



UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2023/2024

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine

**Influence de l'insulinorésistance dans les troubles cognitifs de la
maladie de Steinert.**

Présentée et soutenue publiquement le 19 Juin 2024 à 18h

Par Margaux LEQUEUX

JURY :

Président :

Monsieur le Professeur *Luc DEFEBVRE*

Assesseurs :

Madame le Professeur *Marie Christine VANTYGHEM*

Monsieur le Professeur *Thibaud LEBOUVIER*

Directeur de thèse :

Madame le Docteur *Céline TARD*

Table des matières

I.	INTRODUCTION	7
A.	LA MALADIE DE STEINERT, UNE MALADIE MULTI SYSTEMIQUE	7
1.	<i>Transmission, physiopathologie.....</i>	7
2.	<i>Différentes formes de DM1</i>	9
a)	La forme congénitale	9
b)	La forme infantile : entre un mois et dix ans.....	9
c)	La forme juvénile : entre dix et vingt ans.....	10
d)	La forme adulte : entre vingt et quarante ans	10
3.	<i>Principaux organes cibles et conséquences en termes de suivi et traitements</i>	11
a)	Atteinte musculaire	11
b)	Troubles du sommeil.....	13
c)	Autres atteintes cliniques et prise en charge.....	14
4.	<i>Diagnostic.....</i>	15
B.	ATTEINTE COGNITIVE DANS LA DM1	16
1.	<i>Données de la littérature, atteinte cognitive et psychiatrique.....</i>	16
2.	<i>Etudes anatomopathologiques des cerveaux de patients atteints de la maladie de Steinert</i>	18
3.	<i>Implications de le neuro imagerie.....</i>	19
4.	<i>Données de biomarqueurs dans la maladie de Steinert :</i>	22
C.	PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INSULINORESISTANCE, CASCADES MOLECULAIRES	25
1.	<i>Insulinorésistance à l'échelle cellulaire</i>	26
2.	<i>Profils métaboliques des sujets Steinert :</i>	29
5.	<i>Conséquences sur la cognition de l'insulinorésistance</i>	31
a)	Troubles cognitifs chez le patient diabétique :	31
b)	Physiopathologie des troubles cognitifs en lien avec l'insulinorésistance	34
c)	Dans la maladie de Steinert.....	36
	RATIONNEL DE L'ETUDE.....	37
II.	MATERIEL ET METHODE	39
A.	POPULATION.....	39

B.	BILAN NEUROPSYCHOLOGIQUE.....	39
C.	BILAN METABOLIQUE	43
D.	ANALYSES STATISTIQUES	44
III.	RESULTATS	45
A.	DESCRIPTION DES PATIENTS	45
B.	TESTS COGNITIFS.....	48
C.	ANALYSES COMPORTEMENTALES	49
D.	CORRELATION	50
E.	DISCUSSION	50

Figure 1 : Mécanismes cellulaires de la maladie de Steinert : 1. La mauvaise transcription des triplets entraîne la création d'un ARNm en épingle à cheveux. 2. Cet ARNm s'agrège autour de protéines. 3. Les protéines sont ainsi séquestrées dans le noyau. 4. Cet agrégat d'ARNm et de protéines empêche la transcription et la traduction de protéines. Réalisé avec le logiciel BioRender..... 8

Figure 2: Aspect morphologique facial de la maladie de Steinert : dysmorphie faciale avec atrophie temporale bilatérale, diplégie faciale, forme longiligne du visage et début de calvitie, selon Taro Shimizu at al..... 13

Figure 3: Décharge myotonique en détection 15

Figure 4 : Lésions de substance blanche (flèches blanches) d'un patient de la cohorte Lilloise et selon Martina Minnerhop at al 20

Figure 5 : Protéine Tau selon Yuxing Xia et al..... 22

Figure 6 : Mécanismes cellulaires d'insulinorésistance : la résistance à l'insuline bloque l'action de la Pi3K avec pour conséquence un défaut d'expression de Glut-4 (impliqué dans la translocation du glucose), une levée de l'inhibition de GSK3 qui va ainsi inhiber la sécrétion de NO, provoquant une vasoconstriction. Réalisé avec Biorender 28

Figure 7: Altération du métabolisme insulinique au cours de la maladie de Steinert : en plus des mécanismes liés à l'insulinorésistance, la maladie de Steinert se caractérise par une diminution de l'expression de l'IGF-1 et de son récepteur, par la présence d'un récepteur fœtale à l'insuline. Altération des voies PI3 AKT. De plus la pathologie contribue à la formation d'agrégats de protéine Tau phosphorylé en favorisant GSK3 par la levée de son inhibition. Réalisé avec BioRender	31
Figure 8 : Conséquences cérébrales de l'insulinorésistance : l'insulinorésistance induit des lésions mitochondriales qui produisent des ROS, diminue la sécrétion de Dopamine et augmente la libération de GABA, à l'origine d'une fonction neuronale altérée. Elle favorise également la phosphorylation de Tau et son agrégation et induit des lésions vasculaires par vasoconstriction associé à l'athérosclérose. Réalisé avec BioRender.....	36
Figure 9 : Flow chart	46
Figure 10 : Comparaison des tests cognitifs entre groupe IR+ et IR-: on observe des tests moins bons dans le groupe IR+ à propos des tests des cubes, HVLT, 10-36, Beery, VOSP lettres et cubes ainsi qu'aux tests TMT et Stroop	48
Figure 11 : Tests significatifs après prise en compte de la covariable "âge"	49
Figure 12 : Analyse comportementale : le score au test QFS est moins bon dans le groupe IR+ par rapport au groupe IR-.....	49
Tableau 1 : Echelle de MIRS, évaluation de l'atteinte musculaire (<i>muscular impairment rating scale</i>)	12
Tableau 2: atteintes de la maladie de Steinert, évaluation et prise en charge	14
Tableau 3 : Aspects cognitifs des différences atteintes cognitives	23
Tableau 4 : Complications de l'insulinorésistance	29
Tableau 5 : Impact de la metformine chez les patients atteints de DM1	37
Tableau 6 : Tests cognitifs utilisés ainsi que les fonctions cognitives correspondantes ...	41
Tableau 7 : Caractéristiques démographiques des groupes	47

ABREVIATIONS

ADA : American Diabetes Association

BECS : batterie d'évaluation cognitive et socio émotionnelle

BHE: barrière hémato encéphalique

BMI: Body mass index

CSCT: Computerized Speed Cognitive

CTG: cytosine thyrosine guanine

DM1 : dystrophie myotonique de type 1

DMPK: myotonine-protéine kinase

GSK3: glycogen synthase kinase-3

HOMA IR : homeostasis model assessment insulinoresistance

HPO : hyperglycémie provoquée par voie orale

HVLT: Hopkins verbal learning test

IGF1 :insulin growth factor

IR : insuline receptor

LCR : liquide céphalo rachidien

MASC: Movie for the Assessment of Social Cognition

MIRS : muscular impairment rating scale

NO : monoxyde de carbone

QA : quotient du spectre autistique

QFS : questionnaire de fonctionnement social

SNC : système nerveux central

[Test Stroop] ID: indice d'interférence

TMT : Trail making test

VOSP: Visual Object and Space Perception Battery

VMI: visual motor interaction

WHOQOL: World Health Organization Quality of Life

RESUME

Titre : Influence de l'insulinorésistance dans les troubles cognitifs de la maladie de Steinert

Contexte : Les troubles cognitifs dans la maladie de Steinert sont fréquents, multi domaines, mais sont peu étudiés. Il existe peu d'études évaluant le pronostic ou les facteurs favorisant de ces troubles cognitifs, qui sont pourtant invalidants, touchant essentiellement les fonctions exécutives, visuo-spatiales et la cognition sociale. Les mécanismes sont encore mal compris mais il semble exister une part neurodégénérative avec une implication de la protéine Tau. Par ailleurs, du fait de sa physiopathologie (expansion de triplets CTG, qui perturbe l'épissage de nombreuses protéines), il existe une prévalence augmentée dans cette population de diabète et d'insulinorésistance. Or on sait que ces pathologies sont pourvoyeuses de troubles cognitifs. L'objectif de cette étude est d'étudier l'impact de l'insulinorésistance sur les troubles cognitifs dans la maladie de Steinert, qui pourrait jouer un rôle dans le développement de lésions cérébrales et accélérer la neurodégénérescence via des mécanismes vasculaires et d'altération de la protéine Tau.

Méthode : Nous avons défini deux groupes parmi 115 patients inclus prospectivement : un groupe sans trouble du métabolisme glucidique (non-insulinorésistant : IR-), et un groupe insulinorésistant ou diabétique (IR+). L'ensemble des patients ont bénéficié d'un bilan neuropsychologique entre 2018 et 2023 et d'un bilan métabolique contemporain avec étude du métabolisme glucidique.

Résultats : Les patients atteints de la maladie de Steinert du groupe IR+ étaient plus âgés que ceux du groupe IR-. Après ajustement sur l'âge, ils présentaient des troubles des fonctions exécutives plus sévères que ceux du groupe IR-. Les autres fonctions cognitives ne différaient pas entre les 2 groupes après ajustement sur l'âge.

Conclusion : Les patients du groupe IR+ étaient en moyenne plus âgés et présentaient des troubles cognitifs plus sévères que le groupe IR-. On peut donc émettre l'hypothèse d'un rôle combiné de l'âge et de l'insulinorésistance dans l'évolution des troubles cognitifs. Par ailleurs, les fonctions exécutives étaient plus altérées dans le groupe IR+ indépendamment de l'âge, laissant présumer un rôle particulier de l'insulinorésistance sur les capacités d'inhibition et de résistance à l'interférence.

I. INTRODUCTION

A. La maladie de Steinert, une maladie multi systémique

1. Transmission, physiopathologie

La dystrophie myotonique de type 1 (DM1) ou maladie de Steinert est une myopathie autosomique dominante, touchant préférentiellement la musculature axiale, distale et de la face (1). Si elle reste une maladie rare, il s'agit néanmoins de la plus fréquente des myopathies de l'adulte (1), avec une prévalence de 1/7400 habitants.

Les patients souffrant de DM1 ont une espérance de vie moyenne estimée de 53 ans, et le taux de mortalité est environ 7 fois plus important que dans la population générale (2), en lien avec les complications cardiaques et respiratoires de cette maladie.

La maladie de Steinert est liée à une anomalie sur le gène DMPK (myotonine-protéine kinase). Le gène DMPK est à l'origine d'une protéine, la myotonine, impliquée dans la fonction musculaire, mais bien des fonctions de cette protéine ne sont pas encore connues. Sur ce gène se trouve une séquence d'ADN, composée d'un triplet CTG en 19q13.3.

En situation physiologique, le nombre de triplets CTG (cytosine thymine guanine) est inférieur à 30, et les patients souffrant d'une maladie de Steinert possèdent plus de 50 répétitions CTG sur ce gène DMPK. Entre 35 et 49 répétitions CTG, on parle de zone de pénombre, les sujets ne sont généralement pas atteints mais ils peuvent transmettre à leur descendance un plus grand nombre de répétitions (instabilité de l'expansion), avec des phénotypes plus sévères et plus précoces (1) comme pour les autres pathologies à expansion de triplets, avec un phénomène d'anticipation.

L'expansion pathologique de triplets est transcrite en un ARNm aberrant, en forme d'épingle à cheveux, porteur d'une amplification CUG (transcrit CTG), qui va rester séquestré dans les noyaux cellulaires et altérer le bon fonctionnement de la cellule en perturbant l'épissage

d'autres gènes, expliquant le caractère multisystémique de la maladie et la grande variabilité phénotypique. Par exemple, les ARNm qui se sont accumulés dans le noyau des cellules bloquent certaines protéines d'épissage comme CELF, ou MBNL1 (muscle blind like splicing regulator 1) (3). La physiopathologie de la maladie est schématisée par la **figure 1**.

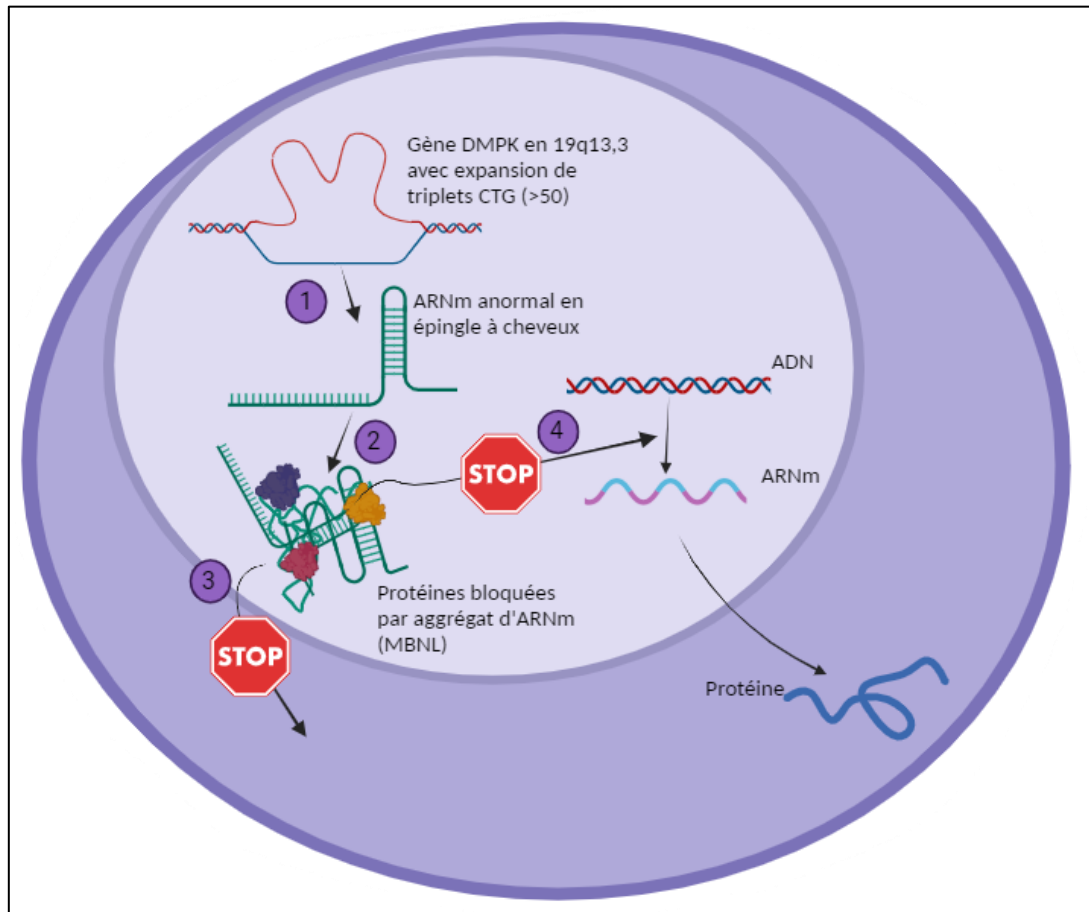


Figure 1 : Mécanismes cellulaires de la maladie de Steinert : 1. La mauvaise transcription des triplets entraîne la création d'un ARNm en épingle à cheveux. 2. Cet ARNm s'agrège autour de protéines. 3. Les protéines sont ainsi séquestrées dans le noyau. 4. Cet agrégat d'ARNm et de protéines empêche la transcription et la traduction de protéines. Réalisé avec le logiciel BioRender

Le dysfonctionnement de ces facteurs d'épissage vient à son tour perturber la transcription d'autres gènes, comme ceux codant pour le canal chlore, la troponine, le récepteur à l'insuline, la protéine Tau liée au microtubule et de MTM1 liée à la myotubularine (2) et du récepteur NMDA (4) entre autres.

2. *Différentes formes de DM1*

On distingue 5 formes de DM1, la forme congénitale étant souvent la plus sévère, en lien avec un plus grand nombre de répétition CTG.

a) La forme congénitale

Elle touche les nourrissons avant le premier mois de vie (5). Il s'agit de la forme la plus sévère de DM1. Elle se caractérise durant la grossesse par un hydramnios, puis une prématurité, une hypotonie néonatale, des malformations des pieds, une dysmorphie fréquente (diplégie faciale, anomalie du voile du palais), entraînant des difficultés de succion, des troubles de déglutition avec un risque d'inhalation et de détresse respiratoire (6).

L'hypotonie est souvent présente longtemps avant les phénomènes myotoniques (7).

Il existe une prévalence augmentée de hernie inguinale, d'ectopie testiculaire, de luxation congénitale de hanche et cataracte congénitale.

Cependant, ce sont des enfants qui, pour la plupart, finissent par acquérir la marche avec néanmoins un handicap intellectuel sévère. Des symptômes cardiaques et respiratoires sont fréquents avant l'âge de 20 ans et doivent être dépistés.

b) La forme infantile : entre un mois et dix ans

Généralement exprimée avec une répétition aux alentours de 800 CTG, cette forme se caractérise par la présence de troubles du comportement et troubles neurocognitifs plus marqués que l'atteinte musculaire, comme des troubles de l'élocution ou des troubles de l'apprentissage dans l'enfance (8). Le phénotype est plus sévère que la forme juvénile, en particulier les troubles cognitifs qui justifient le plus souvent une scolarisation adaptée (7).

Il n'existe pas de manifestations cliniques évidentes à la naissance, hormis peut-être une dysmorphie faciale modérée. L'atteinte musculaire est là aussi au second plan par rapport à l'atteinte du système nerveux central, fréquemment à l'origine d'une l'errance diagnostique. La myotonie est souvent peu apparente, et masquée par l'atteinte motrice des membres supérieurs, qui apparaît préférentiellement vers l'adolescence avec une atteinte essentiellement des doigts (7).

c) La forme juvénile : entre dix et vingt ans

Il s'agit de la forme la plus classique de DM1, avec présence de signes musculaires typiques de DM1 (8). La myotonie est parfois le seul symptôme, et elle est souvent plus sévère que dans la forme infantile (7).

Il existe un risque cardiaque à type de troubles de conduction à partir de l'âge de 10 ans plus important par rapport aux autres formes et notamment la forme adulte. L'atteinte respiratoire est également plus fréquente.

Elle est aussi marquée par des difficultés scolaires et un retard pubertaire du fait de l'hypogonadisme, les autres troubles endocriniens sont plus précoces dans cette forme que dans la forme infantile.

d) La forme adulte : entre vingt et quarante ans

La myotonie reste le symptôme le plus fréquent associé à l'atteinte musculaire déficitaire, cardiaque et gastro intestinale (9) mais constitue probablement un biais de porte d'entrée diagnostique. C'est la forme où les troubles endocriniens sont les plus fréquents. Elle est marquée par des troubles psychopathologiques tels que les traits de personnalité évitants ou dépendants. Il peut exister une déficience intellectuelle (10).

e) La forme tardive : plus de 40 ans

Souvent pauci symptomatique sur le plan musculaire (constituant un écueil diagnostique fréquent), elle peut ressembler à la forme de l'adulte. Elle se révèle le plus souvent par des complications extra-neurologiques comme des atteintes cardiaques, une cataracte ou des problématiques endocriniennes (diabète, trouble thyroïdiens). Les troubles cognitifs semblent être plus fréquents, étant donné il s'agit du sujet de cette thèse, ils seront détaillés par la suite. Cette forme tardive se distingue des autres formes de DM1 par le mode d'installation des symptômes. Ceux-ci suivent pour la plupart dans un délai de 5 ans environ l'apparition du premier symptôme, contrairement aux autres formes de DM1 où les symptômes s'installent progressivement au cours de la vie sur de plus longues périodes (étude DMSCOPE sur 2167 patients sur 28 centres experts) (7).

3. *Principaux organes cibles et conséquences en termes de suivi et traitements*

a) Atteinte musculaire

Les deux symptômes les plus évidents de la maladie lui ont donné son nom : la dystrophie et la myotonie. La myotonie est une lenteur à la décontraction musculaire, qui s'aggrave avec le froid, et est moins marquée après la répétition de geste et l'échauffement.

La dystrophie musculaire se caractérise sur le plan anatomopathologique par une association de nécrose, de fibrose et de régénération. Sur le plan clinique, elle se traduit par une faiblesse, touchant essentiellement les muscles axiaux, distaux et faciaux et plus tardivement les ceintures.

Cette atteinte peut être appréciée par l'échelle MIRS (11) qui est une échelle d'évaluation ordinale sur cinq points repris dans la **tableau 1**, en fonction de la progression distale à proximale dans la DM1. Elle est basée sur l'évaluation et le testing musculaire manuel de 11 groupes musculaires : les fléchisseurs du cou, six groupes musculaires proximaux (abducteurs

de l'épaule, fléchisseurs du coude, extenseurs du coude, fléchisseurs de la hanche, extenseurs du genou, fléchisseurs du genou), et quatre groupes musculaires distaux (extenseurs du poignet, fléchisseurs des doigts, dorsi-flexeurs de la cheville, fléchisseurs plantaires de la cheville).

Tableau 1 : Echelle de MIRS, évaluation de l'atteinte musculaire (muscular impairment rating scale)

Grade	Description
1	<i>Pas d'atteinte musculaire</i>
2	<i>Atteinte minime : myotonie , amyotrophie temporelle et région mandibulaire, faiblesse des fléchisseurs du cou, ptosis, voie nasonnée , absence de faiblesse musculaire distale hormis fléchisseurs des doigts</i>
3	<i>Faiblesse musculaire distale : Pas d'atteinte musculaire proximale hormis les extenseurs du coude</i>
4	<i>Atteinte légère à modérée des muscles proximaux</i>
5	<i>Atteinte musculaire proximale sévère (MRC < 3/5)</i>

Il existe également une hypotonie de la face et des muscles du cou, responsable d'un phénotype facial typique plus ou moins marqué chez les patients atteints de maladie de Steinert, le visage étant le plus souvent hypomimique, bouche entrouverte avec un inversement de la lèvre inférieure (bouche dite en chapeau de gendarme), ptosis, et atrophie temporale bilatérale en lien avec l'atteinte des muscles temporaux et massétéris (12) Cette atteinte faciale est illustrée par Taro Shimizu (13) sur la **figure 2**.



Figure 2: Aspect morphologique facial de la maladie de Steinert : dysmorphie faciale avec atrophie temporale bilatérale, diplégie faciale, forme longiligne du visage et début de calvitie, selon Taro Shimizu et al

b) Troubles du sommeil

La somnolence diurne (2), qui touche près de 39 à 77 % des malades (14) aggrave les troubles scolaires et les troubles cognitifs. Cette dernière est souvent d'origine mixte, médiée par une sur-prévalence de syndromes d'apnée du sommeil d'origine centrale ou obstructive, une hypoventilation alvéolaire, une irrégularité du sommeil paradoxal, mais aussi d'autres troubles du sommeil comme la narcolepsie.

L'hypoventilation alvéolaire et l'hypercapnie ne sont pas à elles seules responsables de la somnolence diurne excessive et peuvent même la précéder de plusieurs années. D'autres mécanismes entrent donc en jeu, et en particulier une perte neuronale en regard de la substance réticulée du noyau du raphé, mais aussi au niveau de l'hypothalamus, suggérant une origine centrale (14).

Certains traitements psychostimulants comme le modafinil ou le pitolisant peuvent être proposés. Le syndrome d'apnée du sommeil et/ou l'hypoventilation alvéolaire doivent être

dépistés et appareillés si besoin, par pression positive continue ou par ventilation non invasive (VNI) selon l'atteinte respiratoire.

c) Autres atteintes cliniques et prise en charge

Le **tableau 2** récapitule les différentes atteintes cliniques de la maladie de Steinert et leur prise en charge.

Tableau 2: atteintes de la maladie de Steinert, évaluation et prise en charge

Organes atteints	Clinique	Outils d'évaluation	Prise en charge actuelle
Muscles	- Dystrophie des muscles axiaux, distaux et faciaux (ptosis, hypomimie, bouche en chapeau de gendarme, atrophie bi temporale) et plus tardivement ceintures - Myotonie (aggravation par le froid, amélioration par répétition de gestes et l'effort)	- Echelle MIRS - Test de marche - Biopsie de muscle (optionnelle)	· Kinésithérapie · Evaluation tous les deux ans · Balnéothérapie · méxilétine 150–200 mg/8 h
Cerveau	- Atteinte substance grise et blanche - Troubles cognitifs - Troubles du sommeil (hypersomnolence diurne, irrégularité du sommeil paradoxal, narcolepsie)	- IRM cérébrale - Bilan neuropsychologique - Polysomnographie	· Rééducation, orthophonie · modafinil 50–100 mg pour la somnolence diurne excessive · pitolisant 4.5 a 18mg
Thyroïde et parathyroïde	- Hyperparathyroïdisme primaire ou secondaire - Carence en vitamine D - Nodules thyroïdiens	- PTH, calcémie, phosphorémie, 25-OH-vitamine D - TSH, échographie thyroïdienne	
Testicules, ovaires	- Hypogonadisme hypergonadotrope - Aménorrhée secondaire	LH, FSH, testostérone, oestradiol	
Pancréas	- Diabète, hyperinsulinisme	Glycémie à jeun, HPO	· metformine · Règles hygiéno-diététiques
Cœur	- Mort subite (4 à 10%) - Troubles de conduction - Troubles du rythme	- ECG - Holter rythmique - ETT tous les 3 à 5 ans recommandée - Etude invasive endocavitaire si anomalie de conduction sur ECG	En cas de BAV II : pacemaker

Poumon, muscles respiratoires	- Faiblesse de la toux, insuffisance respiratoire restrictive - Insuffisance respiratoire obstructive - SAOS	- EFR annuelle - Gaz du sang - Polysomnographie (optionnelle, sur point d'appel clinique)	· PPC si apnée du sommeil périphérique · VNI en cas d'atteinte centrale
Tube digestif	- Dysphagie / troubles de déglutition - Reflux gastro œsophagien, constipation chronique - Cholestase	FOGD en cas de dysphagie	· Traitements laxatifs · IPP
Œil	Cataracte	- Fond d'œil - Lampe à fente	Chirurgie de cataracte si nécessaire
Divers	Symptômes douloureux chroniques, 90% des patients Steinert (15)		

4. Diagnostic

Le diagnostic de Maladie de Steinert repose sur un faisceau d'arguments cliniques, confirmés par la biologie moléculaire.

L'ENMG peut également aider au diagnostic en mettant en évidence des décharges myotoniques en détection, c'est-à-dire des décharges électriques répétées et sans rythme de plusieurs fibres musculaires, comme représenté sur la **figure 3**.

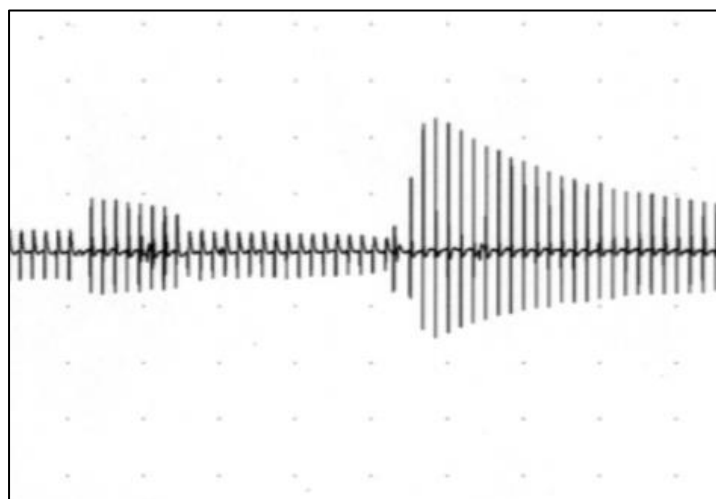


Figure 3: Décharge myotonique en détection

Le prélèvement d'un échantillon biologique (sang le plus souvent) va mettre en évidence l'expansion de triplets, confirmée en PCR afin de quantifier le nombre de triplets (1). L'analyse peut également se faire sur des villosités chorales, ou des amniocytes respectivement à 14 ou 16 SA (2).

Ce test est réalisable chez l'adulte symptomatique, ou apparenté asymptomatique majeur.

De façon rare, le test peut également être proposé aux enfants à partir de l'âge de 10 ans compte-tenu des conséquences cardiaques éventuelles. Il existe quelques limites au diagnostic par PCR car elle ne permet pas de mettre en évidence un nombre très précis de répétitions CTG quand celles-ci dépassent 1000 copies. De plus, il existe un phénomène d'instabilité somatique, qui signifie que le nombre de triplets peut se majorer au cours de la vie, varier dans différents organes mais également au sein d'un même organe. Cela complexifie d'autant plus la quantification précise du nombre de triplets. Il est important de le garder en mémoire pour notre étude, car cela pourrait contribuer à expliquer l'absence éventuelle de corrélation entre le nombre de triplets et l'atteinte cognitive, puisque, par exemple, le taux de triplets sanguin pourrait être inférieur au nombre de triplets au niveau cérébral.

B. Atteinte cognitive dans la DM1

1. Données de la littérature, atteinte cognitive et psychiatrique

Il existe une atteinte cognitive décrite chez les sujets souffrant de DM1, touchant les fonctions exécutives, caractérisée par des difficultés attentionnelles mais aussi par une difficulté à initier et à planifier des actions. Sont également décrits au premier plan, des troubles de la mémoire verbale, de l'attention visuelle, de la vitesse de traitement de l'information (16) ainsi qu'une atteinte visuo-constructive (17).

Sur le plan psycho-comportemental, il existe un plus grand nombre de troubles de l'attention avec ou sans hyperactivité, et des traits autistiques chez les sujets souffrant de maladie de

Steinert congénitale (18). La forme de l'enfant se révèle plus souvent par des troubles attentionnels sans hyperactivité. Des troubles neuropsychiques ou psychiatriques sont également décrits : phobies, anxiété et alexithymie (incapacité à exprimer ses émotions) (9).

Dans la forme adulte de DM1, les patients présentent le plus souvent des troubles anxieux, des traits de personnalité évitants, dépendants (10) ou une tendance à l'isolement social (9) et une apathie, c'est-à-dire une lenteur ou une inertie pour entreprendre les actes du quotidien.

La cognition sociale désigne l'ensemble des compétences indispensables aux interactions et à la régulation des conduites. Une étude comparant 50 patients DM1 adultes et 50 sujets sains a montré une altération de la cognition sociale chez les patients DM1, avec des phénomènes d'hypomentalisation sur le versant affectif, c'est-à-dire l'incapacité de déduire ce que l'autre ressent. Ces résultats n'étaient pas corrélés avec la sévérité de la DM1, ni à l'âge d'apparition de la maladie, mais corrélés au nombre de triplets CTG (19).

En ce qui concerne l'évolution des troubles cognitifs, une étude longitudinale d'une cohorte sur 5 ans de 37 patients (20) avait constaté un déclin cognitif chez près de 65% des patients, avec une prédominance sur les fonctions visuospatiales et les fonctions exécutives. Cette étude ne révélait pas de corrélation entre cette aggravation cognitive et le nombre de triplets CTG, ni l'atteinte musculaire ou le sexe. En revanche, les sujets ayant débuté leur maladie à un stade juvénile semblaient avoir une aggravation cognitive initiale plus rapide que les autres, sous réserve du faible effectif (20). Une autre étude de suivi sur 7 ans de 20 patients atteints de DM1 (21) de forme adulte ou tardive confirmait la progression du déclin des fonctions exécutives et attentionnelles. Ce travail ne retrouvait pas de corrélation avec l'aggravation motrice.

Enfin, une dernière étude de suivi sur 11 ans de 75 patients, présentant les différentes formes de la maladie à l'exception de la forme congénitale (22), confirmait un déclin cognitif prédominant sur les fonctions visuo-constructives, mais ne retrouvait pas (contrairement aux

études citées précédemment) d'aggravation des fonctions exécutives, et il n'y avait pas de corrélation avec le nombre de triplets CTG. Les données sont donc encore hétérogènes et à consolider sur de plus grands échantillons, ce qui demeure un défi lorsque l'on s'intéresse à des maladies rares.

A ce jour donc, aucun facteur prédictif clair de l'atteinte cognitive et de son aggravation ne sont connus.

2. Etudes anatomopathologiques des cerveaux de patients atteints de la maladie de Steinert

Sur des études anatomopathologiques post-mortem de cerveaux de sujets souffrants de DM1 (23), plusieurs caractéristiques ont été décrites. Tout d'abord, certaines substances ont été mises en évidence.

Parmi elles, les corps d'inclusion thalamiques, qui sont des formes ovalaires dans le cytoplasme des neurones, non spécifiques, car pouvant aussi être présents chez les sujets sains, sont retrouvés en plus grand nombre chez le patient DM1 à l'exception de la forme congénitale. Les corps de Marinesco sont, quant à eux, des composants intra nucléaires, que l'on retrouve surtout dans la substance noire. Or, ces éléments sont davantage mis en évidence chez les patients atteints de DM1 tout comme dans d'autres maladies neurodégénératives telle que la maladie d'Alzheimer.

On retrouve également au sein du parenchyme cérébral des dépôts, à type d'enchevêtrements neurofibrillaires (agrégats de protéine Tau), en particulier dans le cortex entorhinal, l'hippocampe, le cortex parahippocampique, le cortex temporal, les régions préfrontales et l'amygdale des patients atteints de DM1. En revanche, il n'est pas retrouvé de formation de plaques amyloïdes, et uniquement de très rares cas de dépôts d' α Synucléine (24)

Sur le plan cellulaire, il a été décrit une gliose diffuse de la substance blanche profonde, associées à une dilatation des espaces péri ventriculaires.

Les patients DM1 présentaient également des foyers d'ARN, c'est-à-dire des neurones remplis d'ARN séquestrés dans les noyaux cellulaires de façon assez diffuse, au niveau du cortex, de l'hippocampe et des thalamus (23).

3. Implications de la neuro imagerie

Il est décrit dans la DM1 une atrophie corticale fronto-temporale et des lésions de substance blanche dans ces mêmes territoires, mais sans franche corrélation avec la sévérité des troubles neurocognitifs (25).

Les patients DM1 présentent également une atrophie cérébrale diffuse, touchant également le cervelet, les noyaux gris centraux et l'hippocampe. Ces lésions semblent être davantage présentes dans les formes adultes (26), comme le montre la fraction parenchymateuse cérébrale (« *brain parenchymal fraction* »), définie comme le rapport entre le parenchyme cérébral total et l'espace intracrânien total. Cet indice semble progresser avec l'âge, et ne semble pas corrélé aux autres données cliniques de la pathologie (nombre de triplets, atteinte motrice),

La dilatation des espaces de Virchow Robin (espaces entourant les vaisseaux de petits calibres intra cérébraux) est également une caractéristique de la pathologie. Ces dilatations des espaces de Virchow Robin sont plus fréquentes chez des patients âgés, ou atteints de pathologies dégénératives comme la maladie d'Alzheimer ou l'angiopathie amyloïde (27).

Dans les formes congénitales, il a été observé une atrophie très précoce du corps calleux. Celle-ci est parfois pré symptomatique et traduit une atteinte non seulement neurodégénérative mais également structurelle (28).

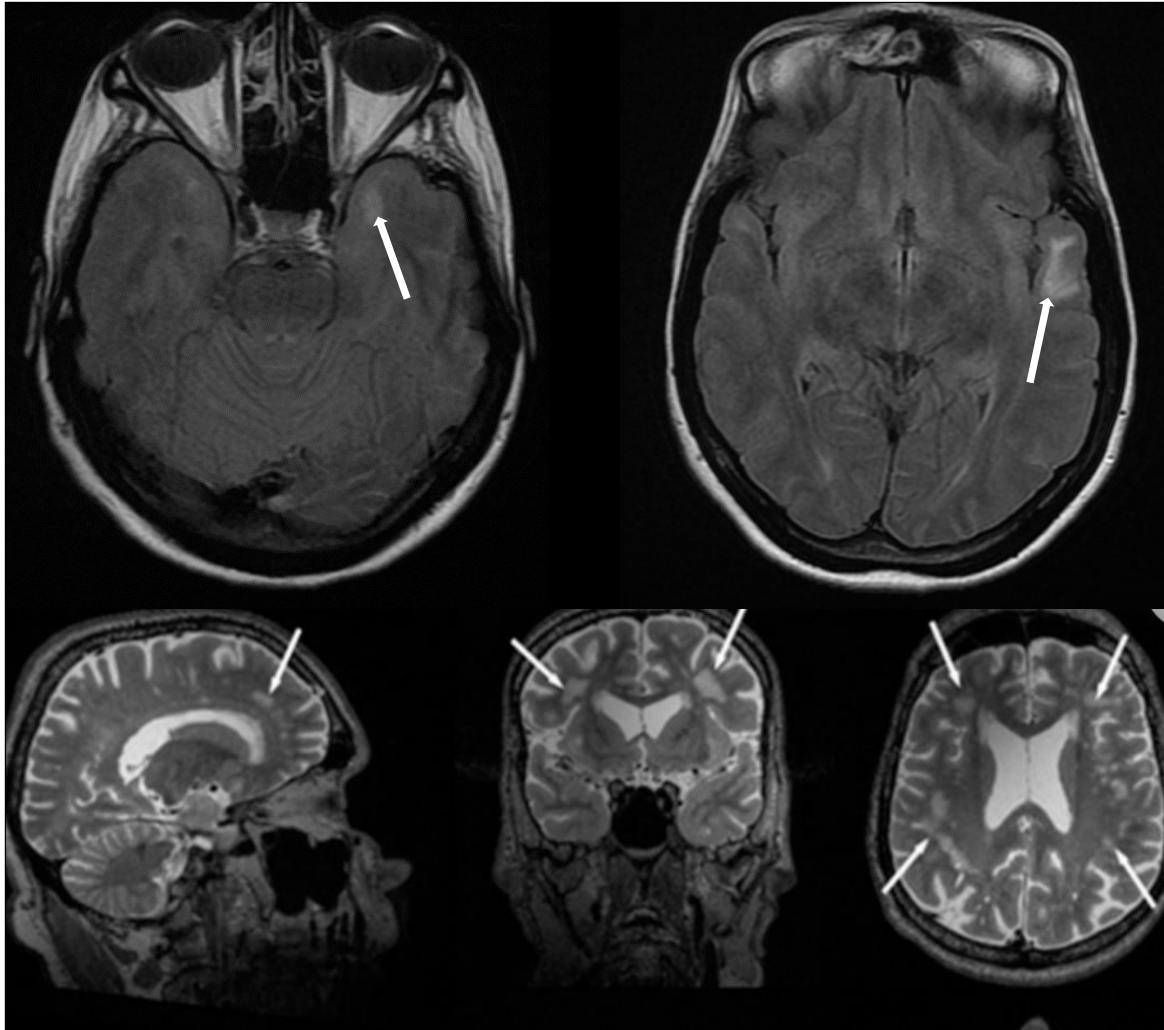


Figure 4 : Lésions de substance blanche (*flèches blanches*) *d'un patient de la cohorte Lilloise et selon Martina Minnerhop et al*

Au niveau de la substance blanche, des anomalies en imagerie de diffusion ont été décrites, reflet de la diffusion des molécules d'eau, qui circulent normalement sur un mode anisotrope et que l'on peut quantifier selon la fraction d'anisotropie (FA). Dans la DM1 adulte, il semble exister une réduction de la FA, qui correspond à une désorganisation microstructurale de la substance blanche. Ces lésions sont illustrées sur la **figure 4**. Une fois encore, il n'a pas été mis en évidence de corrélation franche avec les données démographiques de la pathologie, mais cela pourrait expliquer la baisse du MMSE, les études restent néanmoins discordantes à ce sujet. Il est difficile de savoir pour le moment si ces lésions sont évolutives ou non, car il

existe une hétérogénéité des données dans la littérature, mais il semble que ces paramètres de diffusivité soit également présent dans les stades congénitaux et infantiles de la pathologie.

Les lésions de substance blanche (corticale et sous-corticale (28)) semblent être présentes dès le début de la pathologie, et associées à certains signes cliniques : myotonie, apathie et somnolence diurne excessive (29).

Les altérations de substance grise et de substance blanche dans le cerveau des patients DM1 sont des modifications lentement évolutives, ce qui les rend pour le moment peu sensibles pour un dépistage de la progression de la maladie.

Concernant l'imagerie fonctionnelle, une étude retrouvait en TEP Tau un marquage important en regard des lobes temporaux, moindre que chez les sujets atteints de maladie d'Alzheimer mais probablement en lien avec une fixation moins intense du marquage de la forme ON3R de Tau (forme classique chez le sujet DM1) que sur les autres isoformes (30).

Par ailleurs, il a été mise évidence qu'il existait une absorption moindre du glucose en TEP FDG dans les cerveaux de patients avec DM1, traduisant un hypométabolisme fronto-temporal bilatéral (15).

D'autres études se sont intéressées au rôle des plexus choroïdes. Les sujets atteints de DM1 présentent le plus souvent une atrophie périventriculaire, avec une augmentation du volume des ventricules. Cela serait en lien avec la toxicité des transcrits CUG anormalement élevés dans les plexus choroïdes, ce qui perturbe l'expression des cellules souches neuronales (31). Il a également été démontré sur les souris que la perte d'expression de MBNL2 (protéine d'épissage) empêche le développement des plexus choroïdes en regard des ventricules latéraux, qui ont une large implication dans la régulation des cellules souches neuronales.

4. Données de biomarqueurs dans la maladie de Steinert :

La physiopathologie de l'atteinte cognitive de la DM1 est un sujet de débat et de recherche, en particulier s'agit-il d'un trouble neurodéveloppemental, neurodégénératif, ou mixte. Sa caractérisation est encore imparfaite, avec des phénotypes variés.

Une des hypothèses est que les troubles cognitifs de la DM1 sont en lien avec une tauopathie.

La protéine Tau est une protéine codée par le gène MAPT sur le chromosome 17q21, assurant la stabilité des microtubules, impliqués dans le trafic intra cellulaire (32), mais aussi impliquée dans la division cellulaire et la morphologie cellulaire (33).

La protéine Tau possède 6 isoformes en fonction de l'épissage du gène MAPT, se différenciant par la présence ou non de deux exons terminaux (on parle alors de formes ON, 1N ou 2N), et elle possède trois ou quatre séquences d'acides aminés dans le domaine se liant aux microtubules (3R 4R) (34). Elle est schématisée par la **figure 5**.



Figure 5 : Protéine Tau selon Yuxing Xia et al

Les patients atteints de DM1 ont une surexpression des formes ON3R (4,32), et sous expriment les isoformes Tau avec les séquences peptidiques codées par les exons 2 et 3.

Dans la DM1, du fait de l'altération de l'épissage de l'ARNm de la protéine Tau, celle-ci peut s'agréger dans les noyaux des neurones aux dépends de l'amygdale, de l'hippocampe, du cortex entorhinal et du cortex temporal, formant ainsi des agrégats neurofibrillaires intracellulaires, responsables d'une mort neuronale (32).

Ce mécanisme de tauopathie peut aussi être impliqué dans d'autres formes de pathologies de la mémoire dégénératives comme la maladie d'Alzheimer, la dégénérescence cortico-basale et la paralysie supra nucléaire progressive (35), illustrées ci-dessous (**Tableau 3**).

Tableau 3 : Aspects cognitifs des différences atteintes cognitives

Pathologie	Clinique	Aspect cognitif	Physiopathologie
DLFT Tau	· Désinhibition · Apathie · Perte d'empathie · Persévérance ou comportements compulsifs et ritualisés, · Troubles du comportement alimentaire	Altération des fonctions exécutives avec une mémoire épisodique et fonction visuospatiale relativement épargnée	· Tauopathie 3R, 4R ou mixte · Localisations frontales ou temporales
Paralysie supra nucléaire progressive	· Ophtalmoplégie supranucléaire · Dysarthrie sévère · Rigidité axiale, posture d'extension du cou, chute précoce	· Syndrome dysexécutif, apathie · Réduction des fluences verbales	· Tauopathie 4R, localisations frontale et du globus pallidum · Atteinte du noyau subthalamique, substance noire, noyau rouge
Dégénérescence cortico basale	· Apraxie orobuccale ou apraxie de membres · Troubles sensitifs d'un hémicorps, extinction sensitive · Phénomène de la main étrangère et de lévitation · Syndrome extra pyramidal asymétrique, associé à des myoclonies et phénomènes dystoniques	· Syndrome dysexécutif · Apraxie idéomotrice · Syndrome de Benson (atrophie corticale postérieure) · Aphasie progressive non fluente agrammatique	· Tauopathie 4R hyperphosphorylée dans les · Astrocytes formant les plaques astrocytaires, aire pré rolandique, atteintes frontales et pariétales supérieures, substance noire
Maladie d'Alzheimer	· Oubli à mesure, Syndrome aphaso-apraxe, agnosique	· Atteinte de la mémoire épisodique · Possibilité de syndrome atypique (syndrome cortical postérieur)	· Tauopathie mixte · Atteinte diffuse hippocampe, cortex temporal · Régions associatives (pôle frontal, pariétal)

L'étude du LCR est utilisée en pratique courante notamment dans certaines maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer, caractérisée par une concentration d'A β 42 et A β 42/A β 40 basse, en lien avec les plaques amyloïdes cérébrales, et des concentrations de tau totale et phosphorylée (p-tau) élevées, corrélées à l'intensité de la neurodégénérescence. Ce profil LCR a une spécificité de 90% (36).

Quelques études du LCR de patients DM1 ont également été réalisées, afin d'essayer de comprendre ce qui sous-tend les troubles cognitifs. En ce qui concerne les sujets DM1, la plupart présentent une élévation significative de Tau Totale (32) et il semblerait que le taux de A β 42 soit la plupart du temps à des taux normaux ou avec un ratio A β 42/A β 40 dans les normes, ce qui corrèle bien avec l'absence de plaque amyloïde retrouvé dans le cerveau des patients DM1 (32). La protéine p-tau semble également augmentée chez les patient DM1 souffrant de troubles cognitifs selon une série de cas récente concernant 7 patients (30), mais à des taux moindres que dans la maladie d'Alzheimer.

Cependant, une étude sur 32 patients ne retrouvait pas de corrélation entre l'élévation de Tau totale/phospho-tau et la sévérité des troubles cognitifs et pas non plus de corrélation entre l'élévation phospho-tau et le nombre de triplets CTG (30) (32) mais là encore sur un faible échantillon de malade.

Ainsi, il semble exister une tauopathie chez les patients Steinert, sans argument franc à l'heure actuelle pour la lier aux troubles cognitifs.

D'autres marqueurs du LCR et du sang ont été étudiés dans la DM1 comme les neurofilaments, dont le taux sérique semble bien plus élevé chez les patients DM1 souffrant des troubles cognitifs (sur une série de 53 patients, dont 13 pré-présymptomatiques) que chez les patients DM1 n'ayant pas d'atteinte cognitive (29). Par ailleurs, le taux de neurofilaments corrélait avec l'âge, le nombre de triplets CTG, ainsi que la leucopathie cérébrale.

Les neurofilaments sont un reflet de mort neuronale. Il s'agit d'une protéine du cytosquelette neuronal mais qui serait également impliquée dans la formation de la gaine de myéline. Il est possible de les doser (essentiellement les chaînes légères des neurofilaments) dans le sang circulant car ils y diffusent à partir du LCR.

Ils ne sont pas spécifiques d'une pathologie en particulier mais leur taux est très élevé dans les maladies neurodégénératives avec mort neuronale rapide, surtout les maladies à prions, les

dégénérescences lobaire fronto-temporales, et la sclérose latérale amyotrophique. De façon moins significative que les pathologies précédentes, ils augmentent aussi dans la MA et souvent de façon parallèle à la diminution du taux $A\beta$ (37).

La corrélation qui est soulevée entre l'élévation du taux de neurofilaments, qui est plutôt un marqueur de souffrance de substance grise, et les anomalies de substance blanche n'est pas encore bien comprise mais cela a déjà été décrit avec des pathologies de substance blanche comme la sclérose en plaques (38), suggérant qu'il ne s'agit pas d'une coïncidence avec les études sur le Steinert. Les neurofilaments s'élèvent plus précocement que l'apparition de l'atrophie sur l'IRM cérébrale, et pourraient donc être un bon marqueur de neurodégénérescence, avant que les signes IRM n'apparaissent. Ils pourraient traduire également d'une neurodégénérescence secondaire à une atteinte de la substance blanche.

Enfin, selon une étude sur 7 patients (30), le taux de neurofilament sanguin est corrélé à l'augmentation de phospho tau et Tau totale dans le LCR, traduisant 2 mécanismes parallèles de mort neuronale chez les patients DM1.

Quant à l'hypothèse sur le rôle des plexus choroïdes, il a également été détecté une augmentation de l'expression du gène MAPT au sein des plexus choroïdes, ce qui est en bonne corrélation avec les niveaux de protéine Tau anormalement élevé dans le LCR comme précédemment décrit.(31).

Cette étude retrouvait également une baisse du taux de PSAP, une protéine impliquée dans la prolifération et surtout la survie de cellules du SNC.

C. Physiopathologie de l'insulinorésistance, cascades moléculaires

L'insulinorésistance se traduit par une altération de la réponse cellulaire et tissulaire au glucose. Les cellules de Langerhans du pancréas sont à l'origine de la libération de l'insuline lorsque la glycémie augmente, à partir d'un précurseur appelé pro insuline

1. Insulinorésistance à l'échelle cellulaire

L'insuline est nécessaire à la fois dans la régulation du métabolisme du glucose mais également dans le métabolisme lipidique et la synthèse protidique, elle permet le transport du glucose par l'internalisation du récepteur GLUT4.

Le C peptide est un produit de clivage de la pro insuline, qui est produit en quantité égale à l'insuline lors de l'exposition à des taux élevés de glucose. Cependant, le C peptide a une durée de vie plus longue que l'insuline, et il est donc un bon marqueur sanguin de la libération d'insuline, d'autant plus qu'il résiste au premier passage hépatique (et donne un bon reflet de la réserve pancréatique non faussée par les injections d'insuline exogène chez les patients diabétiques insulinorequérant). Il semblerait que le C peptide ait une action propre, bien que cela ne soit pas encore parfaitement compris, notamment source de complications macrovasculaires, d'hypertension artérielle, de dyslipidémie.

L'insuline se fixe ensuite à ses récepteurs, et il en existe deux types principaux : le récepteur à l'insuline (IR) et le récepteur à l'IGF1 (insulin growth factor).

Le récepteur à l'insuline a lui-même 2 isoformes : IR-A et IR-B, le premier ayant une plus grande affinité pour l'insuline, une internalisation plus rapide, mais une capacité à activer les voies d'aval moins forte (39). Les autres ligands des IGF1R sont IGF1 et IGF2, hormones métaboliques, qu'on retrouve également au niveau cérébral (39). Elles y sont impliquées dans la neurogenèse, la neuroprotection. Au niveau musculaire elles interviennent dans la prolifération des myoblastes (cellules musculaires) et la réparation musculaire. IGF1 et IGF2 partagent des analogies de structure avec l'insuline.

Enfin, les IR et les IGF1R peuvent se coupler pour former un complexe répondant à la fois à la stimulation de l'insuline et de l'IGF1-2.

C'est par un phénomène d'autophosphorylation que le récepteur à l'insuline est activé par l'insuline (40). Par la suite, des voies de signalisation intracellulaires sont activées, comme la voie de la kinase MAP, et de la PI3-K (phosphatidylinositol 3-kinase) (41). La voie PI3K induit la production de PIP3 qui active PDK1 puis AKT, qui active à son tour la PKC, impliquée dans la translocation du transporteur du glucose GLUT4 dans le muscle et dans le tissu adipeux.

La voie AKT est également impliquée dans la phosphorylation de la GSK3 (glycogen synthase kinase-3, impliquée dans l'inhibition de la production de glycogène), ce qui a pour conséquence d'activer le glycogénèse (40)

La voie de la MAP kinase est quant à elle impliquée dans les effets mitogènes de l'insuline.

Ces voies de phosphorylation peuvent être perturbées notamment par certains facteurs tels que les acides gras libres, les cytokines inflammatoires comme les TNF alpha, qui induisent une inactivation des récepteurs insuliniques (42). Ces facteurs sont induits notamment par la masse grasse viscérale.

Lors de l'inhibition de la voie PI3K – AKT, il s'en suit une réduction de la production endothéliale de NO, ce qui provoque un dysfonctionnement endothélial, et une réduction de la translocation de GLUT4, entraînant ainsi une moindre absorption du glucose par les muscles squelettiques et les tissus adipeux (43). Les différentes voies cellulaires de l'insuline et leurs perturbations au cours de l'insulinorésistance sont schématisées dans la **figure 6**.

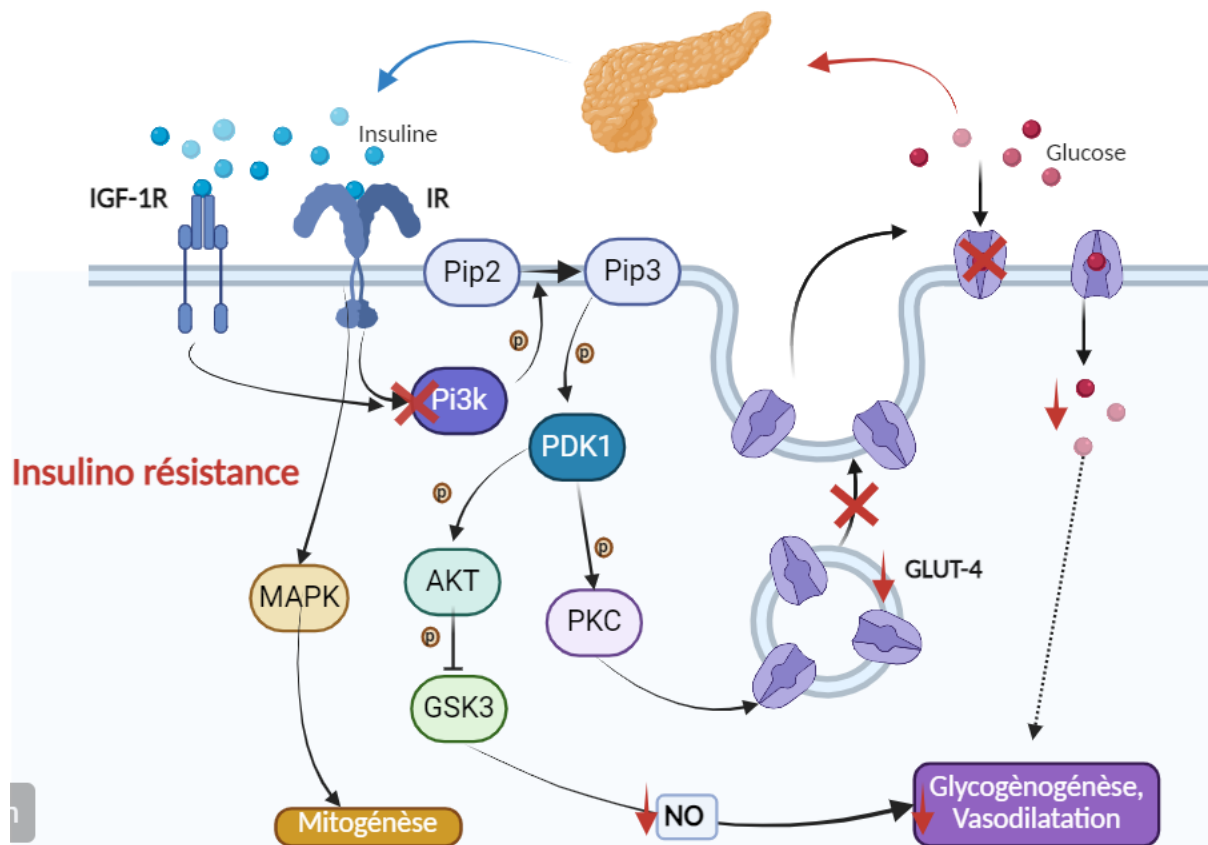


Figure 6 : Mécanismes cellulaires d'insulinorésistance : la résistance à l'insuline bloque l'action de la Pi3K avec pour conséquence un défaut d'expression de Glut-4 (impliqué dans la translocation du glucose), une levée de l'inhibition de GSK3 qui va ainsi inhiber la sécrétion de NO, provoquant une vasoconstriction. Réalisé avec Biorender

Dans un premier temps, pour palier à l'insulinorésistance, le pancréas produit davantage d'insuline et de C peptide, à l'origine de complications listées **Tableau 4**.

Tableau 4 : Complications de l'insulinorésistance

Atteinte hépatique	Stéatose hépatique
Atteinte cardio-vasculaire	HTA Obésité Dyslipidémie : augmentation des triglycérides, hausse du LDL Baisse du HDL Diabète de type 2
Atteinte respiratoire	SAOS
Atteinte rénale	Insuffisance rénale chronique
Atteinte Oncologique	Majoration du risque de cancer digestif
Atteinte Endocrinienne	Hyperandrogénie Syndrome des ovaires polykystiques Anomalies du cycle menstruel
Atteinte neurologique	Microangiopathie vasculaire

2. Profils métaboliques des sujets Steinert :

L'insulinorésistance est présente chez 20 à 80% des sujets DM1 (44). Le plus souvent, le rapport masse grasse sur masse maigre abdominale et des membres inférieurs est plus élevé chez les sujets DM1, ce qui est un facteur de risque important d'insulinorésistance. Cette répartition peut être en lien avec les altérations métaboliques mais aussi la diminution de l'activité physique au vu du handicap clinique, notamment l'atteinte précoce des muscles axiaux (45). Dans la maladie de Steinert, plusieurs dysfonctionnements propres à ces patients peuvent être observés au sein de la cascade métabolique de l'insuline.

Tout d'abord, il existe une diminution du nombre des récepteurs insuliques (39), car la myotonine protéine kinase (DMPK) est nécessaire pour le trafic intracellulaire des récepteurs à l'insuline (46), les récepteurs à l'insuline sont donc séquestrés en intra cellulaire et ne peuvent être exprimés à la membrane cellulaire (47).

Il est également décrit une baisse de l'IGF1 circulant chez patient DM1.

De plus, selon des études *in vitro*, les perturbations qu'engendrent l'accumulation de CUG intracellulaire altère l'épissage de l'ARNm du récepteur à l'insuline qui est donc mal exprimé. Si l'exon 11 est exclu, la structure du récepteur est altérée aux profit d'une surexpression d'un récepteur fœtal de l'insuline, qui fixe plutôt la pro insuline ou d'autres facteurs de croissance ressemblant à l'insuline, mais avec un effet moindre sur le métabolisme du glucose (44).

Une étude sur des souris knock-out (dépourvues du gène DMPK) a montré une moindre activité des voies métaboliques AKT, PKC et GSK3 (46) en aval du récepteur qui n'assurent pas leurs fonctions de régulation du métabolisme du glucose, notamment au niveau cérébral (3). Du fait de ces altérations génétiques, on observe chez le sujet DM1 une élévation des glycémies sanguines, et une réponse insulinaire et pro insulinaire exagérée après des tests de provocation orale au glucose, traduisant d'un mécanisme de compensation du fait de la résistance à l'insuline.

De ce fait, les patients souffrant de maladie de Steinert ont le plus souvent des taux d'insuline post prandiale anormalement élevés (12). En revanche, ils ne présentent que plus rarement un diabète (correspondant à des glycémies élevées à jeun supérieures à 1,26g/l ou une HPO entre 1,40g/l et 2 g/l à 120 minutes selon les critères de l'American Diabetes Association), et les hypoglycémies sont peu courantes malgré l'hyperinsulinisme (39).

En plus de la résistance à l'insuline, les sujets DM1 sont plus sujets à l'hypertriglycéridémie, à l'augmentation du taux de LDL, et à un taux bas de HDL, correspondant à des critères du syndrome métabolique.

Il semblerait également que les sujets DM1 présentent un taux de TNF et d'IL6 pro inflammatoire plus important, du fait des altérations du métabolisme lipidique par anomalies d'épissage des protéines impliquées (48), avec des taux de leptine plus élevés.

Or, les anti-TNF et IL6 sont malheureusement pourvoyeuses d'insulinorésistance.

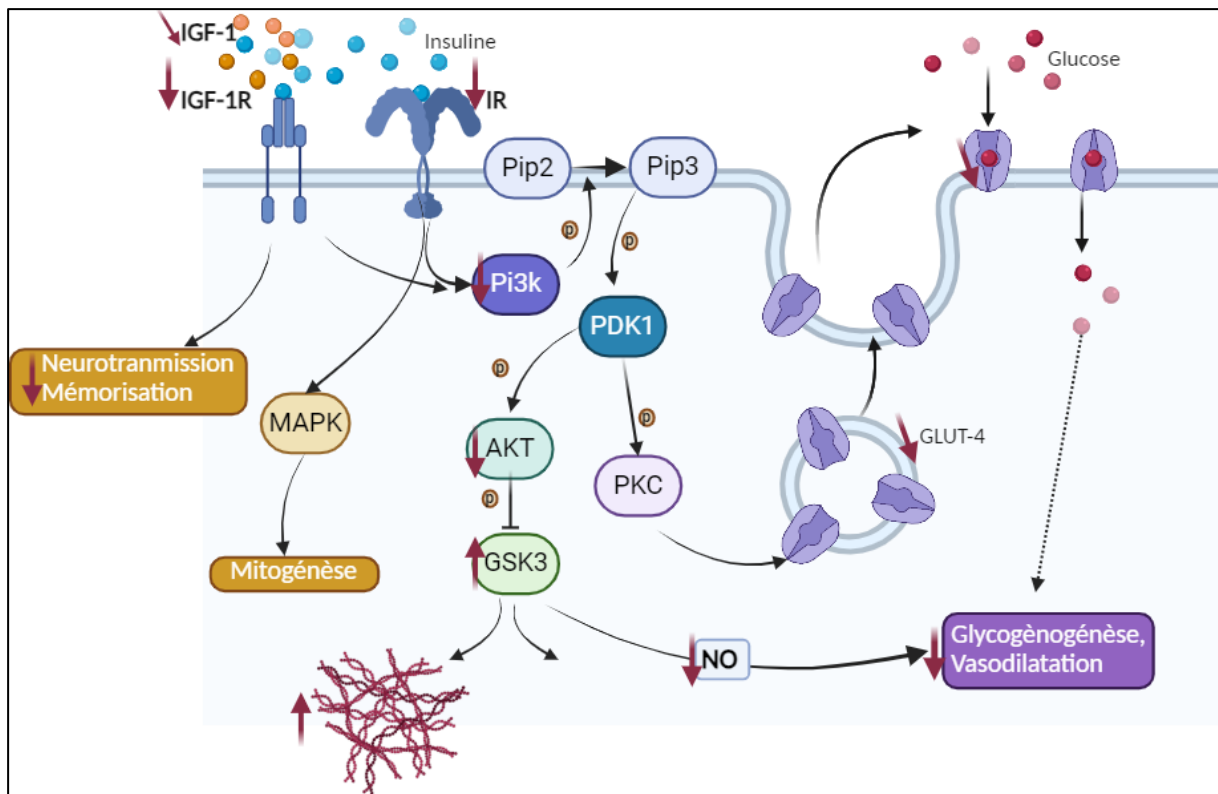


Figure 7: Altération du métabolisme insulínique au cours de la maladie de Steinert : en plus des mécanismes liés à l'insulinorésistance, la maladie de Steinert se caractérise par une diminution de l'expression de l'IGF-1 et de son récepteur, par la présence d'un récepteur fœtale à l'insuline. Altération des voies PI3 AKT. De plus la pathologie contribue à la formation d'agrégats de protéine Tau phosphorylée en favorisant GSK3 par la levée de son inhibition. Réalisé avec BioRender

5. Conséquences sur la cognition de l'insulinorésistance

a) Troubles cognitifs chez le patient diabétique :

On connaît déjà chez le diabétique les effets de l'insulinorésistance sur la cognition. Il est démontré que les patients diabétiques, présentent plus de troubles cognitifs, et ce à tous les stades du diabète (49), en particulier chez les patients présentant un diabète de type 2, ou coexiste généralement un syndrome métabolique. Le risque est majoré de 50% à 60% de développer des troubles cognitifs sévères par rapport à la population générale (49), et ce, de manière encore plus significative chez les femmes que chez les hommes.

En effet, le diabète est associé à un déclin cognitif supérieur de 19% sur 20 ans par rapport aux personnes qui n'en sont pas atteintes (50), et ce risque est présent dès le stade de l'insulinorésistance (51). De la même manière, il existe un surrisque deux à trois fois plus élevé de présenter une maladie d'Alzheimer en cas de diabète (52)

Le profil cognitif des patients diabétiques correspond à une diminution de la vitesse de traitement des informations, une altération des fonctions exécutives et visuospatiales ainsi que de la mémoire verbale (49).

Le profil cognitif partage donc des similitudes avec le profil des patients DM1.

Certains facteurs de risque de développer des troubles cognitifs chez le diabétique ont été mis en évidence, comme un faible taux de peptide C (reflet de l'épuisement de la réserve insulinaire), l'âge avancé, un mauvais contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires, une durée prolongée du diabète, et l'atteinte microvasculaire présente au diagnostic (53).

Par ailleurs, l'hyperinsulinisme au sein du tissu cérébral est corrélé à une augmentation du taux de A β 1-40 et 1-42 dans le cerveau de rats diabétiques. Une étude sur des rats traités par de la streptozotocine (agent alkylant) ont eu pour effet de rendre leur cerveau insulinorésistant : ils ont présenté à distance des altérations de comportements proches de ce qui est observé dans les modèles murins de maladie d'Alzheimer avec altérations de la mémoire et des capacités d'apprentissage (54).

Sur le plan thérapeutique, la metformine a été étudiée dans plusieurs études afin de mettre en évidence une éventuelle influence dans le contrôle des troubles cognitifs chez les patients souffrant de diabète de type 2 (55) (2)

Son mode de fonctionnement est de bloquer le complexe I mitochondrial et d'activer la voie de l'AMP kinase qui bloque les voies de synthèse du glucose et des lipides. Elle agit également sur le tube digestif en limitant l'absorption intestinale de glucose (2). Cet antidiabétique oral -le plus utilisé chez les diabétiques- traverse la BHE pour ensuite se

propager à l'ensemble des aires cérébrales. Certaines études in vivo chez l'animal comme la souris semblent lui attribuer un effet neuroprotecteur, par réduction de la phosphorylation de Tau.

Chez l'Homme, elle semble réduire le risque de démence notamment proche d'Alzheimer par rapport à des patients naïfs de traitements.

Une étude longitudinale sur 365 patients diabétique de type 2 sur 4 ans a montré une réduction des troubles cognitifs après 6 ans d'utilisation de metformine (56) par rapport au groupe témoin.

Une étude observationnelle sur 6 ans de 67 731 participants non déments, non diabétiques initialement, âgés de 65 ans ou plus (57) a analysé le risque de démence de patients diabétiques ou non, et en fonction du traitement initiée. Le taux de démence était plus élevé chez ceux ayant développés un diabète de type 2 par rapport aux autres, et parmi 3 groupes de traitements initiés, la Metformine était le groupe où il y avait moins de démence observée.

Les souris DB/DB, phénotype de laboratoire ayant un diabète et une obésité, présentent des taux élevés de Tau et Phospho tau après analyse du parenchyme cérébral. Une fois traitées par de la metformine, elles avaient des niveaux de protéine Tau totale et de phospho Tau réduit par rapport à des souris témoins (11 souris témoins et 11 contrôles qui ont reçu de la Metformine) après analyse de leur tissu cérébral. Elles semblaient également avoir un taux de synaptophysine en hausse, molécule impliquée dans la transduction neuronale (55).

En revanche, les glycémies à jeûn élevées des souris DB/DB n'étaient pas corrigées avec la metformine pendant 18 semaines. De plus, les souris DB/DB n'ont pas été améliorées par le traitement metformine lors du test du labyrinthe de Barnes, qui vise à évaluer l'orientation d'une souris (reflet de l'apprentissage et de la mémoire), et donc il n'y avait sur cette étude pas de traduction clinique de la baisse de Tau.

b) Physiopathologie des troubles cognitifs en lien avec l'insulinorésistance

Les neurones possèdent des récepteurs à l'insuline, en particulier au niveau des terminaisons synaptiques; ces récepteurs ont des structures différentes et de plus petit poids moléculaires que les récepteurs périphériques (58). En particulier, on retrouve des récepteurs à l'insuline d'isoforme A au niveau cérébral (IR-A), semblant plus sensible à l'IGF encore qu'à l'insuline.

La source d'insuline cérébrale est encore mal définie de façon certaine, mais il semble qu'elle puisse passer à travers la barrière hémato-encéphalique via des transporteurs passifs et actifs (58). La signalisation qui en découle est impliquée dans la mémoire et l'apprentissage, on retrouve un fort taux de ces récepteurs insuliniques au sein de l'hippocampe.

Une étude chez des rats non diabétiques (59) s'est intéressée à leur comportement après injection unique d'insuline à forte dose suite à une tâche d'apprentissage. Leurs résultats étaient meilleurs que ceux du groupe n'ayant rien reçu, témoignant du rôle de l'insuline en contexte aigu dans la capacité de consolidation de la mémoire, face à une épreuve de stress.

L'insuline a d'autres rôles au sein du cerveau, notamment le rôle de régulateur de plusieurs neurotransmetteurs : acétylcholine, norépinéphrine, épinéphrine, Dopamine, et GABA(A) (49). Elle joue un rôle dans le métabolisme des mitochondries donnant l'énergie nécessaire aux cellules de l'hippocampe, impliqué dans la mémoire (60). Lorsqu'il existe une insulinorésistance cérébrale, le métabolisme de la mitochondrie est altéré, elle produit beaucoup de ROS, et n'assure plus ses rôles essentiels dans la neurotransmission.

Au contraire (Figure 6), l'insulinorésistance génère une élévation du taux de GABA, et cette élévation semble diminuer les performances cognitives sur des évaluations de modèles murins (52).

Les patients diabétiques montrent des taux cérébraux de Dopamine plus faible.

L'insuline permet également le blocage de la voie GSK3B, impliquée dans la phosphorylation de la protéine Tau (via l'activation de la glycogène synthase kinase) (61). Une perte de fonction des IR-A (comme chez les diabétiques) entraîne une majoration de l'activation de GSK3B, induisant ainsi une hyperphosphorylation de Tau, et par définition la formation d'agrégats neurofibrillaires. L'augmentation de Tau phosphorylée entraîne une inflammation cérébrale chronique avec une augmentation de taux de $\text{TNF}\alpha$.

Par exacerbation de la voie mTOR, on note une limitation de l'autophagie, donc une accumulation de Tau, et une perte de la plasticité cérébrale.

De la même manière, dans des études in vivo chez la souris, il a été démontré que l'hyperinsulinisme chronique périphérique augmentait la phosphorylation de Tau (58). Il s'agit là d'un cercle vicieux, car la baisse de l'IGF1 au niveau cérébral est en lien avec une hyperphosphorylation de Tau sur des modèles murins in vitro (47).

L'insulinorésistance au niveau cérébral entraîne une vasoconstriction et une diminution de la production de NO par altération de la voie PI3-AKT, induisant ainsi une diminution du flux sanguin cérébral, source de lésions neuronales et de stress oxydatif (58). Cette vasoconstriction entraîne et participe également à la formation de plaques d'athérome

Les différentes complications cérébrales de l'insulinorésistances sont représentées dans la **figure 8**.

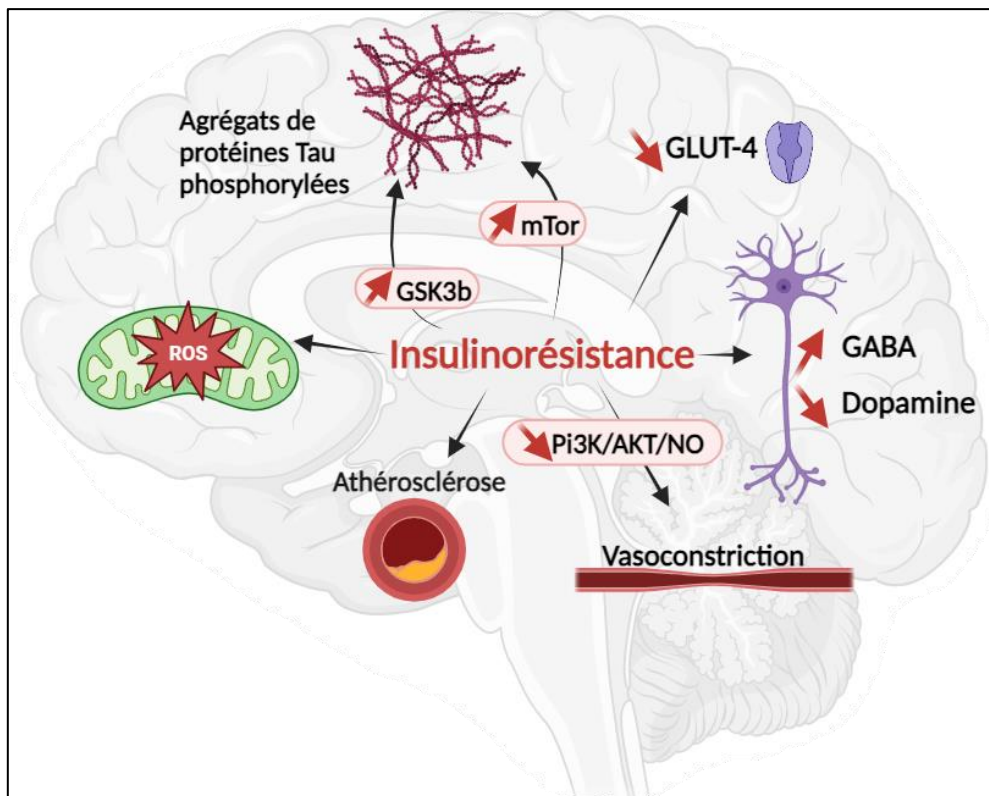


Figure 8 : Conséquences cérébrales de l'insulinorésistance : l'insulinorésistance induit des lésions mitochondriales qui produisent des ROS, diminue la sécrétion de Dopamine et augmente la libération de GABA, à l'origine d'une fonction neuronale altérée. Elle favorise également la phosphorylation de Tau et son agrégation et induit des lésions vasculaires par vasoconstriction associée à l'athérosclérose. Réalisé avec BioRender.

c) Dans la maladie de Steinert

Une étude a montré chez 11 patients DM1 diabétiques une altération du métabolisme du glucose au niveau cérébrale, en comparaison à 11 patients contrôles sains, grâce à la TEP 18 FDG (62)

Certains troubles neurocognitifs retrouvés chez des patients insulinorésistants comme l'apathie ou les troubles visuospatiaux (63) sont également décrits chez les patients avec DM1.

La metformine a également été évaluée dans la DM1, mais en particulier pour son action sur la motricité. En effet, elle agit sur certains défauts d'épissage qu'elle induit la pathologie, et des données semblent suggérer qu'elle puisse limiter le risque de cancer et qu'elle améliore la

mobilité des patients Steinert, sans avoir pour l'instant chercher à savoir si elle présentait un impact sur le plan cognitif.

Le tableau 5 ci-dessous vise à reprendre ce en quoi la metformine a déjà été évaluée dans la DM1.

Tableau 5 : Impact de la metformine chez les patients atteints de DM1

Population	Effets	Action suspectée
Modèles murins DM1	Amélioration de la relaxation musculaire (64)	Réversibilité des défauts d'épissage de certains gènes comme celui codant pour le canal chlore CLCN1
Fibroblastes de patients DM1	Sur 7 patients DM1, prolifération des fibroblastes après 3 jours d'exposition à la Metformine (65)	Limite les altérations du métabolisme du glucose Limite la production de dérivés de l'oxygène
Patients DM1	Amélioration de la mobilité Bénéfice sur le test de marche de 6 minutes (2) Sous metformine, gain de 32,9 mètres en moyenne sur une distance parcourue de 6 minutes versus 3,7 mètres chez ceux sous placebo après une exposition de 52 semaines à la Metformine (jusque 3g par jour) (66)	Limite les défauts d'épissage Limite les anomalies mitochondriales et des voies de phosphorylation

Rationnel de l'étude

La plupart des études chez les patients DM1 souffraient de faibles effectifs, avec des outils d'évaluation peu normés et malgré l'augmentation des données d'imagerie, de biologie et d'anatomo-pathologie, l'atteinte cognitive de la DM1 reste peu connue, et encore peu claire. Il reste à savoir si l'ensemble de ces anomalies aboutissent à un syndrome démentiel. Les résultats des études sont parfois discordants et il existe peu de connaissances sur les facteurs influençant l'aggravation cognitive.

La plupart du temps, les études mélangent différentes formes de DM1, or il semble exister une différence entre les troubles cognitifs de DM1 congénitale et de la forme adulte. De plus, du fait du faible nombre de patients acceptant le suivi au long cours des études (pour des raisons de troubles du comportement comme décrit ci-dessus), le déclin cognitif pourrait être sous-estimé.

Les patients DM1 ont un sur-risque de développer une insulino-résistance du fait d'un mauvais épissage de l'ARNm du récepteur à l'insuline et d'autres altérations de la cascade. En outre, ils présentent vraisemblablement une altération de l'épissage de Tau, avec une forte prévalence ON3R facilitant l'agrégation neurofibrillaire, et diverses données à la fois d'imagerie et de biologie tendent à évoquer un mécanisme pour une part neurodégénératif pour expliquer les troubles cognitifs observés dans cette maladie (atrophie cérébrale, hypométabolisme en TEP, déclin cognitif pour certaines études).

Des études dans le diabète ou dans certaines maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer, font un lien entre insulino-résistance et troubles cognitifs, impliquant peut-être une tauopathie.

L'hypothèse de notre travail est donc basée sur le fait que l'insulino-résistance jouerait un rôle dans le développement de troubles cognitifs chez les sujets Steinert via une altération de l'épissage et une hyperphosphorylation de Tau. Ceci permettrait en perspective clinique de traitement précoce de l'insulino-résistance, pour espérer ralentir l'apparition et l'évolution des troubles cognitifs chez les patients DM1.

II. MATERIEL ET METHODE

A. Population

Notre population source a inclus 132 patients atteints de DM1 du centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile-de-France (site constitutif de Lille), pris en charge par les Dr Tard et Davion, inclus dans la cohorte prospective DMVASCOG (NCT04656210), qui vise à étudier l'influence de l'insulinorésistance sur l'évolution des troubles cognitifs dans la maladie de Steinert. Les patients signaient un consentement éclairé (Comité de Protection des Personnes Sud-Est III, Bordeaux, n°2020-082B).

L'ensemble des patients a bénéficié d'un bilan neuropsychologique standardisé au CHU de Lille. Les patients inclus avaient entre 18 et 74 ans au moment du bilan neuropsychologique.

Toutes les formes de DM1 étaient représentées dans cette population, hormis la forme congénitale (critère d'exclusion, patients pour la plupart en milieu spécialisé).

Les données recueillies sont cliniques, biologiques et radiologiques.

B. Bilan neuropsychologique

L'ensemble des sujets a bénéficié d'une évaluation neuropsychologique entre les années 2018 et 2023, par des neuropsychologues experts du CHU de Lille (Xavier Delbeuck, Amina Wilu Wilu, Loren Frago).

Le bilan neuropsychologique a évalué les fonctions cognitives suivantes : l'attention, la mémoire épisodique verbale et non verbale, les aptitudes visuo-constructives, les fonctions exécutives. Les tests ont également évalué la cognition sociale.

L'attention est la « mère » des fonctions cognitives. Elle permet d'avoir une capacité d'éveil suffisante pour se concentrer sur différentes tâches, et à maintenir une concentration pendant un temps donné.

Les fonctions exécutives nous permettent de nous adapter à différentes situations, elles permettent l'organisation, la planification des tâches, ce sont elles également qui nous permettent de ne pas agir de façon impulsive, d'avoir un contrôle inhibiteur sur nos émotions et nos actions. Elles permettent également de comprendre les concepts en mettant en jeu nos capacités d'abstraction, et ce sont elles qui nous permettent de passer d'une tâche à l'autre et de pouvoir s'adapter aux contraintes extérieures (flexibilité).

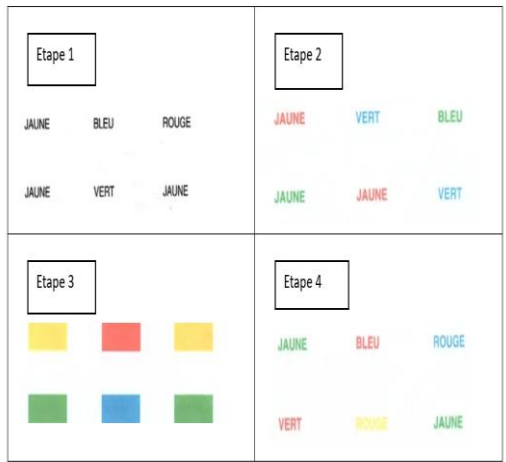
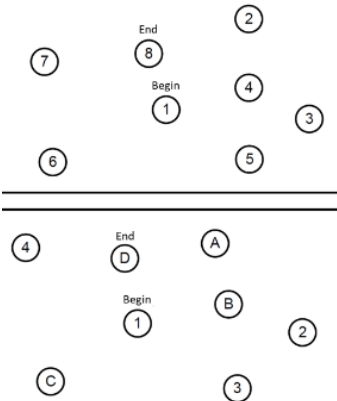
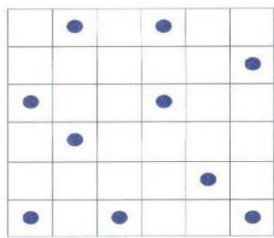
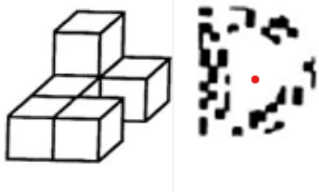
La mémoire, à court et à long terme, nous permet de retenir des informations en lien avec une expériences personnels, ou à un moment donné (mémoire épisodique), de retenir des connaissances générales, des personnages connus ou des lieux clés, de connaître les caractéristiques des objets (mémoire sémantique), et enfin de retenir les activités apprises par le passé et répéter dans le quotidien (mémoire procédurale).

Le langage permet de comprendre et d'exprimer une idée, par le biais de la parole mais aussi de l'écriture.

Les fonctions visuo-spatiales nous permettent de reconnaître une forme, de l'analyser, d'analyser l'orientation et la position des objets dans l'espace.

Le **tableau 6** synthétise les principaux tests effectués et leurs fonctions.

Tableau 6 : Tests cognitifs utilisés ainsi que les fonctions cognitives correspondantes

Test	Fonction cognitive	Analyse	Interprétation
Test de Stroop 	Fonctions exécutives	Etape 1 et 2 : Lecture, permettent d'analyser la vitesse de traitement des informations Etape 3 : tâche différente de dénomination, évalue la flexibilité mentale. Etape 4 : teste le contrôle inhibiteur, le sujet devant donner le maximum de couleur qu'il voit en ignorant le texte.	Plus le score est élevé, plus le sujet est en difficulté.
TMT 	Fonctions exécutives	TMT A : Relier un ensemble des chiffres, permet une analyse de la mémoire de travail et la vitesse de traitement TMT B : évaluation des fonctions exécutives en ajoutant une série de lettres Le TMT B-A est le reflet de la flexibilité mentale	Plus le score est élevé, plus le sujet est en difficulté.
Test 10/36 	Mémoire épisodique non verbale	10 pions placés de façon aléatoire dont le sujet doit se souvenir. 3 rappels libres 1 rappel différé (reflet de l'apprentissage)	Plus le score est bas, plus le sujet est en difficulté.
VOSP : 	Fonctions visuo spatiales	Phase 1 : screening d'efficacité visuelle, pour analyser le test, il faut s'assurer qu'il n'y est pas de défaillance visuelle. Phase 2 : test des cubes, permet d'évaluer les gnosies	Plus le score est bas, plus le sujet est en difficulté

		Phase 3 : test des lettres, permet d'évaluer les gnosies																																																									
Test des similitudes	Fonctions exécutives Mémoire sémantique	Le sujet doit dire en quoi des objets se ressemblent. (table/chaise; montre /règle)	Plus le score est bas, plus le sujet est en difficulté.																																																								
Test Beery VMI 	Fonctions visuo spatiales	Le sujet doit recopier un ensemble d'images plus ou moins complexes, d'allure géométrique,	Plus le score est bas, plus le sujet est en difficulté.																																																								
CSCT 	Attention	Permet une évaluation de la vitesse de traitement. Test informatisé de substitution : on donne une liste de symboles correspondants à des chiffres, et le sujet doit progressivement remplacer les symboles aux chiffres correspondants	Plus le score est bas, plus le sujet est déficitaire.																																																								
BECS <table><tr><td>Items</td></tr><tr><td>flèche</td></tr><tr><td>maïs</td></tr><tr><td>cygne</td></tr><tr><td>luge</td></tr><tr><td>sifflet</td></tr><tr><td>ours</td></tr><tr><td>singe</td></tr><tr><td>paon</td></tr><tr><td>fraise</td></tr><tr><td>flûte</td></tr><tr><td>lapin</td></tr><tr><td>tulipe</td></tr><tr><td>brouette</td></tr><tr><td>zèbre</td></tr><tr><td>cerf-volant</td></tr></table>	Items	flèche	maïs	cygne	luge	sifflet	ours	singe	paon	fraise	flûte	lapin	tulipe	brouette	zèbre	cerf-volant	Mémoire sémantique, langage	Dénomination de 40 images, sous formes de mots écrits et de dessins aux traits, à l'aide de 6 sous-tests interrogeant différentes propriétés de ces concepts	Plus le score est élevé, plus le test est réussi																																								
Items																																																											
flèche																																																											
maïs																																																											
cygne																																																											
luge																																																											
sifflet																																																											
ours																																																											
singe																																																											
paon																																																											
fraise																																																											
flûte																																																											
lapin																																																											
tulipe																																																											
brouette																																																											
zèbre																																																											
cerf-volant																																																											
HVLT Part A: Free Recall <table><tr><td></td><td>Trial 1</td><td>Trial 2</td><td>Trial 3</td></tr><tr><td>FORK</td><td>_____</td><td>_____</td><td>_____</td></tr><tr><td>RUM</td><td>_____</td><td>_____</td><td>_____</td></tr><tr><td>PAN</td><td>_____</td><td>_____</td><td>_____</td></tr><tr><td>PISTOL</td><td>_____</td><td>_____</td><td>_____</td></tr><tr><td>SWORD</td><td>_____</td><td>_____</td><td>_____</td></tr><tr><td>SPATULA</td><td>_____</td><td>_____</td><td>_____</td></tr><tr><td>BOURBON</td><td>_____</td><td>_____</td><td>_____</td></tr><tr><td>VODKA</td><td>_____</td><td>_____</td><td>_____</td></tr><tr><td>POT</td><td>_____</td><td>_____</td><td>_____</td></tr><tr><td>COW</td><td>_____</td><td>_____</td><td>_____</td></tr><tr><td>HUT</td><td>_____</td><td>_____</td><td>_____</td></tr><tr><td>WINE</td><td>_____</td><td>_____</td><td>_____</td></tr><tr><td># CORRECT</td><td>_____</td><td>_____</td><td>_____</td></tr></table>		Trial 1	Trial 2	Trial 3	FORK	_____	_____	_____	RUM	_____	_____	_____	PAN	_____	_____	_____	PISTOL	_____	_____	_____	SWORD	_____	_____	_____	SPATULA	_____	_____	_____	BOURBON	_____	_____	_____	VODKA	_____	_____	_____	POT	_____	_____	_____	COW	_____	_____	_____	HUT	_____	_____	_____	WINE	_____	_____	_____	# CORRECT	_____	_____	_____	Mémoire épisodique verbale	Evaluation de la mémoire : apprentissage et rappel différé Consiste en une présentation de liste de trois catégories sémantiques différentes (par exemple, pierre précieuse, vêtements, et légumes) composée de quatre mots de chacune des trois catégories, soit 12 mots à retenir,	Plus le score est bas, plus le sujet est déficitaire
	Trial 1	Trial 2	Trial 3																																																								
FORK	_____	_____	_____																																																								
RUM	_____	_____	_____																																																								
PAN	_____	_____	_____																																																								
PISTOL	_____	_____	_____																																																								
SWORD	_____	_____	_____																																																								
SPATULA	_____	_____	_____																																																								
BOURBON	_____	_____	_____																																																								
VODKA	_____	_____	_____																																																								
POT	_____	_____	_____																																																								
COW	_____	_____	_____																																																								
HUT	_____	_____	_____																																																								
WINE	_____	_____	_____																																																								
# CORRECT	_____	_____	_____																																																								

		immédiatement puis avec rappel	
--	--	-----------------------------------	--

Nous avons également décidé de prendre en compte l'indice d'interférence du score de Stroop pour réaliser nos analyses statistiques, il s'agit d'une différence ((Stroop interférence – Stroop dénomination) / Stroop dénomination) pour s'affranchir de la diminution des vitesses de lecture et de dénomination des couleurs (étape 1 et 2), et étudier spécifiquement la résistance à l'interférence (étape 4).

Pour nos analyses, nous avons tenu compte au test du 10/36 du résultat du rappel différé et du total, reflet de la mémoire sémantique et des capacités d'apprentissage.

Les autres tests d'intérêt que nous avons retenus sont comportementaux ou sociaux : la MASC (échelle d'anxiété), l'échelle QA (quotient du spectre autistique), l'échelle QFS (questionnaire de fonctionnement social), l'échelle WHOQOL (questionnant la qualité de vie), et l'échelle de dépression et d'anxiété.

C. Bilan métabolique

L'ensemble des sujets de l'étude ont bénéficié d'un bilan biologique complet, dans l'année précédent ou suivant le bilan neuropsychologique.

La plupart des patients ont bénéficié d'une hospitalisation de jour dans le service d'endocrinologie de l'hôpital Huriez (service du Pr Vantghem) dans le cadre du suivi de leur maladie de Steinert à la demande de leur neurologue référent, ou alors d'un bilan standardisé en consultation de suivi de neurologie (si refus ou non venu en consultation d'endocrinologie).

Différents paramètres métaboliques ont été prélevés : numération de formule sanguine, ionogramme sanguin avec créatinine, bilan lipidique (HDL, triglycérides, LDL), CPK,

leptine, bilan hépatique, C peptide, hémoglobine glyquée et hyperglycémie provoquée par voie orale (HPO).

Les patients n'ayant pas eu de bilan, ou trop ancien par rapport à leur bilan neuropsychologique ont été exclus (n=9).

Pour chaque patient, nous avons donc pu déterminer en fonction de ce bilan le profil métabolique, classé en deux groupes (selon les critères de l'ADA) (67):

- **Groupe « IR - » : sans trouble du métabolisme glucidique** : Définit par l'absence de traitement anti diabétique, ou par une glycémie à jeun inférieure à 1g/l, et glycémie à 2 heures après une HPO inférieure à 1,40g/l et HbA1C<5.7%
- **Groupe « IR + » : diabétique ou intolérant aux hydrates de carbone** :
 - Patients diabétiques, traités par anti diabétiques ou non : glycémie à jeûn > à 2g/l ou HPO > 2g à 2H
 - Patients intolérants aux hydrates de carbone : HPO à 2h supérieure à 1,40 g/l mais inférieure à 2 g/l ou HbA1C > 5.7%

Il n'y avait pas de patients diabétiques de type 1 dans l'étude.

Les autres variables d'intérêt que nous avons retenues sont : le BMI et l'HOMA-IR, calculé par la formule : Glycémie à jeun (mmol/L) * insulínémie à jeun/22.5, reflet de l'insulinorésistance.

D. Analyses statistiques

Concernant les variables qualitatives, elles ont été décrites par les effectifs et le pourcentage et nous avons réalisé des tableaux de contingence (Khi-deux).

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type en cas de distribution Gaussienne, et sinon par la médiane et l'interquartile. Le test de Shapiro-Wilk nous a permis de vérifier la normalité des distributions.

Les données du bilan neuropsychologique ont été comparées entre les groupes par le test de Student (normalité des distributions et homogénéité des variances). Une analyse ANOVA a été réalisée pour comparer les variables entre les groupes en prenant en covariable l'âge.

Nous avons enfin réalisé des tests de corrélation de Pearson (paramétriques).

III. RESULTATS

A. Description des patients

Sur les 132 patients DM1 inclus, 8 patients ont été exclus car n'ont pas bénéficié de bilan neuropsychologique.

Sur les 124 patients restants, 9 n'avaient pas de données métaboliques et ont donc été exclus.

Nous avons donc réalisé nos analyses sur 115 patients atteints de DM1.

Nous avons défini deux groupes : le groupe IR- et le groupe IR +.

A noter que dans le groupe IR+, 15 patients n'avaient pas bénéficié d'une HPO et ont donc été classés grâce à leur chiffre d'hémoglobine glyquée, soit insulino-résistants s'ils avaient une HbA1c supérieure à 5.7%, selon les critères de l'ADA 2010 (68). L'ensemble des informations est résumé dans le flow chart (**figure 9**).

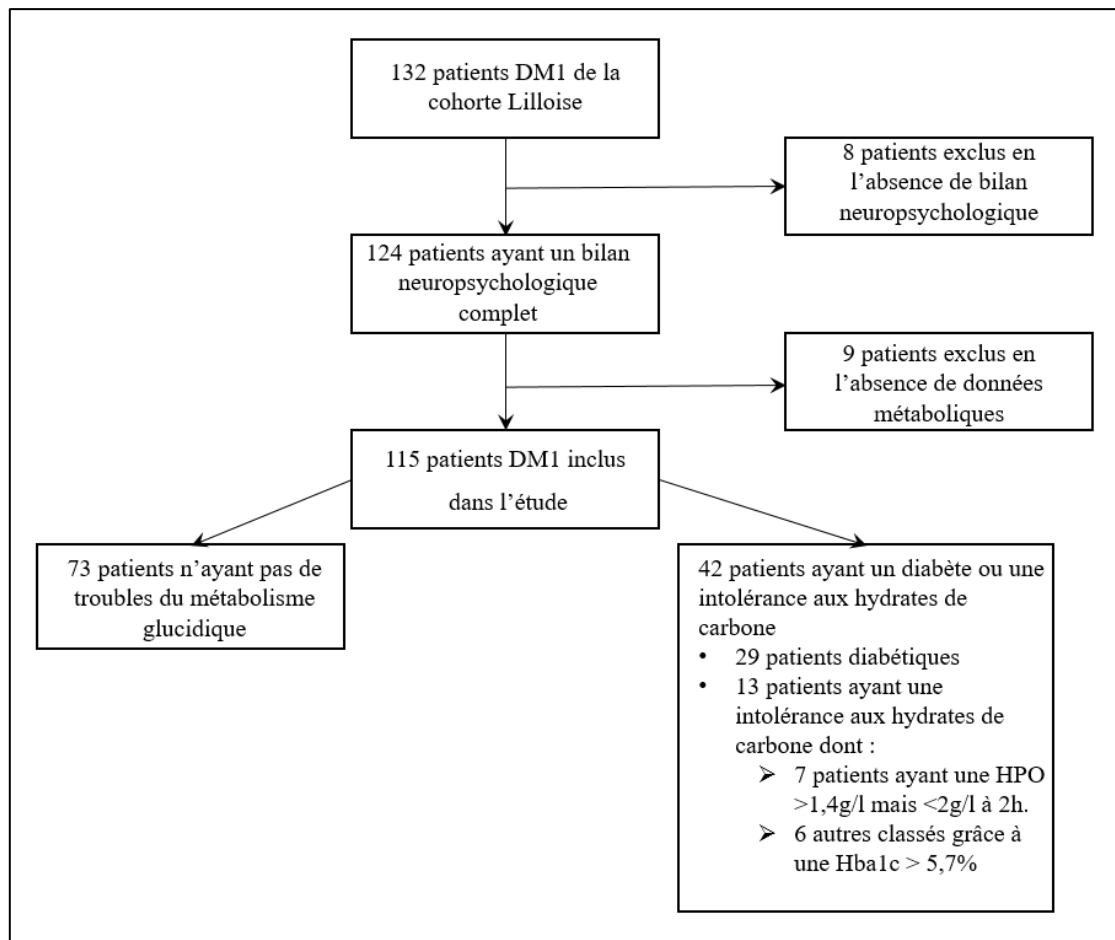


Figure 9 : Flow chart

L'ensemble des caractéristiques démographiques des patients sont détaillées dans le **tableau 7** ci-dessous.

Sur les 115 patients analysés, 62 étaient des femmes, et 53 des hommes.

Sur les variables démographiques, on note entre les deux groupes une différence pour l'âge, le groupe IR+ ayant une moyenne d'âge plus élevée au moment du bilan neuropsychologique que le groupe contrôle ($p=0,002$). Le sex-ratio était également en faveur des hommes dans le groupe IR+ ($p= 0,028$).

On notait également un niveau d'éducation plus faible dans le groupe IR+ mais pas de différence de QI.

Les deux groupes étaient comparables pour la durée d'évolution de la maladie au moment du bilan neuropsychologique, ainsi que pour le nombre de triplets.

Il n'y avait pas de différence au testing musculaire global entre les deux groupes, par une évaluation via l'échelle de MIRS (p=0,665).

Sur le plan métabolique, les patients du groupe IR + présentaient plus de dyslipidémie, d'HTA et de SAOS.

Les groupes étaient comparables pour la prise de psychostimulants.

Tableau 7 : Caractéristiques démographiques des groupes

	Groupe IR -	Groupe IR +	p
Age Moy (DS)	42 (12,804)	50 (13,421)	0,002
F/M N (%)	45 61% 28 39%	17 40% 25 60%	0,028
Nombre d'année scolaire Moy (DS)	11,753 (3,239)	10,262 (2,732)	0,013
QI Moy (DS)	81,342 (15,686)	78,929 (15,306)	0,42
Durée d'évolution de la maladie (années) Moy (DS)	13,978 (9,733)	16,810 (11,385)	0,161
Nombre de triplets Moy (DS)	517,903 (326,628)	483,098 (406,679)	0,620
Dyslipidémie (nb) Prévalence	27 39%	27 71%	0,002
HTA (nb) Prévalence	4 5%	9 22,5%	0,007
Tabagisme (nb) Prévalence	18 25%	4 10%	0,056
SAOS Prévalence	28 38,8%	28 70%	0,002
BMI Moy (DS)	25 (6,170)	26 (7,917)	0.192
MIRS Moy (DS)	2,712 (0,825)	2,786 (0,951)	0,665
Cardiopathie Prévalence	26 35%	19 46%	0,261
Psychostimulants Prévalence	8 11%	4 9,7%	0,812

B. Tests cognitifs

Concernant les variables cognitives, on observe des différences significatives entre les deux groupes pour les tests suivants (Figure 10) : les cubes de la WAIS, le test 10/36, le Beery VMI, la VOSP lettres et cubes, le TMT B-A, le score de Stroop sur l'indice d'inhibition, le CSCT. L'ensemble des différences étaient en faveur de performances moins bonnes dans le groupe IR+.

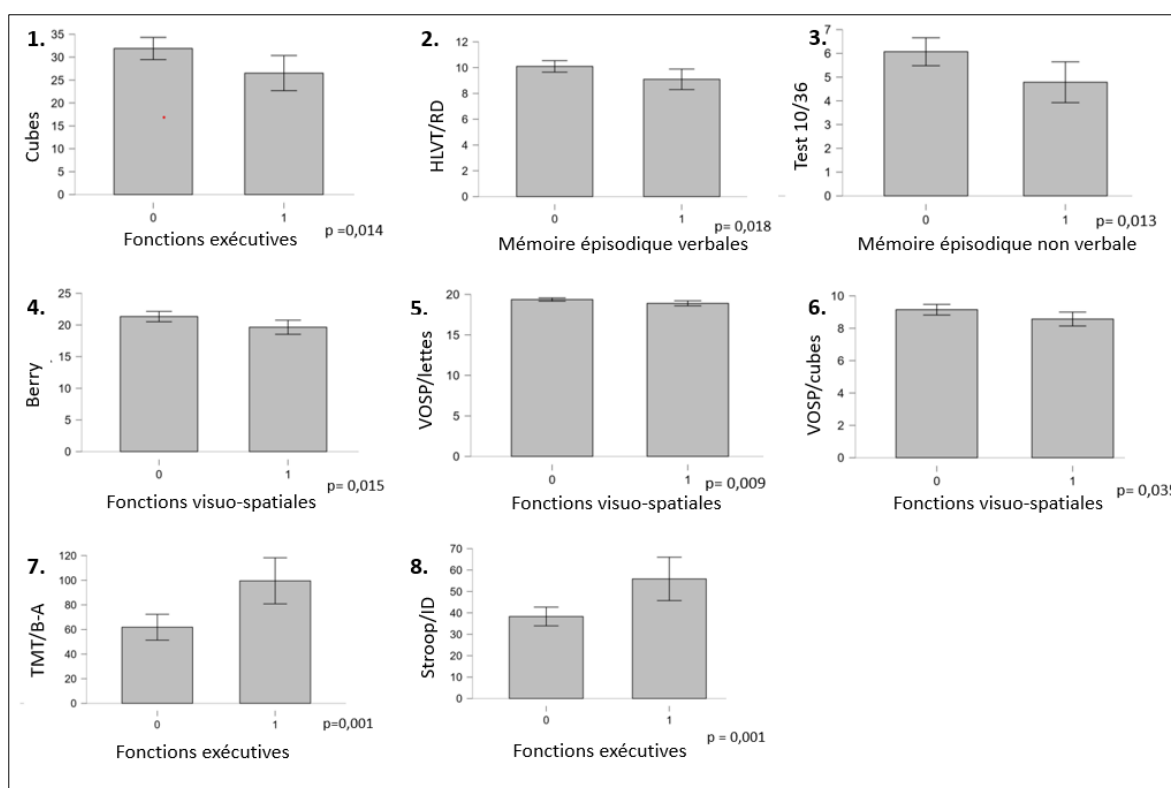


Figure 10 : Comparaison des tests cognitifs entre groupe IR+ et IR-: on observe des tests moins bons dans le groupe IR+ à propos des tests des cubes, HVT, 10-36, Beery, VOSP lettres et cubes ainsi qu'aux tests TMT et Stroop

En ajustant sur l'âge au moment des tests neuropsychologiques, l'effet de groupe observé sur le test des cubes, le 10/36 et la VOSP lettres et cubes n'était plus significatif.

En revanche, l'effet groupe persistait en prenant l'âge en covariable pour le test TMT B-A ($p=0,012$), de même que le test de Stroop ($p=0,005$) et le CSCT ($p=0,020$), comme le montre la **figure 11**.

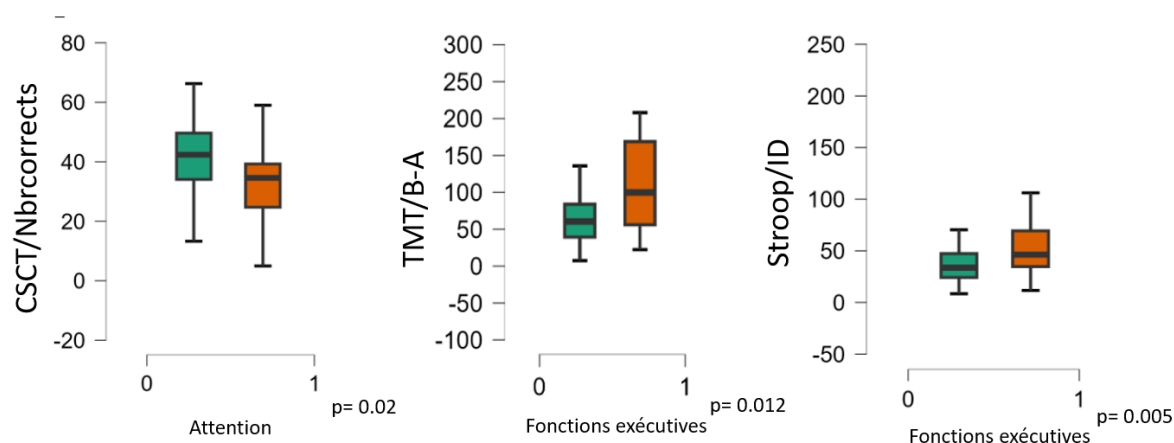


Figure 11 : Tests significatifs après prise en compte de la covariable "âge"

C. Analyses comportementales

Sur le plan comportemental, on observait une différence significative sur l'indice QFS fréquence, cela traduisant d'une implication moindre dans les activités sociales pour le groupe IR+, **figure 12**. Les autres scores ne différaient pas entre les groupes.

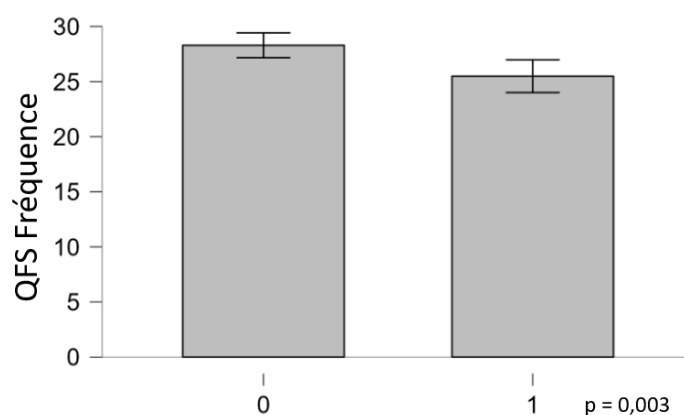


Figure 12 : Analyse comportementale : le score au test QFS est moins bon dans le groupe IR+ par rapport au groupe IR-.

D. Corrélation

Pour les données concernant la maladie, on observait une corrélation entre le nombre de triplets CTG et les tests de Stroop I-D ($\rho=0,203$; $p=0,05$), le CSCT ($\rho = -0,185$; $p=0,05$), ainsi qu'entre le MIRS et le test de Stroop ID ($\rho = 0,259$; $p= 0,01$), et le CSCT ($\rho= -0,275$; $p= 0,01$).

Pour rappel, plus le CSCT est bas, et plus la performance est altérée, d'où la corrélation négative.

Les autres données cliniques n'étaient pas corrélées aux données neuropsychologiques.

Le TMT B-A était corrélé positivement avec le taux d'HbA1c ($\rho= 0,358$; $p= 0,001$) et le BMI ($\rho=0,201$ $p=0,05$).

Le Stroop ID était corrélé au taux d'HbA1c ($\rho = 0,265$; $p=0,01$) ainsi que le BMI ($\rho = 0,461$ $p=0,001$).

Pour le Stroop, on retrouvait également une corrélation positive avec le taux de C Peptide à T0 de l'épreuve d'HPO ($\rho = 0,306$ $p=0,01$).

On notait en revanche l'absence de corrélation avec les perturbations du bilan hépatique, hormis l'élévation des triglycérides corrélés avec le test de Stroop ($\rho 0,244$; $p= 0,05$).

E. DISCUSSION

La principale conclusion de cette étude réside dans la mise en évidence, chez les patients atteints de maladie de Steinert avec insulino-résistance, de troubles cognitifs plus sévères que ceux sans insulino-résistance.

Il s'agissait plus souvent d'hommes, plus âgés de 8 ans en moyenne, avec plus de facteurs de risque vasculaires et un niveau d'éducation de 1 an plus faible. En prenant en covariable l'âge de réalisation du bilan neuropsychologique, les groupes restaient différents pour les fonctions

exécutives, évaluées par les tests du TMT, de Stroop et du CSCT. Il ne semblait pas y avoir de risque plus important de troubles du comportement en cas d'insulinorésistance.

Nos résultats sont en faveur d'un effet cumulé de l'âge et de l'insulinorésistance pour expliquer les troubles cognitifs multi domaine du sujet DM1 : le fait d'être un patient DM1 un peu plus âgé augmente le risque d'insulinorésistance. L'insulinorésistance seule est particulièrement associée aux troubles dysexécutifs alors que le cumul de l'âge et de l'insulinorésistance est associé à une altération de toutes les fonctions cognitives dans la DM1.

Après étude de la littérature, il n'a jamais été étudié d'association entre l'insulinorésistance et les troubles cognitifs chez le patient DM1.

Nos deux groupes étaient différents sur le niveau d'étude mais de 1 an seulement, et donc peu pertinent cliniquement. Par ailleurs, le QI n'était pas significativement différent entre les groupes, donc les sujets de l'étude avaient le même niveau de fonctionnement global cérébral. La durée de scolarisation dépend d'autres facteurs environnementaux, notamment psychosociaux etc...

Par ailleurs, parmi les patients insulinorésistants, il y avait plus d'hommes que de femmes alors même que dans le registre DMSCOPE (69), le sexe n'influence à priori pas la survenue du diabète et l'insulinorésistance dans la population de DM1. Ce sex-ratio est plutôt un reflet de ce qu'il se passe en population générale (hors DM1). En effet, 1 homme sur 5 âgé de 70 à 85 ans et 1 femme sur 7 âgée de 75 à 85 ans sont atteints et traités pour un diabète selon santé publique France (70) donc une prévalence plus forte du diabète et des autres facteurs de risque vasculaires chez les hommes.

Par ailleurs, les troubles cognitifs dysexécutifs étaient corrélés au nombre de triplets CTG. Il s'agit d'une donnée contradictoire dans la littérature, probablement en lien avec la population étudiée (groupes homogènes de patients, entre 100 et 1300 triplets dans une étude (20)).

Nos résultats sont en faveur d'un effet cumulé de l'âge et de l'insulinorésistance pour expliquer les troubles cognitifs multi domaine du sujet DM1 : le fait d'être un patient DM1 un peu plus âgé augmente le risque d'insulinorésistance. L'insulinorésistance seule est particulièrement associée aux troubles dysexécutifs alors que le cumul de l'âge et de l'insulinorésistance est associé à une altération de toutes les fonctions cognitives dans la DM1.

De plus, les études montrant l'absence de corrélation entre les troubles cognitifs et le nombre de triplets avaient moins de patients, pouvant expliquer ce résultat différent (peut être par manque de puissance). Notre registre incluait tous les patients adultes suivis au centre de référence (hors formes congénitales ou néonatales), de manière prospective, avec un échantillon très large, à la fois sur les formes de maladie et sur l'âge, ce qui permet d'être représentatif de tous les patients et de montrer cette corrélation avec le nombre de triplets (nombre de triplets compris entre 50 et 1600 copies dans notre étude).

Cependant, cette corrélation doit être analysée avec précaution, cette expansion étant variable d'un organe à l'autre, et également au cours de la vie, et donc potentiellement peu représentative du nombre de triplets au sein du parenchyme cérébrale.

Contrairement à certaines études, nous trouvons une corrélation avec la MIRS qui reflète la sévérité motrice de la maladie. Il semble donc que ce paramètre est intéressant à prendre en compte, ce d'autant plus qu'il n'existe pas de différence significative entre nos deux groupes sur la MIRS. De ce fait, cette corrélation ne semble pas être expliquée par la difficulté de réalisation des tests, notamment la vitesse de traitement dans le groupe

insulinorésistant. On pourrait voir dans cette corrélation avec la MIRS un reflet d'une baisse probable de l'activité physique en lien avec le handicap moteur, majorant le risque d'insulinorésistance et l'aggravation de la neurodégénérescence cérébrale.

Il est maintenant connu que l'activité physique stimule le bon fonctionnement cérébral par le biais des exerkines.

Les exerkines sont des marqueurs de signalisation (présents sous forme de cytokines, d'ARNm) libérés par le muscle, mais aussi le cœur et les neurones durant l'activité physique, qu'elle soit aigue ou chronique. Immédiatement après l'effort, on peut donc avoir une augmentation des cytokines IL8 IL10, du facteur neurotrophique dérivé du cerveau, qui ont pour but de favoriser la neurogénèse et la plasticité cérébrale. (71). L'effort chronique serait responsable d'une baisse de l'inflammation par le biais de la baisse du taux d'IL6 par exemple.

On comprend donc bien qu'il s'agit d'un cercle vicieux, les sujets DM1 ayant une réduction de mobilité diminuent leur activité physique, produisent moins d'exerkines. Celles-ci n'exercent plus leur action sur les cascades de l'inflammation, le taux d'IL6 augmente et l'insulinorésistance s'installe en parallèle. Ainsi, nous avons deux facteurs pouvant précipiter à la dégénérescence neuronale, entraînant des troubles cognitifs et notamment des fonctions dysexécutives, les patients ayant par la suite encore moins l'initiative de s'adonner à une activité physique.

Des objectifs clairs doivent être donnés aux patients DM1, comme par exemple pratiquer une activité physique régulière, définir une alimentation saine, et perdre du poids de façon raisonnable (jusque 5 à 7% du poids initial) pour les patients obèses ou en surpoids.

Il semble judicieux de systématiquement proposer des séances de kinésithérapie, de séjour en rééducation, des programmes d'aide physique adaptée et d'initier un suivi pluri disciplinaire notamment avec des diététiciennes si besoin.

Un essai randomisé multicentrique appelé OPTIMISTIC (72) a déjà essayé d'étudier l'effet de thérapie cognitivo-comportementale associée à de l'exercice physique d'intensité progressive sur la qualité de vie de plus de 250 patients DM1. La qualité de vie était corrélée avec les mesures de la capacité d'exercice et de l'activité évaluée par des tests objectifs (73).

Cette étude met notamment en évidence une amélioration du test de marche de 6 minutes et des activités moyennes sur 24h par le biais des thérapies cognitivo-comportementale couplées à la kinésithérapie, en majorant le niveau de motivation des patients, et cela indépendamment de l'âge ou de la gravité de la pathologie. On peut donc voir dans les TCC un intérêt majeur chez nos patients DM1 qui présentent un certain degré d'apathie, afin d'améliorer leur performance physique et ainsi lutter contre l'installation de l'insulinorésistance et du diabète, même si l'accès au TCC reste compliqué.

Les évaluations des fonctions cognitives sont corrélées surtout avec le taux d'HbA1c, le BMI, et le C peptide à T0.

Les résultats de cette étude confortent également l'intérêt de la réalisation régulière d'un bilan métabolique chez le sujet DM1, en portant une importance particulière au bilan métabolique, notamment l'HbA1c et le test d'HPO avec analyse du C peptide à jeun.

Nous pourrions proposer un dépistage strict des patients DM1, avec une glycémie à jeun et une HPO au diagnostic, et un suivi tout les ans si le patient présente des marqueurs de risque comme une dyslipidémie, ou une hypertension artérielle (67), ou en cas de résultat pathologique défini par une glycémie à jeun entre 1.10 et 1.25g/l.

Il n'y a pas d'objectif défini spécifique pour le contrôle du diabète dans la DM1, mais on pourrait se référer aux recommandations de la HAS, avec un objectif d'HbA1c de 6,5% pour les sujets de moins de 75 ans sans comorbidités cardio respiratoire importantes, et de 7% pour les patients ayant plus de 75 ans.

Les patients DM1 doivent bénéficier d'un traitement précoce, peut être même dès le stade de l'intolérance aux hydrates de carbone, d'autant plus s'ils présentent d'autre facteur de risque vasculaires associés comme un surpoids ou des perturbations du bilan lipidique (élévation des triglycérides) au vu des résultats de notre étude.

Le traitement par la metformine pourrait être privilégié, car elle a déjà montré son intérêt sur la prévention de certains défauts d'épissage dans la maladie de Steinert.(64) (2)

De plus, elle est utile dans l'aide au contrôle du poids, ainsi que des pathologies cardiaques, comorbidités fréquentes chez le patient DM1. Des molécules comme le liraglutide (agoniste des récepteurs GLP-1), les agonistes PPAR, et l'insuline intranasale font l'objet d'études en cours concernant leur potentiel intérêt sur l'insulinorésistance cérébrale en population général.

Concernant les perspectives, il semble particulièrement intéressant d'étudier à présent les données d'imagerie des patients DM1 souffrant d'insulinorésistance, afin de savoir s'il existe une atteinte préférentielle des aires cérébrales impliquées dans les fonctions exécutives chez ces patients.

En effet, les sujets atteints de diabète ont des volumes moins importants de substance grise, avec une perte de matière grise comprenant les lobes temporaux médiaux, cingulaires antérieurs et frontaux médiaux (74).

Concernant les anomalies de substance blanche, les patients diabétiques présentent des ventricules latéraux plus larges (témoins d'une atrophie cérébrale) (75), ainsi que des lésions de substance blanche périventriculaire.

La fraction d'anisotropie qui analyse plus sensiblement la désorganisation de substance blanche a également été étudiée chez les diabétiques, et il semblerait qu'elle soit diminuée dans les réseaux fronto temporaux (notamment via le faisceau unciné) ainsi que dans les régions cingulaires et notamment au sein du cortex cingulaire postérieur (76).

Ces paramètres structuraux et ces réseaux pourraient être spécifiquement étudiés dans la DM1, afin de savoir s'il s'agit des mêmes voies fonctionnelles atteintes que chez l'insulinorésistant sans DM1, ou s'il existe des mécanismes propres chez le sujet DM1 insulinorésistant, pouvant expliquer les troubles cognitifs.

Au vu de la littérature, il semble que la maladie de Steinert s'apparente davantage à une tauopathie, avec une dégénérescence plus importante dans les lobes frontaux, et l'insulinorésistance pourrait accélérer le déclin cognitif chez le sujet DM1, en entraînant de nouveaux agrégats de protéine Tau via les cascades moléculaires expliquées en introduction, chez des sujets souffrants déjà d'altérations de la protéine Tau par défaut d'épissage.

Des études complémentaires pourraient donc étudier les biomarqueurs notamment Tau, phospho-Tau, et neurofilaments, afin d'identifier un profil biologique dans ce groupe, et confirmer une tendance à l'élévation plus importante de la protéine Tau et des neurofilaments chez les DM1 insulinorésistants au cours du temps par rapport aux autres. Ainsi, nous pourrions avancer l'hypothèse neurodégénérative surajoutée pour expliquer les troubles cognitifs. Pour étudier spécifiquement le rôle du vieillissement et de l'insulinorésistance, il faudrait comparer 2 groupes appariés en âge, avec ou sans insulinorésistance. Ceci constitue une perspective envisageable de notre travail, au sein de la cohorte DMVASCOG.

L'insulinorésistance n'est bien sûr pas le seul facteur explicatif des troubles cognitifs dans la DM1, relevant de mécanismes complexes, déjà présents dans les formes pédiatriques. L'insulinorésistance notamment ne semble pas en lien avec les troubles comportementaux fréquemment rapportés chez le sujet DM1 dans notre étude.

Des études supplémentaires sont nécessaires pour vérifier ces mécanismes, avec des études plus larges couplant des données d'imagerie et de biologie, et études centrées sur les troubles de l'humeur et du comportement, qui pourraient répondre à d'autres mécanismes. Néanmoins, les résultats de notre étude tendent à faire de l'insulinorésistance dans cette pathologie un élément important de la discussion sur les troubles cognitifs. Elle pourrait être un maillon manquant, non exploré, de l'hétérogénéité des troubles cognitifs dans la DM1.

Les limites de notre étude résident dans le fait qu'il s'agit d'une étude monocentrique. Pour autant, il peut s'agir d'une force, liée à la standardisation du suivi et de l'évaluation.

Par ailleurs, il existe quelques données manquantes dans le recueil de données, notamment sur le plan métabolique pouvant biaiser les résultats.

La maladie de Steinert est encore peu connue sur le plan des atteintes centrales : les études sont souvent effectuées sur des populations réduites, mais les troubles méritent d'être mieux étudiés, du fait de l'impact sur la qualité de vie, mais également l'implication dans le suivi. En effet, les sujets DM1 semblent être régulièrement perdus de vue, les suivis rapprochés en consultation sont parfois difficiles, probablement du fait des troubles dysexécutifs rendant l'organisation difficile pour ces patients. A l'heure des essais thérapeutiques, il semble important de cibler l'atteinte cognitive, au moins en critère secondaire et de privilégier des molécules ou vecteurs qui auront comme cible également le système nerveux central.

REFERENCES :

1. Gallais B, Gagnon C, Mathieu J, Richer L. Cognitive decline over time in adults with myotonic dystrophy type 1: A 9-year longitudinal study. *Neuromuscul Disord NMD*. janv 2017;27(1):61-72.
2. García-Puga M, Saenz-Antoñanzas A, Matheu A, López de Munain A. Targeting Myotonic Dystrophy Type 1 with Metformin. *Int J Mol Sci*. 7 mars 2022;23(5):2901.
3. Costa A, Cruz AC, Martins F, Rebelo S. Protein Phosphorylation Alterations in Myotonic Dystrophy Type 1: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 4 févr 2023;24(4):3091.
4. Maurage CA, Udd B, Ruchoux MM, Vermersch P, Kalimo H, Krahe R, et al. Similar brain tau pathology in DM2/PROMM and DM1/Steinert disease. *Neurology*. 22 nov 2005;65(10):1636-8.
5. Tomé S, Gourdon G. DM1 Phenotype Variability and Triplet Repeat Instability: Challenges in the Development of New Therapies. *Int J Mol Sci*. janv 2020;21(2):457.
6. Schoser B, Timchenko L. Myotonic Dystrophies 1 and 2: Complex Diseases with Complex Mechanisms. *Curr Genomics*. avr 2010;11(2):77-90.
7. De Antonio M, Dogan C, Hamroun D, Mati M, Zerrouki S, Eymard B, et al. Unravelling the myotonic dystrophy type 1 clinical spectrum: A systematic registry-based study with implications for disease classification. *Rev Neurol (Paris)*. oct 2016;172(10):572-80.
8. Wenninger S, Montagnese F, Schoser B. Core Clinical Phenotypes in Myotonic Dystrophies. *Front Neurol*. 2 mai 2018;9:303.
9. Angeard N, Huerta E, Jacquette A, Cohen D, Xavier J, Gargiulo M, et al. Childhood-onset form of myotonic dystrophy type 1 and autism spectrum disorder: Is there comorbidity? *Neuromuscul Disord NMD*. mars 2018;28(3):216-21.

10. 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.* 26 nov 2014;9:186.
11. Mathieu J, Boivin H, Meunier D, Gaudreault M, Begin P. Assessment of a disease-specific muscular impairment rating scale in myotonic dystrophy. *Neurology.* 13 févr 2001;56(3):336-40.
12. Bouhour F, Bost M, Vial C. Maladie de Steinert. *Presse Médicale.* 1 juin 2007;36(6, Part 2):965-71.
13. Shimizu T, Nozaki H, Tokuda Y. Steinert's disease. *BMJ Case Rep.* 11 nov 2013;2013:bcr2013201846.
14. Debs R, Tiberge M. Troubles du sommeil et de la vigilance dans la maladie de Steinert. *Médecine Sommeil.* 1 oct 2011;8(4):141-4.
15. Gutiérrez Gutiérrez G, Díaz-Manera J, Almendrote M, Azriel S, Eulalio Bárcena J, Cabezudo García P, et al. Clinical guide for the diagnosis and follow-up of myotonic dystrophy type 1, MD1 or Steinert's disease. *Neurologia.* avr 2020;35(3):185-206.
16. Sayah S, Morin A. Retentissement des troubles cognitifs sur la vie sociale, professionnelle et émotionnelle des patients dans la forme adulte de la dystrophie myotonique de type I. *Cah Myol.* 1 juin 2016;(13):28-30.
17. Morin A, Funkiewiez A, Routier A, Le Bouc R, Borderies N, Galanaud D, et al. Unravelling the impact of frontal lobe impairment for social dysfunction in myotonic dystrophy type 1. *Brain Commun.* 17 mai 2022;4(3):fcac111.
18. Rosado Bartolomé A, Puertas Martín V, Domínguez González C, Ramos Miranda M. [Cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1 (Steinert's disease)]. *Semergen.* avr 2022;48(3):208-13.

19. Davion JB, Tard C, Kuchcinski G, Fragoso L, Wilu-Wilu A, Maurage P, et al. Characterization of theory of mind performance in patients with myotonic dystrophy type 1. *Cortex*. nov 2023;168:181-92.
20. Winblad S, Samuelsson L, Lindberg C, Meola G. Cognition in myotonic dystrophy type 1: a 5-year follow-up study. *Eur J Neurol*. sept 2016;23(9):1471-6.
21. Sansone V, Gandossini S, Cotelli M, Calabria M, Zanetti O, Meola G. Cognitive impairment in adult myotonic dystrophies: a longitudinal study. *Neurol Sci*. 1 mars 2007;28(1):9-15.
22. Labayru G, Aliri J, Zulaica M, López de Munain A, Sistiaga A. Age-related cognitive decline in myotonic dystrophy type 1: An 11-year longitudinal follow-up study. *J Neuropsychol*. mars 2020;14(1):121-34.
23. Weijs R, Okkersen K, van Engelen B, Küsters B, Lammens M, Aronica E, et al. Human brain pathology in myotonic dystrophy type 1: A systematic review. *Neuropathology*. févr 2021;41(1):3-20.
24. Kiuchi A, Otsuka N, Namba Y, Nakano I, Tomonaga M. Presenile appearance of abundant Alzheimer's neurofibrillary tangles without senile plaques in the brain in myotonic dystrophy. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1991;82(1):1-5.
25. Bosco G, Diamanti S, Meola G. Workshop Report: consensus on biomarkers of cerebral involvement in myotonic dystrophy, 2–3 December 2014, Milan, Italy. *Neuromuscul Disord*. 1 oct 2015;25(10):813-23.
26. Current Progress in CNS Imaging of Myotonic Dystrophy - PMC [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6110944/>
27. Severity of Dilated Virchow-Robin Spaces Is Associated With Age, Blood Pressure, and MRI Markers of Small Vessel Disease | Stroke [Internet]. [cité 11 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.110.591586>

28. Garmendia J, Labayru G, Zulaica M, Villanúa J, López de Munain A, Sistiaga A. Shedding light on motor premanifest myotonic dystrophy type 1: A molecular, muscular and central nervous system follow-up study. *Eur J Neurol.* janv 2023;30(1):215-23.
29. van der Plas E, Long JD, Kosciuk TR, Magnotta V, Monckton DG, Cumming SA, et al. Blood-Based Markers of Neuronal Injury in Adult-Onset Myotonic Dystrophy Type 1. *Front Neurol.* 20 janv 2022;12:791065.
30. Laforce RJ, Dallaire-Théroux C, Racine AM, Dent G, Salinas-Valenzuela C, Poulin E, et al. Tau positron emission tomography, cerebrospinal fluid and plasma biomarkers of neurodegeneration, and neurocognitive testing: an exploratory study of participants with myotonic dystrophy type 1. *J Neurol.* juill 2022;269(7):3579-87.
31. Nutter CA, Kidd BM, Carter HA, Hamel JI, Mackie PM, Kumbkarni N, et al. Choroid plexus mis-splicing and altered cerebrospinal fluid composition in myotonic dystrophy type 1. *Brain.* 5 mai 2023;awad148.
32. Rossi S, Silvestri G. Fluid Biomarkers of Central Nervous System (CNS) Involvement in Myotonic Dystrophy Type 1 (DM1). *Int J Mol Sci.* 22 janv 2023;24(3):2204.
33. Gratuze M, Joly-Amado A, Buee L, Vieau D, Blum D. Tau, Diabetes and Insulin. In: Takashima A, Wolozin B, Buee L, éditeurs. *Tau Biology* [Internet]. Singapore: Springer; 2019 [cité 25 mars 2023]. p. 259-87. (Advances in Experimental Medicine and Biology). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-981-32-9358-8_21
34. Xia Y, Prokop S, Giasson BI. “Don’t Phos Over Tau”: recent developments in clinical biomarkers and therapies targeting tau phosphorylation in Alzheimer’s disease and other tauopathies. *Mol Neurodegener.* 5 juin 2021;16(1):37.
35. Olfati N, Shoeibi A, Litvan I. Clinical Spectrum of Tauopathies. *Front Neurol.* 14 juill 2022;13:944806.

36. Graff-Radford J, Yong KXX, Apostolova LG, Bouwman FH, Carrillo M, Dickerson BC, et al. New Insights into Atypical Alzheimer's Disease in the Era of Biomarkers. *Lancet Neurol.* mars 2021;20(3):222-34.
37. Gordon BA. Neurofilaments in disease: what do we know? *Curr Opin Neurobiol.* avr 2020;61:105-15.
38. Novakova L, Zetterberg H, Sundström P, Axelsson M, Khademi M, Gunnarsson M, et al. Monitoring disease activity in multiple sclerosis using serum neurofilament light protein. *Neurology.* 28 nov 2017;89(22):2230-7.
39. Nieuwenhuis S, Okkersen K, Widomska J, Blom P, 't Hoen PAC, van Engelen B, et al. Insulin Signaling as a Key Moderator in Myotonic Dystrophy Type 1. *Front Neurol.* 26 nov 2019;10:1229.
40. Boulogne A, Vantighem MC. Physiopathologie de l'insulinorésistance. *Presse Médicale.* 1 juin 2004;33(10):666-72.
41. VEJRAZKOVA D, VANKOVA M, LUKASOVA P, VCELAK J, BENDLOVA B. Insights Into the Physiology of C-peptide. *Physiol Res.* 1 sept 2020;69(Suppl 2):S237-43.
42. Capeau J. Voies de signalisation de l'insuline : mécanismes affectés dans l'insulino-résistance. *médecine/sciences.* 1 août 2003;19(8-9):834-9.
43. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech.* 2009;2(5-6):231-7.
44. Winters SJ. Endocrine Dysfunction in Patients With Myotonic Dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 27 sept 2021;106(10):2819-27.
45. Peric S, Bozovic I, Nisic T, Banovic M, Vujnic M, Svabic T, et al. Body composition analysis in patients with myotonic dystrophy types 1 and 2. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* mai 2019;40(5):1035-40.

46. Llagostera E, Catalucci D, Marti L, Liesa M, Camps M, Ciaraldi TP, et al. Role of Myotonic Dystrophy Protein Kinase (DMPK) in Glucose Homeostasis and Muscle Insulin Action. *PLoS ONE*. 7 nov 2007;2(11):e1134.
47. Gonçalves RA, Wijesekara N, Fraser PE, De Felice FG. The Link Between Tau and Insulin Signaling: Implications for Alzheimer's Disease and Other Tauopathies. *Front Cell Neurosci*. 5 févr 2019;13:17.
48. Mateus T, Martins F, Nunes A, Herdeiro MT, Rebelo S. Metabolic Alterations in Myotonic Dystrophy Type 1 and Their Correlation with Lipin. *Int J Environ Res Public Health*. févr 2021;18(4):1794.
49. Zilliox LA, Chadrsekaran K, Kwan JY, Russell JW. Diabetes and Cognitive Impairment. *Curr Diab Rep*. sept 2016;16(9):87.
50. Rawlings AM, Sharrett AR, Schneider ALC, Coresh J, Albert M, Couper D, et al. Diabetes in midlife and cognitive change over 20 years: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2 déc 2014;161(11):785-93.
51. Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Hata J, Iwaki T, et al. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study. *Neurology*. 20 sept 2011;77(12):1126-34.
52. Burillo J, Marqués P, Jiménez B, González-Blanco C, Benito M, Guillén C. Insulin Resistance and Diabetes Mellitus in Alzheimer's Disease. *Cells*. 18 mai 2021;10(5):1236.
53. Ehtewish H, Arredouani A, El-Agnaf O. Diagnostic, Prognostic, and Mechanistic Biomarkers of Diabetes Mellitus-Associated Cognitive Decline. *Int J Mol Sci*. 30 mai 2022;23(11):6144.
54. Lannert H, Hoyer S. *m. Behav Neurosci*. oct 1998;112(5):1199-208.

55. Li J, Deng J, Sheng W, Zuo Z. Metformin attenuates Alzheimer's disease-like neuropathology in obese, leptin-resistant mice. *Pharmacol Biochem Behav.* juin 2012;101(4):564-74.
56. Ng TP, Feng L, Yap KB, Lee TS, Tan CH, Winblad B. Long-term metformin usage and cognitive function among older adults with diabetes. *J Alzheimers Dis JAD.* 2014;41(1):61-8.
57. Type 2 Diabetes and Antidiabetic Medications in Relation to Dementia Diagnosis | The Journals of Gerontology: Series A | Oxford Academic [Internet]. [cité 26 juill 2023]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/69/10/1299/2947791?login=false>
58. Tumminia A, Vinciguerra F, Parisi M, Frittitta L. Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: Role of Insulin Signalling and Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci.* 24 oct 2018;19(11):3306.
59. Park CR, Seeley RJ, Craft S, Woods SC. Intracerebroventricular insulin enhances memory in a passive-avoidance task. *Physiol Behav.* févr 2000;68(4):509-14.
60. Heras-Sandoval D, Ferrera P, Arias C. Amyloid- β protein modulates insulin signaling in presynaptic terminals. *Neurochem Res.* sept 2012;37(9):1879-85.
61. Sun Y, Ma C, Sun H, Wang H, Peng W, Zhou Z, et al. Metabolism: A Novel Shared Link between Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease. *J Diabetes Res.* 29 janv 2020;2020:4981814.
62. Impaired cerebral glucose metabolism in myotonic dystrophy: a triplet-size dependent phenomenon. *Neuromuscul Disord.* 1 févr 1998;8(1):39-45.
63. Kullmann S, Heni M, Hallschmid M, Fritsche A, Preissl H, Häring HU. Brain Insulin Resistance at the Crossroads of Metabolic and Cognitive Disorders in Humans. *Physiol Rev.* oct 2016;96(4):1169-209.

64. Brockhoff M, Rion N, Chojnowska K, Wiktorowicz T, Eickhorst C, Erne B, et al. Targeting deregulated AMPK/mTORC1 pathways improves muscle function in myotonic dystrophy type I. *J Clin Invest*. 1 févr 2017;127(2):549-63.
65. García-Puga M, Saenz-Antoñanzas A, Fernández-Torrón R, de Munain AL, Matheu A. Myotonic Dystrophy type 1 cells display impaired metabolism and mitochondrial dysfunction that are reversed by metformin. *Aging*. 8 avr 2020;12(7):6260-75.
66. Bassez G, Audureau E, Hogrel JY, Arrouasse R, Baghdoyan S, Bhugaloo H, et al. Improved mobility with metformin in patients with myotonic dystrophy type 1: a randomized controlled trial. *Brain*. 1 oct 2018;141(10):2855-65.
67. Diabetes Diagnosis & Tests | ADA [Internet]. [cité 22 janv 2024]. Disponible sur: <https://diabetes.org/about-diabetes/diagnosis>
68. Richter B, Hemmingsen B, Metzendorf MI, Takwoingi Y. Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 29 oct 2018;10(10):CD012661.
69. Dogan C, De Antonio M, Hamroun D, Varet H, Fabbro M, Rougier F, et al. Gender as a Modifying Factor Influencing Myotonic Dystrophy Type 1 Phenotype Severity and Mortality: A Nationwide Multiple Databases Cross-Sectional Observational Study. *PLoS ONE*. 5 févr 2016;11(2):e0148264.
70. Le diabète en France : les chiffres 2020 [Internet]. [cité 29 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/le-diabete-en-france-les-chiffres-2020>
71. Chow LS, Gerszten RE, Taylor JM, Pedersen BK, van Praag H, Trappe S, et al. Exerkines in health, resilience and disease. *Nat Rev Endocrinol*. mai 2022;18(5):273-89.
72. van Engelen B. 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*. 23 mai 2015;16:224.

73. van Cruchten RTP, van As D, Glennon JC, van Engelen BGM, 't Hoen PAC. Clinical improvement of DM1 patients reflected by reversal of disease-induced gene expression in blood. *BMC Med.* 10 nov 2022;20:395.
74. Moheet A, Mangia S, Seaquist E. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. *Ann N Y Acad Sci.* sept 2015;1353:60-71.
75. de Bresser J, Tiehuis AM, van den Berg E, Reijmer YD, Jongen C, Kappelle LJ, et al. Progression of Cerebral Atrophy and White Matter Hyperintensities in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* juin 2010;33(6):1309-14.
76. Hoogenboom WS, Marder TJ, Flores VL, Huisman S, Eaton HP, Schneiderman JS, et al. Cerebral White Matter Integrity and Resting-State Functional Connectivity in Middle-aged Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes.* févr 2014;63(2):728-38.

AUTEUR(E) : Nom : LEQUEUX

Prénom : Margaux

Date de soutenance : 19 Juin 2024

Titre de la thèse : Influence de l'insulinorésistance dans les troubles cognitifs de la maladie de Steinert

Thèse-Médecine-Lille « 2024 »

Cadre de classement : Neurologie

DES : Neurologie

Mots-clés : Steinert, Cognition, Insulinorésistance, Tauopathie

Résumé : **Titre :** Influence de l'insulinorésistance dans les troubles cognitifs de la maladie de Steinert

Contexte : Les troubles cognitifs dans la maladie de Steinert sont fréquents, multi domaines, mais sont peu étudiés. Il existe peu d'études évaluant le pronostic ou les facteurs favorisant de ces troubles cognitifs, qui sont pourtant invalidants, touchant essentiellement les fonctions exécutives, visuo-spatiales et la cognition sociale. Les mécanismes sont encore mal compris mais il semble exister une part neurodégénérative avec une implication de la protéine Tau. Par ailleurs, du fait de sa physiopathologie (expansion de triplets CTG, qui perturbe l'épissage de nombreuses protéines), il existe une prévalence augmentée dans cette population de diabète et d'insulinorésistance.

L'objectif de cette étude est d'étudier l'impact de l'insulinorésistance sur les troubles cognitifs dans la maladie de Steinert, qui pourrait jouer un rôle dans le développement de lésions cérébrales et accélérer la neurodégénérescence via des mécanismes vasculaires et d'altération de la protéine Tau.

Méthode : Nous avons défini deux groupes parmi 115 patients inclus prospectivement : un groupe sans trouble du métabolisme glucidique (non-insulinorésistant : IR-), et un groupe insulinorésistant ou diabétique (IR+). L'ensemble des patients ont bénéficié d'un bilan neuropsychologique entre 2018 et 2023 et d'un bilan métabolique contemporain avec étude du métabolisme glucidique.

Résultats : Les patients atteints de la maladie de Steinert du groupe IR+ étaient plus âgés que ceux du groupe IR-. Après ajustement sur l'âge, ils présentaient des troubles des fonctions exécutives plus sévères que ceux du groupe IR-. Les autres fonctions cognitives ne différaient pas entre les 2 groupes après ajustement sur l'âge.

Conclusion : Les patients du groupe IR+ étaient en moyenne plus âgés et présentaient des troubles cognitifs plus sévères que le groupe IR-. On peut donc émettre l'hypothèse d'un rôle combiné de l'âge et de l'insulinorésistance dans l'évolution des troubles cognitifs. Par ailleurs, les fonctions exécutives étaient plus altérées dans le groupe IR+ indépendamment de l'âge, laissant présumer un rôle particulier de l'insulinorésistance sur les capacités d'inhibition et de résistance à l'interférence.

Composition du Jury :

Président : Professeur Luc DEFEBVRE

Assesseurs : Professeur Marie-Christine VANTYGHM

Professeur Thibaud LEBOUVIER

Directeur de thèse : Docteur Céline TARD