précédente.*

Catégorie	Titre article	Réf.	Cite
	Repeat Repeat. (CTG) <sub>n</sub> expansion and myogenesis in DM1	[11]	C
	DM1 Phenotype Variability and Triplet Repeat Instability : Challenges in the Development of New Therapies	[211]	GC
Étude du cerveau et de la cognition	Cognitive decline over time in adults with DM1 : a 9-year longitudinal study	[81]	G
	Clusters of cognitive impairment among different phenotypes of DM1 and DM2	[173]	G
	Cognitive impairment and quality of life in patients with DM1	[75]	G
	Outcome measures for central nervous system evaluation in DM1 may be confounded by deficits in motor function or insight	[90]	GC
Étude du cerveau et de la cognition	Childhood-onset form of DM1 and autism spectrum disorder : Is there comorbidity ?	[13]	C
	Neuropsychological and psychological functioning aspects in DM1 patients in Italy	[36]	C
	Rare Dementias	[68]	C
	Social cognition in DM1 : Specific or secondary impairment ?	[133]	C
	Clinical examination of dyslexia and level of education in DM1 patients	[199]	GC
	Structural white matter networks in DM1	[212]	C
	Advances in imaging of brain abnormalities in neuromuscular disease	[14]	C
	Characterization of iron accumulation in deep grey matter in DM	[18]	C
	Cognitive function and its relationship with brain structure in DM1	[138]	C
Étude des troubles neuromusculaire	Adaptations du muscle squelettique induites par l'entraînement physique en résistance, aigu et chronique, chez les patients atteints de DM1	[190]	G

*Le tableau continue à la page suivante.*

*La suite du tableau de la page précédente.*

Catégorie	Titre article	Réf.	Cite
Étude des troubles neu-	Exploring outcome measures for adults with myotonic DM1	[117]	G
	DM1 - Factors of importance for muscle loss, and consequences of decreased muscle power	[3]	G
	DM1 - muscular strength and functional limitations. A retrospective cohort study	[146]	G
	A 9-year follow-up study of the natural progression of upper limb performance in DM1 : a similar decline for phenotypes but not for gender	[182]	G
	A 9-year follow-up study of quantitative muscle strength changes in DM1	[79]	G
	Gait among patients with DM1 : a three-dimensional motion analysis study	[209]	G
	Falls and resulting fractures in DM : results from a multinational retrospective survey	[116]	G
	Responsiveness of performance-based outcome measures for mobility, balance, muscle strength and manual dexterity in adults with DM1	[125]	C
	Relationships between lower limb muscle strength impairments and physical limitations in DM1	[175]	C
	DM1 and pseudo-obstruction in a child with smooth-muscle alpha-actin deficiency and eosinophilic myenteric plexitis	[169]	C
	Intra-Rater Reliability and Concurrent Validity of Quantified Muscle Testing for Maximal Knee Extensors Strength in Men with DM1	[191]	C
	Analysis of the functional capacity outcome measures for DM	[118]	CP
	What is known about the effects of exercise or training to reduce skeletal muscle impairments of DM1 patients ? A scoping review	[193]	C
Scapular dyskinesia in DM1 : clinical characteristics and genetic investigations	[218]	C	

*Le tableau continue à la page suivante.*

*La suite du tableau de la page précédente.*

Catégorie	Titre article	Réf.	Cite
romusculaire	Daily activity performance in congenital and childhood forms of DM1 : a population-based study	[60]	P
	Strength-training effectively alleviates skeletal muscle impairments in DM1	[192]	C
Description du phéno-type	DM : Etiology, clinical features, and diagnosis	[47]	P
	Unravelling the DM1 clinical spectrum : A systematic registry-based study with implications for disease classification	[149]	G
	The UK DM Patient Registry : facilitating and accelerating clinical research	[224]	G
	Characterization of Individuals with DM from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network (MD STARnet) Pilot in the US	[104]	G
	The clinical and diagnostic features of DM2	[157]	G
	Dystrophic and non-dystrophic myotonia	[159]	C
	Core clinical phenotypes in DM	[220]	C
	The DM-Scope registry : a rare disease innovative framework bridging the gap between research and medical care	[50]	GCP
	A large multicenter study of pediatric DM1 for evidence-based management	[135]	GC
	Disease burden of DM1	[137]	G
Pistes thérapeutiques	Clinical and genetic characteristics of childhood-onset DM	[200]	CP
	DM1 : clinical manifestations in children and adolescents	[107]	C
	DM : targeting therapies for multisystem disease	[148]	C
	Affinity capillary electrophoresis for identification of active drug candidates in DM1	[160]	C
	Improved mobility with metformin in DM1 patients : a randomized controlled trial	[22]	C
Pistes thérapeutiques	New pharmacotherapies for genetic neuromuscular disorders : opportunities and challenges	[184]	C
	Genetic neuromuscular disorders : living the era of a therapeutic revolution	[216]	C

*Le tableau continue à la page suivante.*

*La suite du tableau de la page précédente.*

Catégorie	Titre article	Réf.	Cite
	Methylphenidate attenuates the cognitive and mood alterations observed in Mbnl2 knockout mice and reduces microglia overexpression	[180]	G
	Sugammadex is changing the paradigm in neuromuscular blockade in DM patients	[203]	P
Analyse de la QoL ou des PRO	French translation and cross-cultural adaptation of the MDHI	[80]	C
	Relationship between competence and evaluation of every day activities, comfort and quality of life in DM1 patients	[39]	G
	Evaluation of the quality of life in the course of age in DM2	[195]	G
	Évaluation rétrospective du handicap et description des atteintes cliniques de patients atteints de DM1	[26]	G
Analyse de la QoL ou des PRO	Validation of The Individualized Neuromuscular Quality of Life in Japanese patients with DM	[74]	G
	Activities of daily living in DM1	[136]	G
	Patient-reported study of the impact of pediatric-onset DM	[114]	C
	Understanding factors hampering activities of daily living performance in childhood-onset DM phenotypes	[77]	C
	Health-related quality of life and its correlates in DM1 Japanese patients	[59]	C
	Progressive Decline in Daily and Social Activities : A 9-year Longitudinal Study of Participation in DM1	[183]	GC
Relation phénotype-génotype	DM : disease repeat range, penetrance, age of onset, and relationship between repeat size and phenotypes	[226]	GC
	Déterminants génétiques et épigénétiques de la variabilité phénotypique de la DM1	[143]	C
	Relationships between grip strength, myotonia, and CTG expansion in DM1	[109]	G
	Genetic determinants of disease severity in the DM1 OP-TIMISTIC cohort	[44]	G
	DMPK gene DNA methylation levels are associated with muscular and respiratory profiles in DM1	[144]	C

*Le tableau continue à la page suivante.*

*La suite du tableau de la page précédente.*

Catégorie	Titre article	Réf.	Cite
	Genotype-phenotype correlations in DM1 pediatric patients	[127]	C
	A DM1 family with interruptions associated with atypical symptoms and late onset but not with a milder phenotype	[20]	C
Étude cardio-respiratoire	Mise au point dans la prise en charge respiratoire des maladies neuromusculaires chroniques	[177]	G
	A 34-year longitudinal study on long-term cardiac outcomes in DM1 patients with normal ECG at baseline at an Italian clinical centre	[35]	G
	Disruption of sleep-wake continuum in DM1 : beyond conventional sleep staging	[28]	C
	Cardiac phenotypes in hereditary muscle disorders	[15]	C
	Hereditary muscle diseases and the Heart : the cardiologist's perspective	[82]	C
	Prevalence and predictor factors of respiratory impairment in a large cohort of DM1 patients : A retrospective, cross sectional study	[189]	G
Mise en évidence des facteurs de risque	Assessing the influence of age and gender on the phenotype of DM2	[158]	G
	Pigmentation phenotype, photosensitivity and skin neoplasms in patients with DM	[76]	G
	Cancer risk in DM1 : evidence of a role for disease severity	[9]	C
	Neoplasms and Factors Associated with Their Development in Patients Diagnosed with DM1	[6]	GC
	Benign tumors in DM1 target disease-related cancer sites	[8]	G
	Diabetes, metformin and cancer risk in DM1	[7]	G
	Hormonal and metabolic gender differences in a cohort of DM1 subjects : a retrospective, case-control study	[198]	G
Mise en évidence des facteurs de risque	Gender difference in clinical conditions among DM hospitalized adults	[166]	G
	Hormonal and metabolic gender differences in a cohort of DM1 subjects : a retrospective, case-control study	[198]	C
Aide au	The diagnosis of dementias : a practical tool not to miss rare causes	[67]	C

*Le tableau continue à la page suivante.*

La suite du tableau de la page précédente.

Catégorie	Titre article	Réf.	Cite
diagnostique	Ocular ptosis : differential diagnosis and treatment	[53]	C
	DM1 and DM2 : 15 years of experience in DNA diagnostics at the Federal State Budget Scientific Institution of the Siberian Scientific Center of the FANO of Russia	[227]	G
	Clinical guide for the diagnosis and follow-up of DM1	[87]	G
Étude de l'atteinte endocrinienne /digestive	High frequency of gastrointestinal manifestations in DM1 and DM2	[103]	G
	Dysphagia in DM	[163]	G
	Body composition analysis in patients with DM1 and DM2	[172]	G
	DM1 complicated by colonic obstruction due to a bezoar	[52]	G
	Systematic thyroid screening in DM : link between thyroid volume and insulin resistance	[92]	GC
	Oropharyngeal dysphagia in early stages of DM1	[71]	C
Autres études	Nutritional practices in pediatric patients with neuromuscular disorders	[38]	P
	What the internist should know about hereditary muscle channelopathies	[25]	C
	222nd ENMC International Workshop : DM, developing a European consortium for care and therapy	[223]	G
	Prevalence of DM in patients with muscular disorders in Tehran, Iran	[202]	G
	Caregiver Burden and Related Factors Among Caregivers of Patients with DM1	[132]	C
Ophthalmic findings in children with DM1	[32]	P	

Réf. : Référence de l'article ;

G : Article sur l'effet Genre ;

C : Article sur la Classification clinique ;

P : Article sur la population DM Pédiatrique ; PROM « *Patient-Reported Outcome Measures* » - Mesure des résultats de santé perçus par le patient ;

QoL : « *Quality of Life* » - Qualité de vie.

# Bibliographie

- [1] Registries for evaluating patient outcomes : A user's guide second edition.
- [2] French national plan on rare diseases. *Orphanet*, 2006.
- [3] Myotonic dystrophy type 1 - factors of importance for muscle loss, and consequences of decreased muscle power. 2017.
- [4] Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques. *Orphanet*, 2019.
- [5] O. O. Aalen. Effects of frailty in survival analysis. *Statistical Methods in Medical Research*, 3(3) :227–243, 1994.
- [6] R. Alsaggaf. *Neoplasms and Factors Associated with Their Development in Patients Diagnosed with Myotonic Dystrophy Type I*. PhD thesis, 2018.
- [7] R. Alsaggaf, R. M. Pfeiffer, Y. Wang, D. M. M. St. George, M. Zhan, K. R. Wagner, S. Amr, M. H. Greene, and S. M. Gadalla. Diabetes, metformin and cancer risk in myotonic dystrophy type i. *International journal of cancer*, 2019.
- [8] R. Alsaggaf, D. M. M. St. George, M. Zhan, R. M. Pfeiffer, Y. Wang, L. A. Anderson, Z. Liu, J. Koshiol, A. J. Bauer, K. R. Wagner, et al. Benign tumors in myotonic dystrophy type i target disease-related cancer sites. *Annals of clinical and translational neurology*, 6(8) :1510–1518, 2019.
- [9] R. Alsaggaf, D. M. M. St. George, M. Zhan, R. M. Pfeiffer, Y. Wang, K. R. Wagner, M. H. Greene, S. Amr, and S. M. Gadalla. Cancer risk in myotonic dystrophy type i : evidence of a role for disease severity. *JNCI cancer spectrum*, 2(4) :pky052, 2018.
- [10] P. K. Andersen, J. P. Klein, and M.-J. Zhang. Testing for centre effects in multi-centre survival studies : a monte carlo comparison of fixed and random effects tests. *Statistics in medicine*, 18(12) :1489–1500, 1999.
- [11] L. Andre. *Repeat Repeat.(CTG) n expansion and myogenesis in DM1*. PhD thesis, [Sl : sn], 2020.
- [12] L. M. André, C. R. M. Ausems, D. G. Wansink, and B. Wieringa. Abnormalities in skeletal muscle myogenesis, growth, and regeneration in myotonic dystrophy. *Frontiers in neurology*, 9 :368, 2018.
- [13] N. Angeard, E. Huerta, A. Jacquette, D. Cohen, J. Xavier, M. Gargiulo, L. Servais, B. Eymard, and D. Héron. Childhood-onset form of myotonic dystrophy type 1 and autism spectrum disorder : Is there comorbidity? *Neuromuscular Disorders*, 28(3) :216–221, 2018.
- [14] C. Angelini and E. Pinzan. Advances in imaging of brain abnormalities in neuromuscular disease. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 12 :1756286419845567, 2019.
- [15] E. Arbustini, A. Di Toro, L. Giuliani, V. Favalli, N. Narula, and M. Grasso. Cardiac phenotypes in hereditary muscle disorders. *J Am Coll Cardiol*, 72 :2485–2506, 2018.
- [16] T. Ashizawa, P. Dunne, P. Ward, W. Seltzer, and C. S. Richards. Effects of the sex of myotonic dystrophy patients on the unstable triplet repeat in their affected offspring. *Neurology*, 44(1) :120–120, 1994.
- [17] C. Aslanidis, G. Jansen, C. Amemiya, G. Shutler, M. Mahadevan, C. Tsilfidis, C. Chen, J. Alleman, N. G. Wormskamp, M. Vooijs, et al. Cloning of the essential myotonic dystrophy region and mapping of the putative defect. *Nature*, 355(6360) :548–551, 1992.
- [18] S. Ates, A. Deistung, R. Schneider, C. Prehn, C. Lukas, J. R. Reichenbach, C. Schneider-Gold, and B. Bellenberg. Characterization of iron accumulation in deep grey matter in myotonic dystrophy

- type 1 and 2 using quantitative susceptibility mapping and  $r2^*$  relaxometry : a magnetic resonance imaging study at 3 tesla. *Frontiers in Neurology*, 10 :1320, 2019.
- [19] V. Audigier, F. Husson, and J. Josse. A principal component method to impute missing values for mixed data. *Advances in Data Analysis and Classification*, 10(1) :5–26, 2016.
- [20] A. Ballester-Lopez, E. Koehorst, M. Almendrote, A. Martínez-Piñeiro, G. Lucente, I. Linares-Pardo, J. Núñez-Manchón, N. Guanyabens, A. Cano, A. Lucia, et al. A dm1 family with interruptions associated with atypical symptoms and late onset but not with a milder phenotype. *Human mutation*, 41(2) :420–431, 2020.
- [21] L. Barbé, S. Lanni, A. López-Castel, S. Franck, C. Spits, K. Keymolen, S. Seneca, S. Tomé, I. Miron, J. Letourneau, et al. CpG methylation, a parent-of-origin effect for maternal-biased transmission of congenital myotonic dystrophy. *The American Journal of Human Genetics*, 100(3) :488–505, 2017.
- [22] G. Bassez, E. Audureau, J.-Y. Hogrel, R. Arrouasse, S. Baghdoyan, H. Bhugalloo, M.-L. Gourlay-Chu, P. Le Corvoisier, and M. Peschanski. Improved mobility with metformin in patients with myotonic dystrophy type 1 : a randomized controlled trial. *Brain*, 141(10) :2855–2865, 08 2018.
- [23] R. Bégin, M. A. Bureau, L. Lupien, J.-P. Bernier, and B. Lemieux. Pathogenesis of respiratory insufficiency in myotonic dystrophy : the mechanical factors. *American Review of Respiratory Disease*, 125(3) :312–318, 1982.
- [24] R. Bender, T. Augustin, and M. Blettner. Generating survival times to simulate cox proportional hazards models. *Statistics in medicine*, 24(11) :1713–1723, 2005.
- [25] V. Bissay and S. C. Van Malderen. What the internist should know about hereditary muscle channelopathies. *Acta Clinica Belgica*, 73(1) :1–6, 2018.
- [26] A. Bojarski. *Evaluation rétrospective du handicap et description des atteintes cliniques de patients atteints de dystrophie myotonique de type 1*. PhD thesis, Université de Lorraine, 2018.
- [27] R. Boland-Freitas, J. Lee, J. Howells, C. Liang, A. Corbett, G. Nicholson, and K. Ng. Sarcolemmal excitability in the myotonic dystrophies. *Muscle & nerve*, 57(4) :595–602, 2018.
- [28] E. Bonanni, L. Carnicelli, D. Crapanzano, M. Maestri, C. Simoncini, S. Baldanzi, M. Falorni, S. Garbarino, M. Mancuso, U. Bonuccelli, et al. Disruption of sleep-wake continuum in myotonic dystrophy type 1 : beyond conventional sleep staging. *Neuromuscular Disorders*, 28(5) :414–421, 2018.
- [29] G. Bosco, S. Diamanti, G. Meola, N. Angeard, G. Bassez, A. B. Ekström, M. Bozzali, R. Cardani, G. Dent, B. Eymard, et al. Workshop report : consensus on biomarkers of cerebral involvement in myotonic dystrophy, 2-3 december 2014, milan, italy. *Neuromuscular Disorders*, 25(10) :813–823, 2015.
- [30] P. Bousquet, I. Dreyfus, J. Daures, and P. Demoly. Health monitoring, drug monitoring, vigilance and registers. *REVUE FRANCAISE D ALLERGOLOGIE ET D IMMUNOLOGIE CLINIQUE*, 44(8) :659–663, 2004.
- [31] N. E. Breslow. Contribution to discussion of paper by dr cox. *J. Roy. Statist. Soc., Ser. B*, 34 :216–217, 1972.
- [32] T. N. Brignol and D. Bremond-Gignac. Ophthalmic findings in children with myotonic dystrophy type 1. 2019.
- [33] J. D. Brook, M. E. McCurrach, H. G. Harley, A. J. Buckler, D. Church, H. Aburatani, K. Hunter, V. P. Stanton, J.-P. Thirion, T. Hudson, 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*, 68(4) :799–808, 1992.

- [34] H. Brunner, H. Brüggewirth, W. Nillesen, G. Jansen, B. Hamel, R. Hoppe, C. de Die, C. Höweler, B. Van Oost, B. Wieringa, et al. Influence of sex of the transmitting parent as well as of parental allele site on the ctg expansion in myotonic dystrophy (dm). *American journal of human genetics*, 53(5) :1016, 1993.
- [35] E. Bucci, M. Testa, L. Licchelli, A. Frattari, N. A. El Halabieh, E. Gabriele, G. Pignatelli, T. De Santis, L. Fionda, F. Vanoli, et al. A 34-year longitudinal study on long-term cardiac outcomes in dm1 patients with normal ecg at baseline at an italian clinical centre. *Journal of neurology*, 265(4) :885–895, 2018.
- [36] E. Callus, E. G. Bertoldo, M. Beretta, S. Boveri, R. Cardani, B. Fossati, E. Brignonzi, and G. Meola. Neuropsychological and psychological functioning aspects in myotonic dystrophy type 1 patients in italy. *Frontiers in neurology*, 9 :751, 2018.
- [37] M. Cappella, A. Perfetti, B. Cardinali, J. M. Garcia-Manteiga, M. Carrara, C. Provenzano, P. Fuschì, R. Cardani, L. V. Renna, G. Meola, et al. High-throughput analysis of the rna-induced silencing complex in myotonic dystrophy type 1 patients identifies the dysregulation of mir-29c and its target asb2. *Cell death & disease*, 9(7) :1–11, 2018.
- [38] E. Chou, R. Lindeback, H. Sampaio, and M. A. Farrar. Nutritional practices in pediatric patients with neuromuscular disorders. *Nutrition Reviews*, 2020.
- [39] L. Claesson, I. O. Hammar, and C. Lindberg. *Relationship between competence and evaluation of everyday activities, comfort and quality of life in people with Myotonic Dystrophy type 1*. PhD thesis, 2016.
- [40] A. Cobo, M. Baiget, A. L. De Munain, J. Poza, J. Emparanza, and K. Johnson. Sex-related difference in intergenerational expansion of myotonic dystrophy gene. *The Lancet*, 341(8853) :1159–1160, 1993.
- [41] G. Coccagna, M. Mantovani, C. Parchi, F. Mironi, and E. Lugaresi. Alveolar hypoventilation and hyperosmia in myotonic dystrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 38(10) :977–984, 1975.
- [42] D. Commenges and V. Rondeau. Modélisation de la fragilité en survie. *Journal de la société française de statistique*, 143(1-2) :103–119, 2002.
- [43] D. R. Cox. Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 34(2) :187–220, 1972.
- [44] S. A. Cumming, C. Jimenez-Moreno, K. Okkersen, S. Wenninger, F. Daidj, F. Hogarth, R. Littleford, G. Gorman, G. Bassez, B. Schoser, et al. Genetic determinants of disease severity in the myotonic dystrophy type 1 optimistic cohort. *Neurology*, 93(10) :e995–e1009, 2019.
- [45] C. Daniel, J.-P. Jais, N. F. El, and P. Landais. Electronic health records and biomedical research. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*, 38(10) :1468–1475, 2009.
- [46] L. Daniel and C. Worthingham. Muscle testing, techniques of manual examination, 1980.
- [47] B. T. Darras and D. Chad. Myotonic dystrophy : Etiology, clinical features, and diagnosis. *Shefner JM, Nordli DR (Section Eds) and Dashe JF (Deputy Ed), Uptodate (acceso el 25 de Marzo de 2017)*, 2014.
- [48] J. Day, K. Ricker, J. Jacobsen, L. Rasmussen, K. Dick, W. Kress, C. Schneider, M. Koch, G. J. Beilman, A. R. Harrison, et al. Myotonic dystrophy type 2 : molecular, diagnostic and clinical spectrum. *Neurology*, 60(4) :657–664, 2003.
- [49] J. W. Day, K. Ricker, J. F. Jacobsen, L. J. Rasmussen, K. A. Dick, W. Kress, C. Schneider, M. C. Koch, G. J. Beilman, A. R. Harrison, J. C. Dalton, and L. P. Ranum. Myotonic dystrophy type 2. *Neurology*, 60(4) :657–664, 2003.

- [50] M. De Antonio, C. Dogan, F. Daidj, B. Eymard, J. Puymirat, J. Mathieu, C. Gagnon, S. Katsahian, Filmemus Myotonic Dystrophy Study Group, D. Hamroun, and G. Bassez. The dm-scope registry : a rare disease innovative framework bridging the gap between research and medical care. *Orphanet journal of rare diseases*, 14(1) :122–122, June 2019.
- [51] C. E. de Die-Smulders, C. J. Höweler, C. Thijs, J. F. Mirandolle, H. B. Anten, H. J. Smeets, K. E. Chandler, and J. P. Geraedts. Age and causes of death in adult-onset myotonic dystrophy. *Brain*, 121(8) :1557–1563, Aug. 1998.
- [52] A. De Souza, S. Gupta, et al. Myotonic dystrophy type 1 complicated by colonic obstruction due to a bezoar. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 22(4) :520, 2019.
- [53] J. Díaz-Manera, S. Luna, and C. Roig. Ocular ptosis : differential diagnosis and treatment. *Current opinion in neurology*, 31(5) :618–627, 2018.
- [54] C. Dogan, M. De Antonio, D. Hamroun, H. Varet, M. Fabbro, F. Rougier, K. Amarof, M.-C. Arne Bes, A.-L. Bedat-Millet, A. Behin, R. Bellance, F. Bouhour, C. Boutte, F. Boyer, E. Campana-Salort, F. Chapon, P. Cintas, C. Desnuelle, R. Deschamps, V. Drouin-Garraud, X. Ferrer, H. Gervais-Bernard, K. Ghorab, P. Laforet, A. Magot, L. Magy, D. Menard, M.-C. Minot, A. Nadaj-Pakleza, S. Pellioux, Y. Pereon, M. Preudhomme, J. Pouget, S. Sacconi, G. Sole, T. Stojkovich, V. Tiffreau, A. Urtizberea, C. Vial, F. Zagnoli, G. Caranhac, C. Bourlier, G. Riviere, A. Geille, R. K. Gherardi, B. Eymard, J. Puymirat, S. Katsahian, and G. Bassez. Gender as a modifying factor influencing myotonic dystrophy type 1 phenotype severity and mortality : A nationwide multiple databases cross-sectional observational study. *PLOS ONE*, 11(2) :1–12, 02 2016.
- [55] D. L. Donoho and I. M. Johnstone. Adapting to unknown smoothness via wavelet shrinkage. *Journal of the american statistical association*, 90(432) :1200–1224, 1995.
- [56] L. Duchateau and P. Janssen. *The frailty model*. Springer Science & Business Media, 2007.
- [57] B. Efron, T. Hastie, I. Johnstone, R. Tibshirani, et al. Least angle regression. *The Annals of statistics*, 32(2) :407–499, 2004.
- [58] M. Emms and S. Luz. *Machine learning for natural language processing*. 2007.
- [59] M. Endo, K. Odaira, R. Ono, G. Kurauchi, A. Koseki, M. Goto, Y. Sato, S. Kon, N. Watanabe, N. Sugawara, et al. Health-related quality of life and its correlates in japanese patients with myotonic dystrophy type 1. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 15 :219, 2019.
- [60] B.-M. Eriksson, A.-B. Ekström, and M. Peny-Dahlstrand. Daily activity performance in congenital and childhood forms of myotonic dystrophy type 1 : a population-based study. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2019.
- [61] B. Escofier. Traitement simultané de variables qualitatives et quantitatives en analyse factorielle. *Cahiers de l'Analyse des Données*, 4(2) :137–146, 1979.
- [62] eurorDis policy fact sheet. Rare disease patient registries. 2013.
- [63] J. Fan and R. Li. Variable selection via nonconcave penalized likelihood and its oracle properties. *Journal of the American statistical Association*, 96(456) :1348–1360, 2001.
- [64] F. FEBRES, H. SCAGLIA, R. LISKER, J. ESPINOSA, T. MORATO, M. SHKUROVICH, and G. PÉREZ-PALACIOS. Hypothalamic-pituitary-gonad function in patients with myotonic dystrophy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 41(5) :833–840, 1975.
- [65] I. Feinerer, K. Hornik, and D. Meyer. Text mining infrastructure in r. *Journal of Statistical Software*, 25(5) :1–54, March 2008.
- [66] I. Fellows. *wordcloud : Word Clouds*, 2018. R package version 2.6.

- [67] C. Ferrari, B. Nacmias, and S. Sorbi. The diagnosis of dementias : a practical tool not to miss rare causes. *Neurological Sciences*, 39(4) :615–627, 2018.
- [68] C. Ferrari, B. Nacmias, and S. Sorbi. Rare dementias. In *Neurodegenerative Diseases*, pages 313–336. Springer, 2018.
- [69] J. P. Fine and R. J. Gray. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *Journal of the American statistical association*, 94(446) :496–509, 1999.
- [70] P. V. Fragola, M. Luzi, L. Calò, G. Antonini, M. Borzi, D. Frongillo, and D. Cannata. Cardiac involvement in myotonic dystrophy. *American Journal of Cardiology*, 74(10) :1070–1072, 1994.
- [71] A. A. Franco-Guerrero, L. C. Márquez-Quiroz, V. M. Valadéz-Jiménez, H. Cortés, N. M. Murillo-Melo, B. Muñoz, B. Cisneros, and J. J. Magaña. Oropharyngeal dysphagia in early stages of myotonic dystrophy type 1. *Muscle & nerve*, 60(1) :90–95, 2019.
- [72] J. Friedman, T. Hastie, H. Höfling, R. Tibshirani, et al. Pathwise coordinate optimization. *The Annals of Applied Statistics*, 1(2) :302–332, 2007.
- [73] Y. Fu, A. Pizzuti, R. Fenwick, J. King, S. Rajnarayan, P. Dunne, J. Dubel, G. Nasser, T. Ashizawa, P. De Jong, et al. An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy. *Science*, 255(5049) :1256–1258, 1992.
- [74] H. Fujino, T. Saito, M. P. Takahashi, H. Takada, T. Nakayama, K. Ogata, M. R. Rose, O. Imura, and T. Matsumura. Validation of the individualized neuromuscular quality of life in japanese patients with myotonic dystrophy. *Muscle & nerve*, 58(1) :56–63, 2018.
- [75] H. Fujino, H. Shingaki, S. Suwazono, Y. Ueda, C. Wada, T. Nakayama, M. P. Takahashi, O. Imura, and T. Matsumura. Cognitive impairment and quality of life in patients with myotonic dystrophy type 1. *Muscle & nerve*, 57(5) :742–748, 2018.
- [76] S. M. Gadalla, J. E. Hilbert, W. B. Martens, S. Givens, R. T. Moxley III, and M. H. Greene. Pigmentation phenotype, photosensitivity and skin neoplasms in patients with myotonic dystrophy. *European journal of neurology*, 24(5) :713–718, 2017.
- [77] C. Gagnon and B. Gallais. Understanding factors hampering activities of daily living performance in childhood-onset myotonic dystrophy phenotypes. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2019.
- [78] C. Gagnon, C. Heatwole, L. J. Hébert, J.-Y. Hogrel, L. Laberge, M. Leone, G. Meola, L. Richer, V. Sansone, and M. Kierkegaard. Report of the third outcome measures in myotonic dystrophy type 1 (ommyd-3) international workshop paris, france, june 8, 2015. *Journal of neuromuscular diseases*, 5(4) :523–537, 2018.
- [79] C. Gagnon, É. Petitclerc, M. Kierkegaard, J. Mathieu, É. Duchesne, and L. J. Hébert. A 9-year follow-up study of quantitative muscle strength changes in myotonic dystrophy type 1. *Journal of neurology*, 265(7) :1698–1705, 2018.
- [80] C. Gagnon, M. Tremblay, I. Côté, and C. Heatwole. French translation and cross-cultural adaptation of the myotonic dystrophy health index. *Muscle & nerve*, 57(4) :686–689, 2018.
- [81] B. Gallais, C. Gagnon, J. Mathieu, and L. Richer. Cognitive decline over time in adults with myotonic dystrophy type 1 : a 9-year longitudinal study. *Neuromuscular Disorders*, 27(1) :61–72, 2017.
- [82] L. Giuliani, A. Di Toro, M. Urtis, A. Smirnova, M. Concardi, V. Favalli, A. Serio, M. Grasso, and E. Arbustini. Hereditary muscle diseases and the heart : the cardiologist’s perspective.
- [83] J. J. Goeman. L1 penalized estimation in the cox proportional hazards model. *Biometrical journal*, 52(1) :70–84, 2010.

- [84] A. D. Gordon. A review of hierarchical classification. *Journal of the Royal Statistical Society : Series A (General)*, 150(2) :119–137, 1987.
- [85] G. Gourdon and G. Meola. Myotonic dystrophies : state of the art of new therapeutic developments for the cns. *Frontiers in cellular neuroscience*, 11 :101, 2017.
- [86] J. Gui and H. Li. Penalized cox regression analysis in the high-dimensional and low-sample size settings, with applications to microarray gene expression data. *Bioinformatics*, 21(13) :3001–3008, 2005.
- [87] G. G. Gutiérrez, J. Díaz-Manera, M. Almendrote, S. Azriel, J. E. Bárcena, P. C. García, A. C. Salas, C. C. Rodríguez, A. M. Cobo, P. D. Guardiola, et al. Clinical guide for the diagnosis and follow-up of myotonic dystrophy type 1, md1 or steinert’s disease. *Medicina Clínica (English Edition)*, 153(2) :82–e1, 2019.
- [88] I. D. Ha, M. Lee, S. Oh, J.-H. Jeong, R. Sylvester, and Y. Lee. Variable selection in subdistribution hazard frailty models with competing risks data. *Statistics in medicine*, 33(26) :4590–4604, 2014.
- [89] I. D. Ha, M. Noh, and Y. Lee. Bias reduction of likelihood estimators in semiparametric frailty models. *Scandinavian Journal of Statistics*, 37(2) :307–320, 2010.
- [90] M. J. Hamilton, J. McLean, S. Cumming, B. Ballantyne, J. McGhie, R. Jampana, C. Longman, J. J. Evans, D. G. Monckton, and M. E. Farrugia. Outcome measures for central nervous system evaluation in myotonic dystrophy type 1 may be confounded by deficits in motor function or insight. *Frontiers in neurology*, 9 :780, 2018.
- [91] E. Hammarén, G. Kjellby-Wendt, and C. Lindberg. Muscle force, balance and falls in muscular impaired individuals with myotonic dystrophy type 1 : a five-year prospective cohort study. *Neuromuscular Disorders*, 25(2) :141–148, 2015.
- [92] A. B. Hamou, S. Espiard, C. Do Cao, M. Ladsous, C. Loyer, A. Moerman, S. Boury, M. Kyheng, C.-M. Dhaenens, V. Tiffreau, et al. Systematic thyroid screening in myotonic dystrophy : link between thyroid volume and insulin resistance. *Orphanet journal of rare diseases*, 14(1) :42, 2019.
- [93] H. G. Harley, S. Rundle, J. MacMillan, J. Myring, J. Brook, S. Crow, W. Reardon, I. Fenton, D. Shaw, and P. Harper. Size of the unstable ctg repeat sequence in relation to phenotype and parental transmission in myotonic dystrophy. *American journal of human genetics*, 52(6) :1164, 1993.
- [94] P. Harper. Endocrine abnormalities in myotonic dystrophy. *Myotonic dystrophy*, 9 :115–138, 1979.
- [95] P. Harper. Endocrine and other systemic abnormalities in myotonic dystrophy. *Myotonic Dystrophy*, 2001.
- [96] P. Harper. *Myotonic Dystrophy, 3rd Edition-Major Problems in Neurology*. Medicine, 2001.
- [97] P. Harper. *Myotonic dystrophy, Third ed. W.B. Saunders, London, Philadelphia*. 2001.
- [98] P. S. Harper. Congenital myotonic dystrophy in britain. i. clinical aspects. *Archives of disease in childhood*, 50(7) :505–513, 1975.
- [99] T. J. Hastie and R. J. Tibshirani. Generalized additive models, volume 43 of monographs on statistics and applied probability, 1990.
- [100] W. He and J. F. Lawless. Flexible maximum likelihood for bivariate proportional hazards models. *Biometrics*, 59 :837–848, 2003.
- [101] S. Heidari, T. F. Babor, P. C. De, S. Tort, and M. Curno. Sex and gender equity in research : rationale for the sager guidelines and recommended use. *Gaceta sanitaria*, 33(2) :203–210, 2019.

- [102] L. Heskamp, M. van Nimwegen, M. J. Ploegmakers, G. Bassez, J.-F. Deux, S. A. Cumming, D. G. Monckton, B. G. van Engelen, and A. Heerschap. Lower extremity muscle pathology in myotonic dystrophy type 1 assessed by quantitative mri. *Neurology*, 92(24) :e2803–e2814, 2019.
- [103] J. E. Hilbert, R. J. Barohn, P. R. Clemens, E. A. Luebbe, W. B. Martens, M. P. McDermott, A. L. Parkhill, R. Tawil, C. A. Thornton, and R. T. Moxley. High frequency of gastrointestinal manifestations in myotonic dystrophy type 1 and type 2. *Neurology*, 89(13) :1348–1354, 2017.
- [104] B. Hill. Characterization of individuals with muscular dystrophy from the muscular dystrophy surveillance, tracking, and research network (md starnet) pilot in the united states. 2018.
- [105] D. Hilton-Jones. Myotonic dystrophy : major problems in neurology series, no 37 : By peter s harper (pp 436,£ 55.00). published by wb saunders, london, 2001. isbn 0 7020 2152 0, 2002.
- [106] S. Hintze, L. Knaier, S. Limmer, B. Schoser, and P. Meinke. Nuclear envelope transmembrane proteins in myotonic dystrophy type 1. *Frontiers in physiology*, 9 :1532, 2018.
- [107] G. Ho, K. A. Carey, M. Cardamone, and M. A. Farrar. Myotonic dystrophy type 1 : clinical manifestations in children and adolescents. *Archives of disease in childhood*, 104(1) :48–52, 2019.
- [108] A. Hoerl and R. Kennard. Ridge regression, in ‘encyclopedia of statistical sciences’, vol. 8, 1988.
- [109] J.-Y. Hogrel, G. Ollivier, I. Ledoux, L. J. Hébert, B. Eymard, J. Puymirat, and G. Bassez. Relationships between grip strength, myotonia, and ctg expansion in myotonic dystrophy type 1. *Annals of clinical and translational neurology*, 4(12) :921–925, 2017.
- [110] K. Hornik, C. Buchta, and A. Zeileis. Open-source machine learning : R meets Weka. *Computational Statistics*, 24(2) :225–232, 2009.
- [111] J. Horrigan, A. McMorn, M. Snape, N. Nikolenko, T. Gomes, and H. Lochmuller. D27 - AMO-02 (tideglusib) for the treatment of congenital and childhood onset myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscular Disorders*, 28 :S14, 2018.
- [112] P. Hougaard. Frailty models for survival data. *Lifetime data analysis*, 1(3) :255–273, 1995.
- [113] K. Hsiao, S. Chen, S. Li, S. Chiang, H. Lin, H. Pan, C. Huang, H. Kuo, S. Jou, C. Su, et al. Epidemiological and genetic studies of myotonic dystrophy type 1 in taiwan. *Neuroepidemiology*, 22(5) :283–289, 2003.
- [114] M. Hunter, A.-B. Ekstrom, C. Campbell, M. Hung, J. Bounsanga, K. Bates, H. R. Adams, E. Luebbe, R. T. Moxley III, C. Heatwole, et al. Patient-reported study of the impact of pediatric-onset myotonic dystrophy. *Muscle & nerve*, 60(4) :392–399, 2019.
- [115] Y. Jammes, J. Pouget, C. Grimaud, and G. Serratrice. Pulmonary function and electromyographic study of respiratory muscles in myotonic dystrophy. *Muscle & Nerve : Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 8(7) :586–594, 1985.
- [116] A. Jiménez-Moreno, J. Raaphorst, H. Babačić, L. Wood, B. van Engelen, H. Lochmueller, B. Schoser, and S. Wenninger. Falls and resulting fractures in myotonic dystrophy : results from a multinational retrospective survey. *Neuromuscular disorders*, 28(3) :229–235, 2018.
- [117] A. C. Jimenez Moreno. *Exploring outcome measures for adults with myotonic dystrophy type 1*. PhD thesis, Newcastle University, 2017.
- [118] A. C. Jimenez-Moreno, N. Nikolenko, M. Kierkegaard, A. P. Blain, J. Newman, C. Massey, D. Moat, J. Sodhi, A. Atalaia, G. S. Gorman, et al. Analysis of the functional capacity outcome measures for myotonic dystrophy. *Annals of clinical and translational neurology*, 6(8) :1487–1497, 2019.
- [119] J. Josse, F. Husson, et al. missmda : a package for handling missing values in multivariate data analysis. *Journal of Statistical Software*, 70(1) :1–31, 2016.

- [120] J. D. Kalbfleisch and R. L. Prentice. *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. 2 edition, 2002.
- [121] J. D. Kalbfleisch and R. L. Prentice. *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. John Wiley & Sons, 2nd edition, 2002.
- [122] E. L. Kaplan and P. Meier. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*, 53(282) :457, June 1958.
- [123] S. Katsahian and C. Boudreau. Estimating and testing for center effects in competing risks. *Statistics in medicine*, 30(13) :1608–1617, 2011.
- [124] H. O. Kendall, F. P. Kendall, and G. E. Wadsworth. Muscles, testing and function. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 52(1) :43, 1973.
- [125] M. Kierkegaard, E. Petitclerc, L. J. Hebert, J. Mathieu, and C. Gagnon. Responsiveness of performance-based outcome measures for mobility, balance, muscle strength and manual dexterity in adults with myotonic dystrophy type 1. *Journal of rehabilitation medicine*, 50(3) :269–277, 2018.
- [126] S. Kiliaridis, C. Mejersjö, and B. Thilander. Muscle function and craniofacial morphology : a clinical study in patients with myotonic dystrophy. *The European Journal of Orthodontics*, 11(2) :131–138, 1989.
- [127] H. J. Kim, J.-H. Na, and Y.-M. Lee. Genotype-phenotype correlations in pediatric patients with myotonic dystrophy type 1. *Korean journal of pediatrics*, 62(2) :55, 2019.
- [128] J. P. Klein and M. L. Moeschberger. *Survival Analysis : Techniques for Censored and Truncated Data*. 2003.
- [129] M. Koch, T. Grimm, H. Harley, and P. Harper. Genetic risks for children of women with myotonic dystrophy. *American journal of human genetics*, 48(6) :1084, 1991.
- [130] M. T. Koller, H. Raatz, E. W. Steyerberg, and M. Wolbers. Competing risks and the clinical community : irrelevance or ignorance? *Statistics in Medicine*, 31(11-12) :1089–1097, May 2012.
- [131] C. Krogias, B. Bellenberg, C. Prehn, R. Schneider, S. H. Meves, R. Gold, C. Lukas, and C. Schneider-Gold. Evaluation of cns involvement in myotonic dystrophy type 1 and type 2 by transcranial sonography. *Journal of neurology*, 262(2) :365–374, 2015.
- [132] G. Kurauchi, M. Endo, K. Odaira, R. Ono, A. Koseki, M. Goto, Y. Sato, S. Kon, N. Watanabe, N. Sugawara, et al. Caregiver burden and related factors among caregivers of patients with myotonic dystrophy type 1. *Journal of neuromuscular diseases*, (Preprint) :1–10, 2019.
- [133] G. Labayru, I. Arenzana, J. Aliri, M. Zulaica, A. L. de Munain, et al. Social cognition in myotonic dystrophy type 1 : Specific or secondary impairment? *PloS one*, 13(9), 2018.
- [134] B. J. Lacote M, Chevalier AM and S. P. Clinical evaluation of muscle function. *Edinburgh, London, Melbourn and New York : Churchill Livingstone*, 1987.
- [135] E. Lagrue, C. Dogan, M. De Antonio, F. Audic, N. Bach, C. Barnerias, R. Bellance, C. Cances, B. Chabrol, J.-M. Cuisset, I. Desguerre, J. Durigneux, C. Espil, M. Fradin, D. Héron, A. Isapof, A. Jacquin-Piques, H. Journal, C. Laroche-Raynaud, V. Laugel, A. Magot, V. Manel, M. Mayer, Y. Péréon, J. Perrier-Boeswillald, S. Peudenier, S. Quijano-Roy, S. Ragot-Mandry, C. Richelme, F. Rivier, P. Sabouraud, C. Sarret, H. Testard, C. Vanhulle, U. Walther-Louvier, R. Gherardi, D. Hamroun, and G. Bassez. A large multicenter study of pediatric myotonic dystrophy type 1 for evidence-based management. *Neurology*, 92(8) :e852–e865, 2019.
- [136] E. Landfeldt, N. Nikolenko, C. Jimenez-Moreno, S. Cumming, D. G. Monckton, C. G. Faber, I. S. Merckies, G. Gorman, C. Turner, and H. Lochmüller. Activities of daily living in myotonic dystrophy type 1. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2019.

- [137] E. Landfeldt, N. Nikolenko, C. Jimenez-Moreno, S. Cumming, D. G. Monckton, G. Gorman, C. Turner, and H. Lochmüller. Disease burden of myotonic dystrophy type 1. *Journal of Neurology*, 266(4) :998–1006, 2019.
- [138] K. E. Langbehn, E. van der Plas, D. J. Moser, J. D. Long, L. Gutmann, and P. C. Nopoulos. Cognitive function and its relationship with brain structure in myotonic dystrophy type 1. *Journal of Neuroscience Research*, 2020.
- [139] S. Lanni and C. E. Pearson. Molecular genetics of congenital myotonic dystrophy. *Neurobiology of disease*, page 104533, 2019.
- [140] B. Lantz. *Machine learning with R : expert techniques for predictive modeling*. Packt Publishing Ltd, 2019.
- [141] C. Lavedan, H. Hofmann-Radvanyi, P. Shelbourne, J. P. Rabes, C. Duros, D. Savoy, I. Dehaupas, S. Luce, K. Johnson, and C. Junien. Myotonic dystrophy : size- and sex-dependent dynamics of CTG meiotic instability, and somatic mosaicism. *American journal of human genetics*, 52(5) :875–883, May 1993.
- [142] S. Lê, J. Josse, F. Husson, et al. Factominer : an r package for multivariate analysis. *Journal of statistical software*, 25(1) :1–18, 2008.
- [143] C. Légaré. Déterminants génétiques et épigénétiques de la variabilité phénotypique de la dystrophie myotonique de type. 2017.
- [144] C. Légaré, G. Overend, S.-P. Guay, D. G. Monckton, J. Mathieu, C. Gagnon, and L. Bouchard. Dmpk gene dna methylation levels are associated with muscular and respiratory profiles in dm1. *Neurology Genetics*, 5(3) :e338, 2019.
- [145] D. Lewis. Reuters-21578 text categorization test collection, distribution 1.0. <http://www.research.att.com>, 1997.
- [146] C. Lindberg. Myotonic dystrophy type 1 - muscular strength and functional limitations. a retrospective cohort study. 2017.
- [147] C. L. Liquori, K. Ricker, M. L. Moseley, J. F. Jacobsen, W. Kress, S. L. Naylor, J. W. Day, and L. P. Ranum. Myotonic dystrophy type 2 caused by a cctg expansion in intron 1 of znf9. *Science*, 293(5531) :864–867, 2001.
- [148] S. LoRusso, B. Weiner, and W. D. Arnold. Myotonic dystrophies : targeting therapies for multi-system disease. *Neurotherapeutics*, 15(4) :872–884, 2018.
- [149] D. H. M. M. S. Z. B. E. S. K. G. B. F. M. D. C. N. M. De Antonio, C. Dogan. Unravelling the myotonic dystrophy type 1 clinical spectrum : A systematic registry-based study with implications for disease classification. *Revue Neurologique*, 4897(10) :537–652, 2016.
- [150] M. Mahadevan, C. Tsilfidis, L. Sabourin, G. Shutler, C. Amemiya, G. Jansen, C. Neville, M. Nangrang, J. Barceló, K. O’Hoy, et al. Myotonic dystrophy mutation : an unstable ctg repeat in the 3’untranslated region of the gene. *Science*, 255(5049) :1253–1255, 1992.
- [151] Z. Marinković, G. Prelević, M. Würzburger, and S. Nogić. Gonadal dysfunction in patients with myotonic dystrophy. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 96(04) :37–44, 1990.
- [152] J. Mathieu, P. Allard, L. Potvin, C. Prévost, and P. Bégin. A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology*, 52(8) :1658–1658, 1999.
- [153] C. McGilchrist and C. Aisbett. Regression with frailty in survival analysis. *Biometrics*, pages 461–466, 1991.
- [154] G. Meola. Myotonic dystrophy is not only a disease affecting the muscles, it is also a cns disorder. *European journal of neurology*, 21(2) :183–184, 2014.

- [155] S. Mittal, D. Madigan, R. S. Burd, and M. A. Suchard. High-dimensional, massive sample-size cox proportional hazards regression for survival analysis. *Biostatistics*, 15(2) :207–221, 2013.
- [156] J. Mladenovic, T. Pekmezovic, S. Todorovic, V. Rakocevic-Stojanovic, D. Savic, S. Romac, and S. Apostolski. Survival and mortality of myotonic dystrophy type 1 (steinert’s disease) in the population of belgrade. *European Journal of Neurology*, 13(5) :451–454, 2006.
- [157] F. Montagnese. *The clinical and diagnostic features of myotonic dystrophy type 2*. PhD thesis, lmu, 2018.
- [158] F. Montagnese, S. Mondello, S. Wenninger, W. Kress, and B. Schoser. Assessing the influence of age and gender on the phenotype of myotonic dystrophy type 2. *Journal of Neurology*, 264(12) :2472–2480, Dec. 2017.
- [159] F. Montagnese and B. Schoser. Dystrophische und nicht-dystrophische myotonien. *Fortschritte der Neurologie· Psychiatrie*, 86(09) :575–583, 2018.
- [160] I. O. Neaga, S. Hambye, E. Bodoki, C. Palmieri, E. Ansseau, A. Belayew, R. Oprean, and B. Blankert. Affinity capillary electrophoresis for identification of active drug candidates in myotonic dystrophy type 1. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 410(18) :4495–4507, 2018.
- [161] J. A. Nelder and R. W. M. Wedderburn. Generalized linear models. *Journal of the Royal Statistical Society. Series A (General)*, 135(3) :370–384, 1972.
- [162] M. Noordzij, K. Leffondré, K. J. van Stralen, C. Zoccali, F. W. Dekker, and K. J. Jager. When do we need competing risks methods for survival analysis in nephrology? *Nephrology Dialysis Transplantation*, 28(11) :2670–2677, 2013.
- [163] S. Nozaki. Dysphagia in myotonic dystrophy. In *Myotonic Dystrophy*, pages 171–187. Springer, 2018.
- [164] K. Okkersen, M. Buskes, J. Groenewoud, R. P. Kessels, H. Knoop, B. van Engelen, and J. Raaphorst. The cognitive profile of myotonic dystrophy type 1 : a systematic review and meta-analysis. *Cortex*, 95 :143–155, 2017.
- [165] K. Okkersen, C. Jimenez-Moreno, S. Wenninger, F. Daidj, J. Glennon, S. Cumming, R. Littleford, D. G. Monckton, H. Lochmüller, M. Catt, C. G. Faber, A. Hapca, P. T. Donnan, G. Gorman, G. Bassez, B. Schoser, H. Knoop, S. Treweek, B. G. M. v. Engelen, M. Kierkegaard, K. Okkersen, C. Jimenez-Moreno, S. Wenninger, F. Daidj, J. Glennon, S. Cumming, R. Littleford, D. Monckton, H. Lochmüller, M. Catt, C. Faber, A. Hapca, P. Donnan, G. Gorman, G. Bassez, B. Schoser, H. Knoop, S. Treweek, B. v. Engelen, D. Maas, S. Nikolaus, Y. Cornelissen, M. v. Nimwegen, E. Klerks, S. Bouman, L. Heskamp, A. Heerschap, R. Rahmadi, P. Groot, T. Heskes, K. Kapusta, S. Abghari, A. Aschrafi, G. Poelmans, J. Raaphorst, M. Trenell, S. v. Laar, L. Wood, S. Cassidy, J. Newman, S. Charman, R. Steffaneti, L. Taylor, A. Brownrigg, S. Day, A. Atalaya, F. Hogarth, A. Schüller, K. Stahl, H. Künzel, M. Wolf, A. Jelinek, B. Lignier, F. Couppey, S. Delmas, J.-F. Deux, K. Hankiewicz, C. Dogan, L. Minier, P. Chevalier, A. Hamadouche, B. Adam, M. Hannah, E. McKenzie, P. Rauchhaus, V. V. Hees, S. Catt, A. Schwalber, I. Merkies, and J. Dittrich. Cognitive behavioural therapy with optional graded exercise therapy in patients with severe fatigue with myotonic dystrophy type 1 : a multicentre, single-blind, randomised trial. *The Lancet Neurology*, 17(8) :671 – 680, 2018.
- [166] L. Ouyang, Y. Wang, R. Valdez, N. Johnson, L. Gutmann, N. Street, and J. Bolen. Gender difference in clinical conditions among hospitalized adults with myotonic dystrophy. *Muscle & nerve*, 59(3) :348–353, 2019.
- [167] J. Pagès. *Multiple factor analysis by example using R*. Chapman and Hall/CRC, 2014.

- [168] H. Paulson. Repeat expansion diseases. In *Handbook of clinical neurology*, volume 147, pages 105–123. Elsevier, 2018.
- [169] G. Pelizzo, V. Calcaterra, V. Villanacci, G. B. Mura, and G. Bassotti. Myotonic dystrophy type 1 and pseudo-obstruction in a child with smooth muscle  $\alpha$ -actin deficiency and eosinophilic myenteric plexitis. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 29(2) :226, 2018.
- [170] A. Perfetti. Skeletal muscle and circulating micrnas in myotonic dystrophy type 1. 2017.
- [171] A. Perfetti, S. Greco, R. Cardani, B. Fossati, G. Cuomo, R. Valaperta, F. Ambrogi, A. Cortese, A. Botta, A. Mignarri, et al. Validation of plasma micrnas as biomarkers for myotonic dystrophy type 1. *Scientific reports*, 6 :38174, 2016.
- [172] S. Peric, I. Bozovic, T. Nisic, M. Banovic, M. Vujnic, T. Svabic, J. Pesovic, M. Brankovic, I. Basta, M. Jankovic, et al. Body composition analysis in patients with myotonic dystrophy types 1 and 2. *Neurological Sciences*, 40(5) :1035–1040, 2019.
- [173] S. Peric, V. R. Stojanovic, G. M. Stojmenovic, V. Ilic, M. Kovacevic, A. Parojcic, J. Pesovic, M. Mijajlovic, D. Savic-Pavicevic, and G. Meola. Clusters of cognitive impairment among different phenotypes of myotonic dystrophy type 1 and type 2. *Neurological Sciences*, 38(3) :415–423, 2017.
- [174] J. Pešović, S. Perić, M. Brkušanin, G. Brajušković, V. Rakočević-Stojanović, and D. Savić-Pavićević. Repeat interruptions modify age at onset in myotonic dystrophy type 1 by stabilizing dmpk expansions in somatic cells. *Frontiers in genetics*, 9 :601, 2018.
- [175] É. Petitclerc, L. J. Hébert, J. Mathieu, J. Desrosiers, and C. Gagnon. Relationships between lower limb muscle strength impairments and physical limitations in dm1. *Journal of neuromuscular diseases*, 5(2) :215–224, 2018.
- [176] M. Phillips and P. Harper. Cardiac disease in myotonic dystrophy. *Cardiovascular research*, 33(1) :13–22, 1997.
- [177] P. Priou, W. Trzepizur, N. Meslier, and F. Gagnadoux. Mise au point dans la prise en charge respiratoire des maladies neuromusculaires chroniques. *Revue de Pneumologie Clinique*, 73(6) :316–322, 2017.
- [178] R. H. Raaijmakers, L. Ripken, C. R. M. Aulsems, and D. G. Wansink. Crispr/cas applications in myotonic dystrophy : Expanding opportunities. *International journal of molecular sciences*, 20(15) :3689, 2019.
- [179] C. Raitta and P. Karli. Ocular findings in myotonic dystrophy. *Annals of ophthalmology*, 14(7) :647–650, 1982.
- [180] C. Ramon-Duaso, T. Gener, M. Consegal, C. Fernández-Avilés, J. J. Gallego, L. Castarlenas, M. S. Swanson, R. de la Torre, R. Maldonado, M. V. Puig, et al. Methylphenidate attenuates the cognitive and mood alterations observed in mbnl2 knockout mice and reduces microglia overexpression. *Cerebral Cortex*, 29(7) :2978–2997, 2019.
- [181] L. P. Ranum, P. F. Rasmussen, K. A. Benzow, M. D. Koob, and J. W. Day. Genetic mapping of a second myotonic dystrophy locus. *Nature genetics*, 19(2) :196–198, 1998.
- [182] K. Raymond, M. Levasseur, J. Mathieu, J. Desrosiers, and C. Gagnon. A 9-year follow-up study of the natural progression of upper limb performance in myotonic dystrophy type 1 : a similar decline for phenotypes but not for gender. *Neuromuscular Disorders*, 27(7) :673–682, 2017.
- [183] K. Raymond, M. Levasseur, J. Mathieu, and C. Gagnon. Progressive decline in daily and social activities : A 9-year longitudinal study of participation in myotonic dystrophy type 1. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 100(9) :1629–1639, 2019.

- [184] F. Ricci, M. Vacchetti, C. Brusa, L. Vercelli, C. Davico, B. Vitiello, and T. Mongini. New pharmacotherapies for genetic neuromuscular disorders : opportunities and challenges. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 12(8) :757–770, 2019.
- [185] S. Ripatti and J. Palmgren. Estimation of multivariate frailty models using penalized partial likelihood. *Biometrics*, 56(4) :1016–1022, 2000.
- [186] L. Rja and D. Rubin. Statistical analysis with missing data. *New York*, 1987.
- [187] J. M. Robins and A. Rotnitzky. Recovery of information and adjustment for dependent censoring using surrogate markers. In *AIDS epidemiology*, pages 297–331. Springer, 1992.
- [188] A. Rönnblom, H. Forsberg, and Å. Danielsson. Gastrointestinal symptoms in myotonic dystrophy. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 31(7) :654–657, 1996.
- [189] S. Rossi, G. Della Marca, M. Ricci, A. Perna, T. F. Nicoletti, V. Brunetti, E. Meleo, M. Calvello, A. Petrucci, G. Antonini, et al. Prevalence and predictor factors of respiratory impairment in a large cohort of patients with myotonic dystrophy type 1 (dm1) : A retrospective, cross sectional study. *Journal of the neurological sciences*, 399 :118–124, 2019.
- [190] M.-P. Roussel. Adaptations du muscle squelettique induites par l’entraînement physique en résistance, aigu et chronique, chez les patients atteints de dystrophie myotonique de type 1. 2017.
- [191] M.-P. Roussel, L. J. Hébert, and E. Duchesne. Intra-rater reliability and concurrent validity of quantified muscle testing for maximal knee extensors strength in men with myotonic dystrophy type 1. *Journal of neuromuscular diseases*, 6(2) :233–240, 2019.
- [192] M.-P. Roussel, L. J. Hébert, and E. Duchesne. Strength-training effectively alleviates skeletal muscle impairments in myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscular Disorders*, 2020.
- [193] M.-P. Roussel, M. Morin, C. Gagnon, and E. Duchesne. What is known about the effects of exercise or training to reduce skeletal muscle impairments of patients with myotonic dystrophy type 1 ? a scoping review. *BMC musculoskeletal disorders*, 20(1) :101, 2019.
- [194] G. Saporta. Simultaneous analysis of qualitative and quantitative data. In *Proceedings of the 35th Scientific Meeting of the Italian Statistical Society*, pages 63–72, 1990.
- [195] A. I. K. Schaal. *Evaluation of the quality of life in the course of age in myotonic dystrophy type 2*. PhD thesis, lmu, 2017.
- [196] G. Sicot, L. Servais, D. M. Dinca, A. Leroy, C. Prigogine, F. Medja, S. O. Braz, A. Huguet-Lachon, C. Chhuon, A. Nicole, et al. Downregulation of the glial glt1 glutamate transporter and purkinje cell dysfunction in a mouse model of myotonic dystrophy. *Cell reports*, 19(13) :2718–2729, 2017.
- [197] N. Simon, J. Friedman, T. Hastie, and R. Tibshirani. Regularization paths for cox’s proportional hazards model via coordinate descent. *Journal of statistical software*, 39(5) :1, 2011.
- [198] M. Spaziani, A. Semeraro, E. Bucci, F. Rossi, M. Garibaldi, M. Papassifachis, C. Pozza, A. Anzuini, A. Lenzi, G. Antonini, et al. Hormonal and metabolic gender differences in a cohort of myotonic dystrophy type 1 subjects : a retrospective, case–control study. *Journal of Endocrinological Investigation*, pages 1–13, 2019.
- [199] K. Stahl. *Clinical examination of dyslexia and level of education in dystrophy myotonic type 1 patients*. PhD thesis, lmu, 2018.
- [200] M. Stokes, N. Varughese, S. Iannaccone, and D. Castro. Clinical and genetic characteristics of childhood-onset myotonic dystrophy. *Muscle & nerve*, 60(6) :732–738, 2019.
- [201] T. Suominen, L. L. Bachinski, S. Auvinen, P. Hackman, K. A. Baggerly, C. Angelini, L. Peltonen, R. Krahe, and B. Udd. Population frequency of myotonic dystrophy : higher than expected frequency of myotonic dystrophy type 2 (DM2) mutation in Finland. *European Journal of Human Genetics*, 19(7) :776–782, July 2011.

- [202] K. H. N. Tehrani, M. Hajiloo, E. Asadollahi, and F. P. Lagini. Prevalence of muscular dystrophy in patients with muscular disorders in tehran, iran. *European journal of translational myology*, 28(2), 2018.
- [203] J. Teixeira, B. Matias, I. Ferreira, T. Taleço, and J. S. Duarte. Sugammadex is changing the paradigm in neuromuscular blockade in patients with myotonic dystrophy. *Journal of perioperative practice*, 29(10) :337–340, 2019.
- [204] T. M. Therneau, P. M. Grambsch, and V. S. Pankratz. Penalized survival models and frailty. *Journal of computational and graphical statistics*, 12(1) :156–175, 2003.
- [205] T. M. Therneau and T. Lumley. Package ‘survival’. *R Top Doc*, 128, 2015.
- [206] R. Tibshirani. Regression shrinkage and selection via the lasso. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, pages 267–288, 1996.
- [207] R. Tibshirani. The lasso method for variable selection in the cox model. *Statistics in medicine*, 16(4) :385–395, 1997.
- [208] R. Tibshirani, M. Saunders, S. Rosset, J. Zhu, and K. Knight. Sparsity and smoothness via the fused lasso. *Journal of the Royal Statistical Society : Series B (Statistical Methodology)*, 67(1) :91–108, 2005.
- [209] V. Tiffreau, C. Detrembleur, P. Van Den Bergh, A. Renders, V. Kinet, A. Thevenon, E. Allart, T. Lejeune, et al. Gait among patients with myotonic dystrophy type 1 : a three-dimensional motion analysis study. *The Journal of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine*, 1(2) :65, 2018.
- [210] S. Tomé, E. Dandelot, C. Dogan, A. Bertrand, D. Geneviève, Y. Péréon, D. contraction study group, M. Simon, J.-P. Bonnefont, G. Bassez, et al. Unusual association of a unique cag interruption in 5 of dm1 ctg repeats with intergenerational contractions and low somatic mosaicism. *Human mutation*, 39(7) :970–982, 2018.
- [211] S. Tomé and G. Gourdon. Dm1 phenotype variability and triplet repeat instability : Challenges in the development of new therapies. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(2) :457, 2020.
- [212] M. van Dorst, K. Okkersen, R. P. Kessels, F. J. Meijer, D. G. Monckton, B. G. van Engelen, A. M. Tuladhar, J. Raaphorst, et al. Structural white matter networks in myotonic dystrophy type 1. *NeuroImage : Clinical*, 21 :101615, 2019.
- [213] H. C. van Houwelingen, T. Bruinsma, A. A. Hart, L. J. van’t Veer, and L. F. Wessels. Cross-validated cox regression on microarray gene expression data. *Statistics in medicine*, 25(18) :3201–3216, 2006.
- [214] F. Vanroye. Is msh2 a major contributor to the trinucleotide repeat instability in myotonic dystrophy type i?
- [215] G. Verbeke and G. Molenberghs. Springer series in statistics. *Linear Mixed Models for Longitudinal Data*, 2000.
- [216] G. Vita, G. L. Vita, O. Musumeci, C. Rodolico, and S. Messina. Genetic neuromuscular disorders : living the era of a therapeutic revolution. part 2 : diseases of motor neuron and skeletal muscle. *Neurological Sciences*, 40(4) :671–681, 2019.
- [217] C. Voellenkle, A. Perfetti, M. Carrara, P. Fuschi, L. V. Renna, M. Longo, S. B. Sain, R. Cardani, R. Valaperta, G. Silvestri, et al. Dysregulation of circular rnas in myotonic dystrophy type 1. *International journal of molecular sciences*, 20(8) :1938, 2019.
- [218] N. Voermans, R. van der Bilt, J. IJspeert, J. Hogrel, M. Jeanpierre, A. Behin, P. Laforet, T. Stojkovic, B. van Engelen, G. Padberg, et al. Scapular dyskinesia in myotonic dystrophy type 1 : clinical characteristics and genetic investigations. *Journal of neurology*, 266(12) :2987–2996, 2019.

- [219] J. H. Ward Jr. Hierarchical grouping to optimize an objective function. *Journal of the American statistical association*, 58(301) :236–244, 1963.
- [220] S. Wenninger, F. Montagnese, and B. Schoser. Core clinical phenotypes in myotonic dystrophies. *Frontiers in neurology*, 9 :303, 2018.
- [221] I. H. Witten and E. Frank. Data mining : practical machine learning tools and techniques with java implementations. *Acm Sigmod Record*, 31(1) :76–77, 2002.
- [222] L. Wood, G. Bassez, C. Bleyenheuft, C. Campbell, L. Cossette, A. C. Jimenez-Moreno, Y. Dai, H. Dawkins, J. A. D. Manera, C. Dogan, R. el Sherif, B. Fossati, C. Graham, J. Hilbert, K. Kastreva, E. Kimura, L. Korngut, A. Kostera-Pruszczyk, C. Lindberg, B. Lindvall, E. Luebbe, A. Lusakowska, R. Mazanec, G. Meola, L. Orlando, M. P. Takahashi, S. Peric, J. Puymirat, V. Rakocevic-Stojanovic, M. Rodrigues, R. Roxburgh, B. Schoser, S. Segovia, A. Shatillo, S. Thiele, I. Tournev, B. van Engelen, S. Vohanka, and H. Lochmüller. Eight years after an international workshop on myotonic dystrophy patient registries : case study of a global collaboration for a rare disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13(1) :155, Sept. 2018.
- [223] L. Wood, G. Bassez, B. van Engelen, H. Lochmüller, B. Schoser, et al. 222nd enmc international workshop : Myotonic dystrophy, developing a european consortium for care and therapy, naarden, the netherlands, 1-2 july 2016. *Neuromuscular disorders : NMD*, 28(5) :463, 2018.
- [224] L. Wood, I. Cordts, A. Atalaia, C. Marini-Bettolo, P. Maddison, M. Phillips, M. Roberts, M. Rogers, S. Hammans, V. Straub, et al. The uk myotonic dystrophy patient registry : facilitating and accelerating clinical research. *Journal of neurology*, 264(5) :979–988, 2017.
- [225] M. Yuan and Y. Lin. Model selection and estimation in regression with grouped variables. *Journal of the Royal Statistical Society : Series B (Statistical Methodology)*, 68(1) :49–67, 2006.
- [226] K. Yum, E. T. Wang, and A. Kalsotra. Myotonic dystrophy : disease repeat range, penetrance, age of onset, and relationship between repeat size and phenotypes. *Current opinion in genetics & development*, 44 :30–37, 2017.
- [227] V. Zabnenkova, N. Galeeva, A. Chukhrova, G. Rudenskaya, and A. Polyakov. Myotonic dystrophies of type 1 and 2 : 15 years of experience in dna diagnostics at the federal state budget scientific institution of the siberian scientific center of the fano of russia. *Medical Genetics in Russia*, 17(12) :44–51, 2018.
- [228] J. Zhang. *Binding of MBNL1 to CUG repeats slows 5'-to-3'RNA decay by XRN2 in a cell culture model of type I myotonic dystrophy*. PhD thesis, Colorado State University. Libraries, 2017.
- [229] H. Zou. The adaptive lasso and its oracle properties. *Journal of the American statistical association*, 101(476) :1418–1429, 2006.
- [230] H. Zou and T. Hastie. Regularization and variable selection via the elastic net. *Journal of the Royal Statistical Society : Series B (Statistical Methodology)*, 67(2) :301–320, 2005.

# Résumé / Abstract

## Résumé

La dystrophie myotonique (DM) est considérée comme l'une des maladies neuromusculaires les plus complexes. Bien que les travaux de recherche de ces 30 dernières années aient permis de mieux comprendre les mécanismes moléculaires sous-jacents, la nature de l'anomalie génétique hors norme, son expression multisystémique et son large spectre clinique ne permettent pas, à l'heure actuelle, une prise en charge optimale des patients. Mon travail a eu pour but d'approfondir les connaissances et de préciser l'histoire naturelle de cette maladie rare.

La première partie du manuscrit est consacrée à la présentation de l'observatoire DM-Scope, sur lequel s'appuie tout mon travail de thèse. Après la description du concept, du fonctionnement et de la plateforme de recueil, les caractéristiques de la cohorte DM1, à partir de laquelle les analyses ont été réalisées, sont présentées : spectre clinique couvert, atteinte multisystémique, corrélations génotype/phénotype, interrelations entre les symptômes et comparaison à la dystrophie myotonique de type II (DM2).

Ensuite, dans une deuxième partie, nous abordons les avancées majeures obtenues dans les DM grâce à DM-Scope et aux analyses réalisées pendant ma thèse : (i) précision de l'histoire naturelle de la maladie, notamment avec la proposition d'une nouvelle classification ; (ii) mise en exergue de facteurs déterminants du phénotype comme le genre, la taille de la mutation ou les interrelations entre les symptômes. Ces travaux ont conduit à des recommandations de soins, notamment pour la transition enfants-adultes mais aussi la validation de critères d'inclusion importants pour les essais cliniques comme le genre. DM-Scope permet d'accéder à des échantillons biologiques pour des études de recherche fondamentale et valider de nouvelles approches thérapeutiques. Il est aujourd'hui un leader à l'international et un outil incontournable dans la recherche translationnelle dans la DM. Ce concept transférable à n'importe quelle autre population, peut être utilisé pour la prise en charge d'autres maladies rares.

Enfin, le développement d'un modèle de survie construit à partir de la cohorte DM de l'observatoire est présenté. Ce modèle a trois spécificités : (i) il est applicable en grande dimension, à des cas comme DM-Scope, où l'on a un nombre important de variables ; (ii) il prend en compte les risques compétitifs, lorsque les patients sont exposés simultanément à plusieurs événements. Dans notre observatoire, l'étude des décès de cause respiratoire est biaisée sans la prise en compte des événements concurrents tels que le décès de cause cardiaque ; (iii) il modélise l'hétérogénéité entre les groupes de patients (effets centres), potentiellement due à une prise en charge différente. L'analyse des données de DM-Scope nécessite cette spécificité issue des modèles à fragilité car l'observatoire est multicentrique (55 centres).

Le modèle est transférable et applicable à d'autres données car de plus en plus de bases sont de grandes dimensions, la majorité des analyses de survie ont une censure liée à la survenue de l'événement d'intérêt et les études multicentriques sont de plus en plus communes.

**Mots clés :** dystrophie myotonique, observatoire, maladie rare, épidémiologie, modèles de survie, risques compétitifs, fragilités.

## Abstract

Myotonic dystrophy (DM) is considered one of the most complex neuromuscular diseases. Although research work over the past 30 years has permitted a better understanding of its underlying molecular mechanisms, the unusual nature of its genetic anomalies, its multisystemic expression and its broad clinical spectrum do not allow, at the moment, optimal patient management. The purpose of my work was to deepen our knowledge of this rare disease and to clarify its natural history.

The first part of my manuscript is dedicated to the presentation of the DM-Scope Registry, on which all my thesis work is based. After the description of the concept, the functioning and the data collection platform, the manuscript features the characteristics of the DM1 cohort, from which our analyses were conducted : the clinical spectrum covered, multisystemic impairment, genotype/phenotype correlations, interrelations between symptoms and comparison to myotonic dystrophy type II (DM2).

In the second part, we focus on the major progress achieved through the existence of DM-Scope and the analyses conducted during my thesis : (i) detailing the natural history of the disease, in particular proposing a new classification ; (ii) highlighting the phenotype's determining factors such as gender, mutation size, interrelations between symptoms. This work has led to recommendations for care, in particular for the transition from child to adult, but also the validation of important inclusion criteria for clinical trials such as gender. DM-Scope provides access to available biological samples for basic research studies and validates new therapeutic approaches. DM-Scope is now a worldwide leader and an essential tool in translational research in DM. The DM-Scope concept can be transferred to any other population and can be used for care management in other rare diseases.

Finally, we present the development of a survival model built from the DM-Scope cohort. This model has three specificities : (i) it is applicable to high dimensional data, in such cases as DM-Scope, where there is a large number of measurements ; (ii) it takes into account competitive risks, when patients are simultaneously exposed to several events. In our registry, the study of respiratory-related deaths is biased if competing events such as heart disease deaths are not taken into account ; (iii) it models the heterogeneity between patient groups probably due to divergent care, called « centres effects ». DM-Scope data analysis requires such specificity of frailty models due to its multicentric coverage (55 centres). This model can be transferred and applied to other data, considering the following : more and more large-scaled registries are being used ; a majority of survival analyses includes censorship caused by the occurrence of the event of interest ; multicentre studies have become increasingly common.

**Keywords :** myotonic dystrophy, registry, rare disease, epidemiology, survival models, competitive risks, frailty.