
Lignes directrices en matière de soins cliniques

**CE QUE LES PATIENTS ET LEUR
FAMILLE DOIVENT SAVOIR DES
MALADIES LIÉES AU GÈNE RYR-1**

RYR-1
FOUNDATION
STRENGTH IN NUMBERS



Exclusion de responsabilité (prenez-en connaissance) :

les informations et les conseils publiés ou mis à disposition dans les « Lignes directrices en matière de soins cliniques » ne sont pas destinés à remplacer les services d'un médecin ; ils ne sauraient remplacer une relation médecin-patient. Elles ont uniquement un rôle éducatif. Ces conseils doivent être interprétés en conjonction avec ceux, de nature médicale, de votre professionnel de santé clinicien que vous êtes invité(e) à consulter en relation avec toute question touchant à votre santé, et notamment concernant les symptômes susceptibles de nécessiter un diagnostic ou l'intervention d'un professionnel de santé. Toute action de votre part sur la foi d'informations contenues dans cette brochure est à votre discrétion. Au bout du compte, si vous vous inquiétez de votre santé, et en particulier, si vous craignez de présenter une maladie liée au RyR-1, consultez votre professionnel de santé traitant.

Mise à jour la plus récente :
août 2020

Ce manuel a été rendu possible
grâce à l'aide généreuse de

**la Oscar and Elsa Mayer
Family Foundation**

Remerciements

The RYR-1 Foundation exprime sa sincère gratitude aux personnes qui ont bien voulu revoir et réviser les Lignes directrices en matière de soins cliniques. Leur contribution a été essentielle à l'élaboration de ce manuel. Merci à chacune d'entre elles !

Rachel Bronstein, assistante médicale

Michael Brucker, physiothérapeute, diplômé en physiothérapie (Physical Therapy Degree, DPT), Certified Strength and Conditioning Specialists® (CSCS®)

Brittany Coleman, titulaire d'une maîtrise ès sciences (MS), certificat de compétence clinique en orthophonie (CCC-SLP)

Robert Dirksen, PhD***

James Dowling, docteur en médecine (MD), PhD***

Sarah Foye, ergothérapeute

Lindsay Goldberg, infirmière diplômée (RN), titulaire d'une licence ès sciences infirmières (BSN)*

Michael Goldberg, docteur en médecine (MD), maîtrise en santé publique (MPH)*

Morton Goldberg, docteur en médecine (MD), Fellow of the American Medical Association (FACS)*

Myrna Goldberg, titulaire d'une maîtrise en travail social*

Susan Hamilton, PhD***

Cody Hodgson**

Jacqueline Hoffman-Anderman, infirmière

* Administrateur de la RYR-1 Foundation

** Conseiller de la RYR-1

*** Membre du Conseil scientifique de la RYR-1 Foundation

diplômée (RN), titulaire d'une licence ès sciences infirmières (BSN)**

Tammy Hughes, PhD, American Board of Professional Psychology

Andrew Huseh, AICP**

William Lagor, PhD

Andrew Marks, docteur en médecine***

Oscar « Hank » Mayer, docteur en médecine

Frances McFarland, PhD, maîtrise ès lettres, MA)

Livija Medne, maîtrise ès sciences (MS), conseillère en génétique agréée (CGC)***

Emily Pedersen*

Amy A. Perrin, maîtrise ès sciences (MS), infirmière pédiatrique agréée (FNP-C)**

Sheila Riazzi, maîtrise ès sciences (MSc), docteur en médecine (MD), Associé du Collège royal des médecins du Canada***

Paul Sponseller, docteur en médecine (MD)

Avi Swerdlow**

Yael Swerdlow**

Nicol Voermans, docteur en médecine (MD), PhD***

Remerciements particuliers

La RYR-1 Foundation adresse ses plus vifs remerciements au Dr Oscar « Hank » Mayer pour ses encouragements, ses conseils et son soutien à l'occasion de l'élaboration de ces Lignes directrices en matière de soins cliniques. Le Dr Mayer a contribué au succès de la RYR-1 Foundation de bien des manières. Nous lui sommes particulièrement reconnaissants de l'aide qu'il nous a apportée récemment à l'occasion de l'élaboration des Directives en matière de soins cliniques. Sa contribution tout au long de ce processus a été inappréciable. La communauté RYR-1 est profondément reconnaissante au Dr Mayer et nous avons énormément de chance de travailler avec lui. #StrengthInNumbersRYR1

Table des matières

Introduction	7
Chapitre 1 : Génétique des maladies liées au RyR-1.....	10
Chapitre 2 : Caractéristiques cliniques des maladies liées au RyR-1.....	22
Chapitre 3 : Le rôle du calcium et du récepteur de la ryanodine dans les maladies liées au RyR-1.....	32
Chapitre 4 : Hyperthermie maligne (HM).....	36
Chapitre 5 : Le poumon/pneumologie.....	46
Chapitre 6 : Les os et les articulations/orthopédie.....	54
Chapitre 7 : Manger, déglutir et parler.....	62
Chapitre 8 : Considération à prendre en compte dans le contexte scolaire.....	68
Chapitre 9 : Activité physique et physiothérapie.....	86
Chapitre 10 : Existe-t-il un traitement des maladies liées au RyR-1 (RYR-1-RD) ?.....	90
Index	101
Références	109

Introduction

Peut-être votre médecin vous a-t-il récemment annoncé que votre enfant et/ou vous étiez atteints **d'une maladie liée au RyR-1** (maladie liée au RyR-1). Ce guide est destiné à vous aider à comprendre les divers symptômes dont vous pouvez constater la présence, ainsi que les types de soins dont vous et/ou votre famille pourriez avoir besoin. Une bonne compréhension de ces informations fera de vous un partenaire utile pour les soins qui vous seront dispensés à vous-même et/ou à votre famille.

Les mots potentiellement employés par votre médecin

CCD : myopathie congénitale à cores centraux (central core disease) - **reportez-vous au chapitre 2, « Caractéristiques cliniques des maladies liées au RyR1 ».**

CFTD : myopathie congénitale avec disproportion des types de fibres musculaires (congenital fiber type disproportion)- **Reportez-vous au chapitre 2, « Caractéristiques cliniques des maladies liées au RyR-1 ».**

CNM : myopathie centronucléaire (centronuclear myopathy) - **reportez-vous au chapitre 2, « Caractéristiques cliniques des maladies liées au RyR-1 ».**

Congénital : présent dès la naissance.

MmD : myopathie à multi-minicores (multi-minicore disease) - **reportez-vous au chapitre 2, « Caractéristiques cliniques des maladies liées au RyR-1 ».**

Myopathie : maladie musculaire dans laquelle les fibres musculaires ne fonctionnent pas normalement.

Maladies liées au RyR-1 : maladie musculaire due à une mutation du gène *RyR1*. Les expressions « myopathie liée au RyR-1 » et « maladie musculaire liée au RyR-1 ».

Les maladies liées à RYR-1 sont un groupe de pathologies génétiques dans lesquelles les muscles ne fonctionnent pas de manière adéquate. On utilise également le terme équivalent de « **myopathie** liée au RyR-1 ». De manière générale, les personnes atteintes d'une maladie liée au RyR-1 présentent des faiblesses musculaires ou une mauvaise tonicité musculaire. Il arrive que les enfants atteints d'une maladie liée au RyR-1 mettent plus de temps à apprendre à s'asseoir, à se déplacer à quatre-pattes et à marcher. Les personnes atteintes d'une maladie liée au RyR-1 peuvent également connaître des problèmes de moelle épinière, de muscles oculaires, de mastication, de déglutition et respiratoires. Les maladies liées au RyR-1 peuvent être à l'origine d'un large éventail de symptômes allant d'une légère faiblesse à une forme potentiellement mortelle de réaction à certaines formes d'anesthésie appelées « hyperthermie maligne » (HM), en passant par une faiblesse grave (nécessitant parfois l'utilisation d'un fauteuil roulant et d'une assistance respiratoire). Certaines formes de maladie liée au RyR-1 peuvent entraîner une intolérance à la chaleur, des coups de chaleur liés à l'effort, ainsi qu'une forme grave de défaillance musculaire appelée rhabdomyolyse.

Divers signes et symptômes de maladie liée au RyR-1

- Visage long et étroit
- Paupières tombantes (ptosis)
- Restriction des mouvements des muscles oculaires
- Faiblesse musculaire :
 - muscles faciaux et muscles des membres supérieurs et inférieurs
 - Retards dans l'acquisition de la position assise, de la marche, etc.
 - Difficultés pour se lever, que ce soit depuis le sol ou une chaise
 - Difficultés à marcher ou à courir
 - Difficultés dans les escaliers
- Déperdition musculaire (les muscles deviennent de plus en plus petits)
- Articulations non fonctionnelles ou raides
- Évolution de la forme de la cage thoracique
- Dislocation de la hanche
- Difficultés pour manger
- Difficultés respiratoires, y compris l'apnée du sommeil
- Fatigue, en particulier par temps chaud
- Hyperthermie maligne (HM)
- Coups de chaleur liés à l'effort
- Rhabdomyolyse (forme grave de dégradation du tissu musculaire)

Il existe plusieurs types de maladies liées au RyR-1. Il peut être malaisé de les distinguer les unes des autres, et elles peuvent être difficiles à différencier d'autres pathologies musculaires. Pour diagnostiquer les maladies liées au RyR-1, les médecins peuvent procéder comme suit :

- ils peuvent réaliser des tests pour exclure d'autres maladies.
- Une biopsie musculaire. Celle-ci suppose le prélèvement d'un échantillon de tissus musculaires dans le but de les examiner pour repérer de possibles changements des tissus musculaires au microscope
- Un examen IRM ou une échographie pour jeter un coup d'œil plus précis au muscle
- Un test génétique

Pour qu'un diagnostic officiel de maladie liée au RyR-1 soit posé, il est nécessaire que les tests génétiques fassent apparaître des mutations du gène *RyR-1*. La terminologie antérieure, qui repose uniquement sur une biopsie musculaire (par exemple, une myopathie congénitale à cores centraux ou d'autres), n'est plus considérée comme suffisante.

Il n'existe pas, à ce jour, de traitement ou de remèdes aux maladies liées au RyR-1. Il n'existe pas de lignes directrices standards en matière de gestion des maladies liées au RyR-1, mais la maladie peut être gérée. Le type de soins qui vous seront dispensés et de soutien qui vous sera apporté, ainsi qu'à vos enfants, sera fonction de la gravité des symptômes. Vos médecins élaboreront un plan qui sera fonction de vos antécédents génétiques et de vos symptômes spécifiques, ainsi que de ceux de votre enfant.

Ce guide contient des informations particulières sur les maladies liées au RyR-1 et à leurs complications potentielles. Dans le chapitre suivant, nous aborderons la dimension génétique et le gène *RyR-1*. **Le chapitre 2** sera consacré aux caractéristiques cliniques globales de la maladie. **Dans le chapitre 3**, la question du fonctionnement normal des nerfs et des muscles les uns par rapport aux autres, ainsi que des changements apportés par les maladies liées au RyR-1 sera abordée. Les derniers chapitres traiteront des symptômes et des complications, ainsi que des modalités de leur gestion.

Ce guide ne saurait remplacer un entretien avec votre médecin ou un professionnel qualifié. Il n'est pas destiné à vous aider à diagnostiquer votre maladie. Il vous aidera à la comprendre, pour que votre médecin et vous puissiez étudier ensemble les types des soins.



Pour consulter des ressources supplémentaires, cliquez sur l'image ci-dessus ou consultez : www.ryr1.org/ccg-introduction

Chapitre 1

Génétique des maladies liées au RyR-1

Les mots potentiellement employés par votre médecin

Autosomique dominante : Il suffit d'une copie du gène *RYR1* pour qu'une personne soit malade (maladie liée au RyR-1).

Récessif autosomique : Les deux copies du gène *RYR1* doivent comporter des mutations pour qu'une personne soit malade (maladie liée au RyR-1).

Porteur : personne porteuse d'une seule mutation récessive qui n'est pas atteinte de la maladie. Dans le cas de maladies liées au RyR-1, il arrive que les porteurs présentent un risque d'hyperthermie maligne (HM). Il existe 50 % de chance qu'un porteur transmette sa mutation à chacun de ses enfants.

Chromosome : structure ADN sous forme de filaments qui se trouve dans le noyau de la plupart des cellules vivantes, et qui contient des informations génétiques sous forme de gènes. Toutes les cellules de votre corps contiennent le même ensemble de chromosomes.

Hétérozygote composite : lorsqu'une personne possède deux mauvaises copies du même gène, mais que l'emplacement/le type de la mutation dans chaque copie du gène est différente.

De novo : Une nouvelle mutation dans la séquence ADN d'une personne qui n'a pas été transmise par l'un de ses parents.

ADN : matériel héréditaire contenu dans les gènes présent dans tous les organismes.

Gène : unité ou segment ADN qui détermine une caractéristique. Les gènes sont porteurs d'instructions pour la construction de protéines. Chaque chromosome contient des milliers de gènes.

Hétérozygote : désigne le cas dans lequel une personne est porteuse d'une copie normale et d'une mauvaise copie d'un gène.

Homozygote : cas dans lequel une personne possède deux mauvaises copies du même gène.

Les mots que peut employer votre médecin (suite)

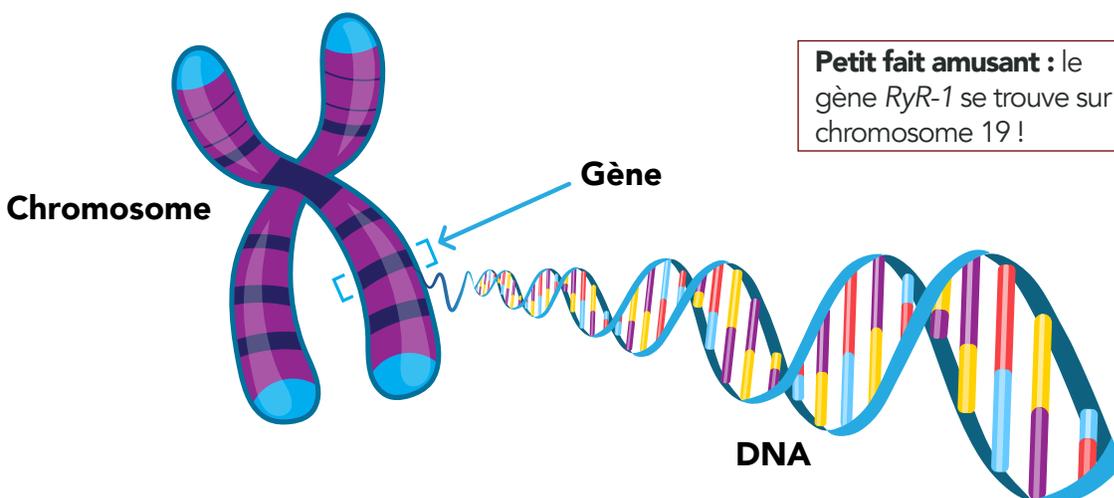
Mutation : changements pathogènes (c'est-à-dire, cause de maladie) dans la séquence ADN d'un gène qui affectent la fonction de ce gène et la protéine correspondante (par exemple, le gène *RYR1* et le récepteur RyR1).

Les mutations de la définition du terme « mutation ».

Attention : le terme classique de « mutation » tend à disparaître. Les médecins, les conseillers en génétique et les scientifiques usent désormais de plus en plus d'expressions alternatives telles que « variant pathogène » ou « variant probablement pathogène », conformément aux recommandations des divers organismes professionnels nationaux. Ce changement terminologique vise à mieux refléter la réalité qui est que les gènes de chacun contiennent énormément de « changements » ou de « variations » qui, pour la plupart, sont bénins ou sans conséquence. Certains de ces « variants » sont néanmoins cause de maladie. Ils étaient jusqu'à présent appelés « mutations » mais, ainsi qu'expliqué plus haut, ils sont désormais désignés par les expressions « variant pathogène » ou « variant probablement pathogène ». On ignore, à ce stade, si certains de ces « variants » sont, ou non, cause de maladie. Ils sont appelés « variant de signification indéterminée » (VUS). Mais, parce que le mot de « mutation » est toujours couramment employé, nous continuerons de l'utiliser dans les Lignes directrices en matière de soins cliniques.

Les maladies liées au RyR-1 sont des maladies génétiques, ce qui veut dire que vous êtes né(e) avec. Les maladies RyR-1 sont causées par des changements de votre **ADN**. L'ADN contient la totalité de nos informations génétiques. Il est le « plan » de votre corps. Toutes vos données ADN sont contenues dans des structures appelées **chromosomes**, qui se trouvent dans toutes vos cellules. Les chromosomes sont transmis aux parents par leurs enfants.

Un **gène** est un élément d'ADN contenu dans un chromosome qui transporte des instructions pour la création de caractéristiques particulières de chaque personne. Les gènes étant constitués d'ADN, ils font partie des chromosomes. Les enfants héritent de l'ensemble de leurs gènes de leurs parents biologiques.

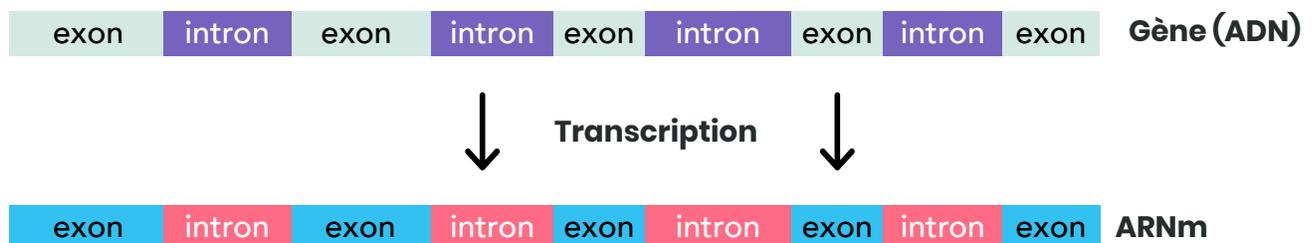


Petit fait amusant : le gène *RyR-1* se trouve sur le chromosome 19 !

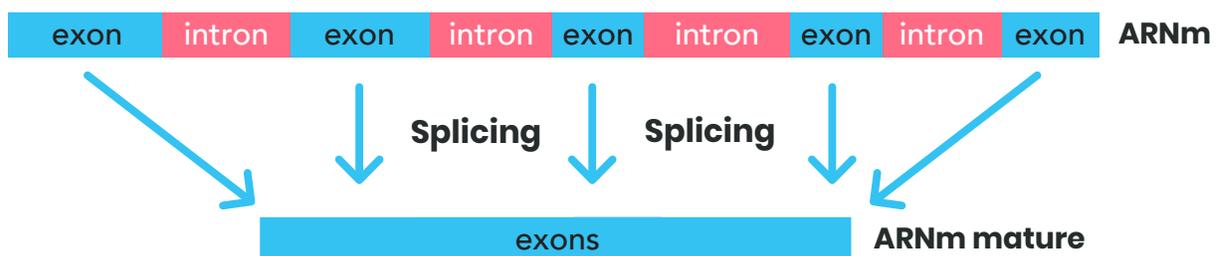
Les scientifiques estiment que les êtres humains ont environ 20 000 gènes. Si vous pensez à l'ADN comme à un plan et au corps comme à une maison, alors un gène particulier contient des instructions pour la construction d'une petite partie de l'édifice, telle que la cheminée. En biologie, cette petite partie de la « maison » est une molécule, souvent une protéine. Le gène *RyR-1* contient des informations qui se rapportent à une protéine spécifique appelée récepteur de la ryanodine. Le récepteur du RyR-1 est une protéine d'un type particulier qui joue le rôle de « canal » (ou de « tunnel ») pour le mouvement du calcium dans vos cellules musculaires. Ce mouvement du calcium dans une cellule musculaire revêt une importance critique pour vos muscles pour leur permettre de fonctionner normalement. Pour des informations plus détaillées sur le rôle du récepteur du RyR-1, **reportez-vous au chapitre 3, « Le rôle du calcium et du récepteur de la ryanodine dans les maladies liées au RyR-1 ».**

Comment un gène conduit-il à une protéine ?

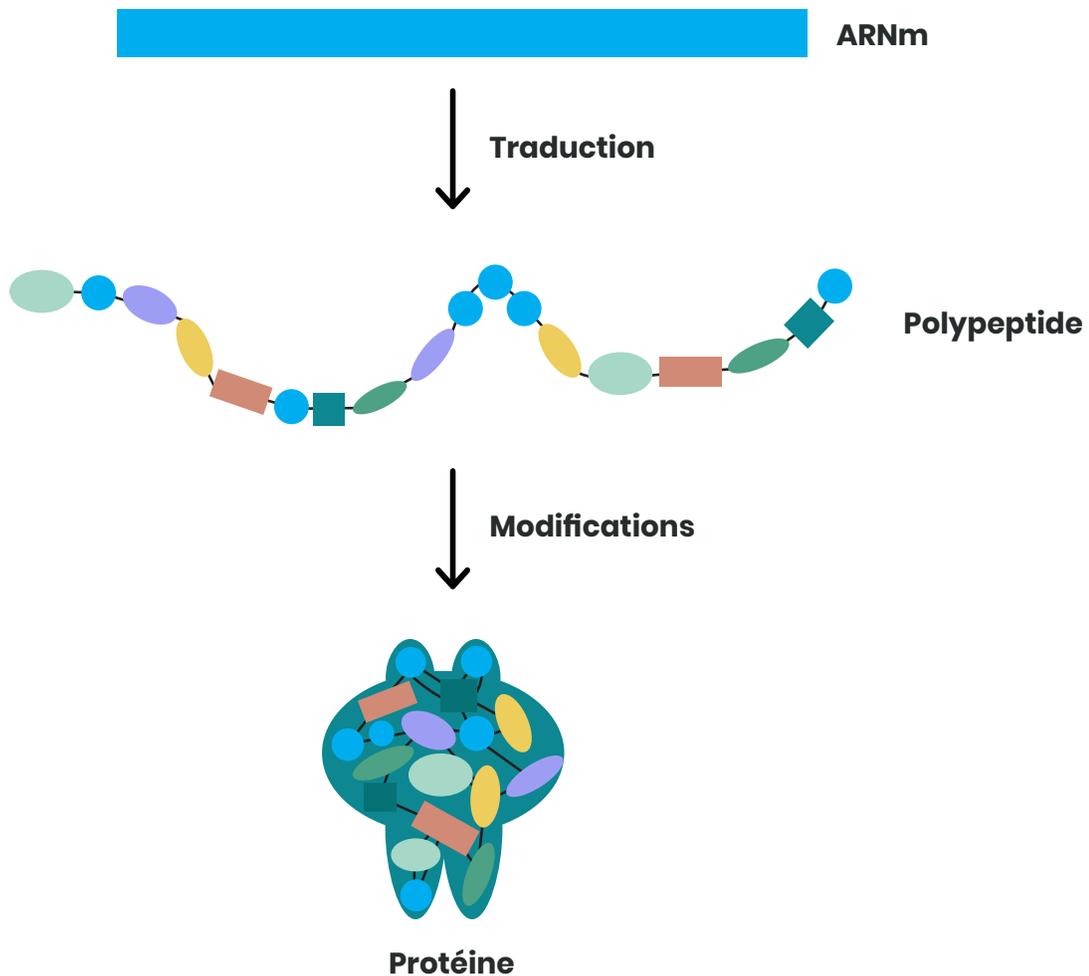
Les cellules construisent une protéine à partir d'un gène en plusieurs étapes. Pour commencer, elles copient les instructions contenues dans l'ADN dans le gène sous une forme compréhensible. Cette étape est appelée **transcription** et le message **ARN messenger** (ARNm). Le message contient des informations importantes permettant de construire la protéine à partir de segments du gène appelés exons. Mais les instructions transportent également des segments d'ADN appelés introns qui ne sont pas importants et qui ne sont pas nécessaires pour construire une protéine.



Ainsi, pour que le message soit plus facile à lire, les introns sont coupés. Une fois les introns disparus, les exons se joignent les uns aux autres pour créer de l'ARNm mature. Ce processus est appelé **épissage**.



Une fois les introns éliminés de l'ARNm, la cellule peut lire le message et construire la protéine. Quasiment comme dans une recette, l'ARNm énumère les ingrédients dont la cellule a besoin pour fabriquer la protéine. Les ingrédients principaux de la protéine sont appelés « acides aminés ». Les acides aminés sont les « briques » d'une protéine. La cellule lit l'ARNm pour déterminer quels acides aminés fabriquer et dans quel ordre elles doivent être liées. Lorsque de multiples acides aminés sont raccordés les uns aux autres, il en résulte une chaîne chimique appelée « peptide » ou « polypeptide ». Ce processus est une **traduction**. Enfin, la chaîne de peptides se replie et d'autres modifications interviennent pour qu'elles deviennent une protéine complètement fermée.



Qu'est-ce tout cela a à voir avec les maladies liées au RyR-1 ?

Les maladies liées au RyR-1 sont causées par **une ou plusieurs mutations** du gène *RyR-1*. Les mutations sont des changements de l'ADN (contenu dans un gène) qui, au bout du compte, ont pour résultat une protéine anormale. Ils sont souvent héréditaires. Les mutations sont des instructions erronées susceptibles d'entraîner des problèmes à chaque étape de la production de protéine. Dans le cas des maladies liées au RyR-1, la ou les mutations du gène *RyR-1* peuvent avoir pour conséquence : 1) une protéine RyR-1 fonctionnant mal ; et/ou 2) une réduction de la quantité de RyR-1 produite par la cellule musculaire. Les scientifiques ont découvert plus de 200 mutations du *RyR-1* à l'origine des maladies liées au RyR-1. Le rapport que vous recevez après un test génétique peut mentionner une ou plusieurs mutations dans votre ADN, dans un exon spécifique du gène *RyR1*, qui peut se traduire par un changement dans les acides aminés du récepteur RyR-1. Il peut aussi arriver que les résultats de votre test génétique fasse référence à un « variant de signification indéterminée » (VUS). Un variant de signification indéterminée est une mutation de votre gène *RyR-1* dont les scientifiques ne savent pas avec certitude si elle cause effectivement une maladie liée au RyR-1.

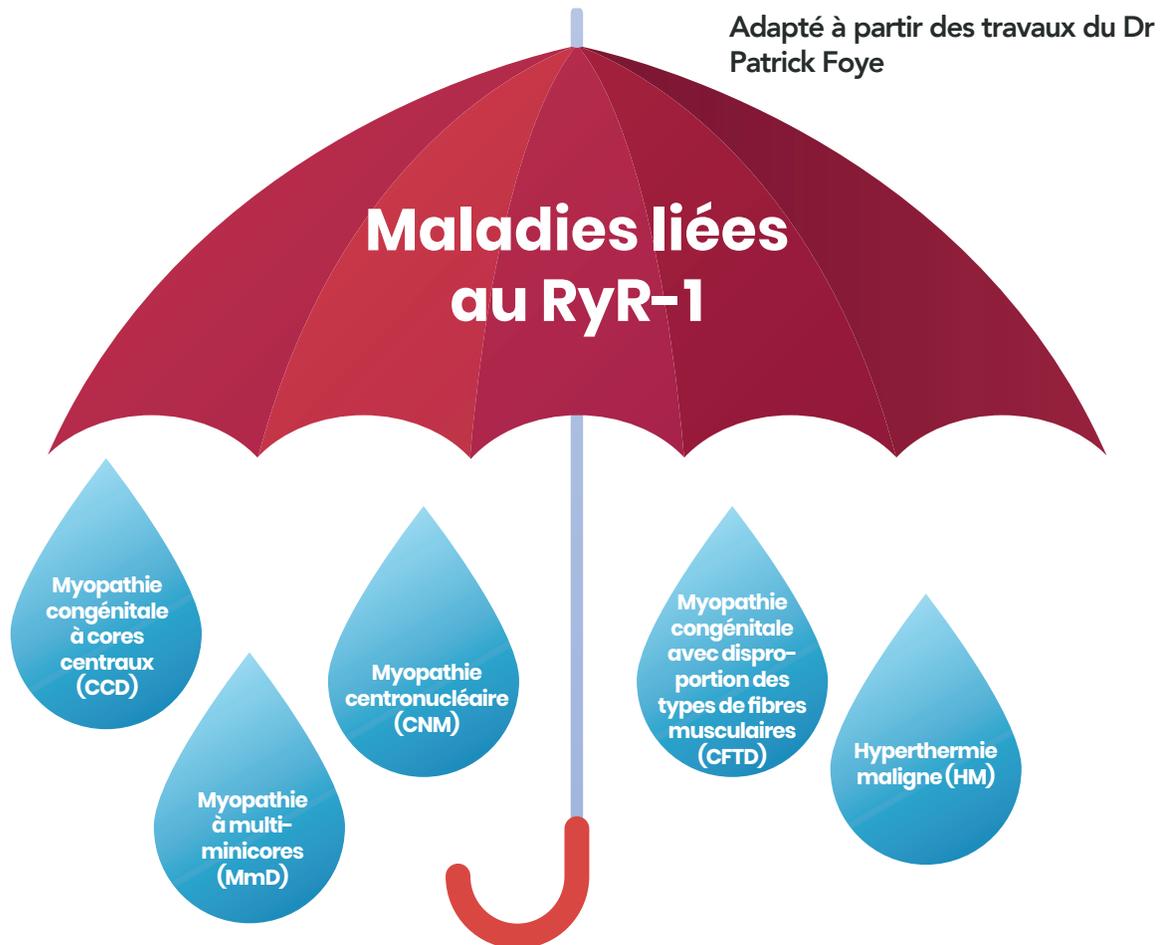
Il existe plusieurs types de mutations fréquemment rencontrées en cas de maladie liée au RyR-1. Au nombre de celles-ci figurent les suivantes :

- 1) Faux-sens - il s'agit d'une mutation de l'ADN qui a pour résultat l'incorporation du mauvais acide aminé au récepteur du RyR-1. Il peut en résulter un fonctionnement anormal du récepteur du RyR1, ce qui peut entraîner une maladie liée au RyR-1.
- 2) Non-sens - il s'agit d'une mutation de l'ADN qui donne à la cellule l'ordre de cesser de fabriquer le récepteur du RyR-1 avant qu'il ne soit achevé. Il en résulte un ARNm plus court, ce qui peut avoir pour conséquence une moindre taille du récepteur du RyR-1 et/ou une moindre production de récepteur du RyR-1 produit par la cellule. Il en résultera un fonctionnement anormal du récepteur du RyR-1, ce qui peut entraîner une maladie liée au RyR-1.

Il existe plusieurs types de maladies liées au RyR-1. Historiquement, elles ont été caractérisées par l'apparence des cellules musculaires prélevées par biopsie musculaire. Il est néanmoins important de conserver à l'esprit le fait que la manière la plus certaine de diagnostiquer une maladie liée au RyR-1 consiste à pratiquer un test génétique. Si vous avez déjà reçu un diagnostic par test génétique, il est possible qu'une autre biopsie musculaire ne soit pas nécessaire. Les maladies de ce type peuvent différer en termes de symptômes et de degré de gravité. Certaines formes de maladies liées au RyR-1 sont congénitales, ce qui signifie que des symptômes cliniques apparaissent dès la naissance où chez le très jeune enfant. D'autres formes peuvent se manifester durant l'enfance, l'adolescence ou même à l'âge adulte. Chez certaines personnes par ailleurs en bonne santé, il peut arriver que les problèmes médicaux n'apparaissent que dans certaines conditions, telles que l'anesthésie ou l'exercice physique (**voir chapitre 4, « Hyperthermie maligne (HM) »**). Le type de maladie liée au RyR-1 dont vous êtes atteint(e) est fonction :

- du type de mutation(s) du *RyR-1* qui existe chez vous
- Le lieu spécifique de la ou des mutations du gène *RyR1*
- L'effet spécifique du changement de gène sur la structure et le fonctionnement de la protéine RyR1, et/ou sa quantité

Types de maladies liées au RyR-1



Myopathie congénitale à cores centraux (CCD)

Myopathie à multi-minicores (MmD)

Myopathie centronucléaire (MCN)

Myopathie congénitale avec disproportion des types de fibres musculaires (CFTD)

Hyperthermie maligne (HM)

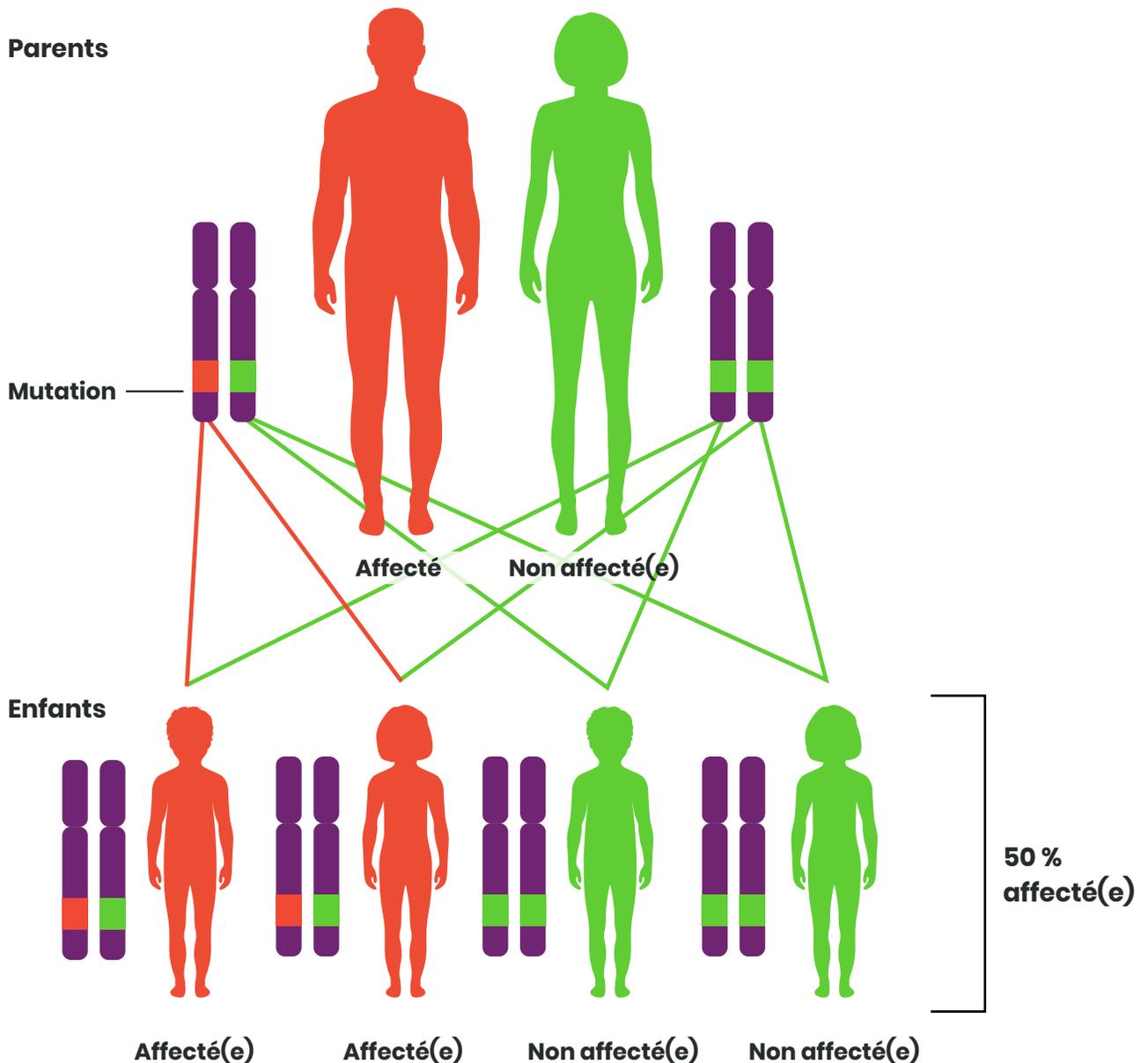
L'expression « maladies liées au RyR-1 » est un terme générique qui englobe des pathologies musculaires survenues du fait de mutations du gène *RyR-1*. Au nombre de celles-ci figurent des états de santé qui, historiquement, ont reçu leur nom sur la base d'une classification histopathologique, c'est-à-dire, de l'apparence sous le microscope de l'échantillon prélevé lors de la biopsie musculaire (par exemple, la myopathie congénitale à cores centraux, la myopathie à multi-minicores, la myopathie centronucléaire et la myopathie congénitale avec disproportion des types de fibres musculaires). En outre, de nombreux cas d'hyperthermie maligne (HM) sont dus à une mutation du gène *RyR-1*.

Comment puis-je hériter d'une maladie liée au RyR-1 ?

Chacun de vos parents biologiques vous transmet une copie de chaque gène. Vous avez donc deux copies du gène *RyR-1*.

Types de transmission héréditaire des maladies liées au RyR-1	
Transmission héréditaire autosomique dominante	En cas de transmission héréditaire autosomique dominante, une copie mutée de chaque gène dans chaque cellule suffit pour que le porteur soit affecté. Dans de nombreux cas, une personne affectée hérite de la pathologie d'un parent affecté. Dans d'autres, la pathologie peut provenir d'une nouvelle mutation (<i>de novo</i>) du gène qui se produit chez des personnes sans antécédents familiaux.
Récessif autosomique	Dans le cas d'une transmission héréditaire autosomique dominante, les deux copies du gène dans chaque cellule ont connu des mutations. Les parents d'une personne atteinte d'un trouble autosomique récessif sont tous deux porteurs d'une copie d'un gène muté, mais ne présentent, d'ordinaire, pas de signes ni de symptômes du trouble. Les troubles autosomiques récessifs n'apparaissent pas, d'ordinaire, durant plusieurs générations d'une famille affectée.
De novo	<i>Une mutation présente pour la première fois chez un membre d'un groupe familial (et qui n'est présent chez aucun de ses parents biologiques) est une mutation de novo. Cette mutation survient soit dans l'ovule de la mère, soit dans le sperme du père de la personne chez laquelle apparaît la mutation.</i>

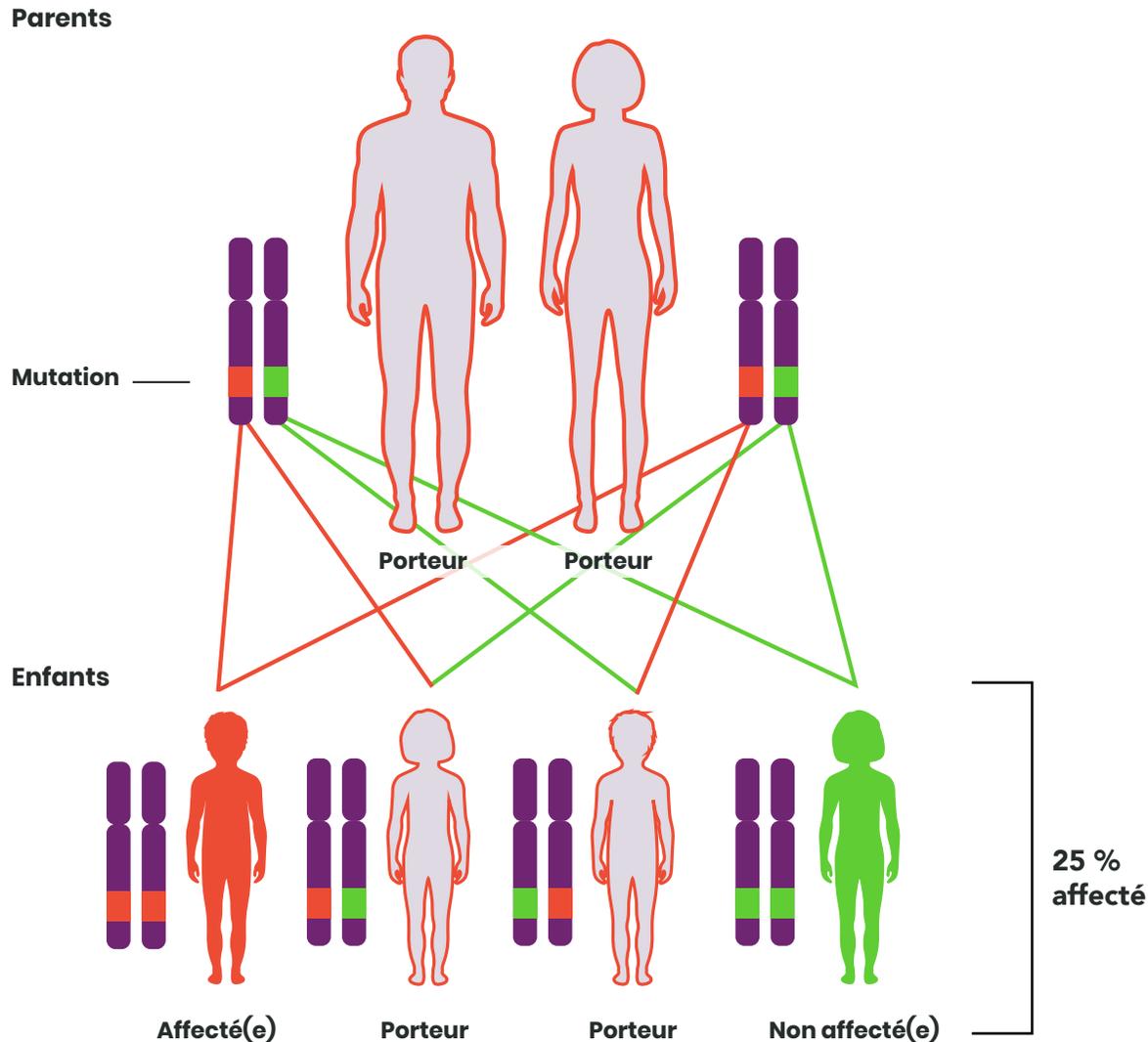
TRANSMISSION HÉRÉDITAIRE AUTOSOMIQUE DOMINANTE



Certaines mutations du **RyR-1** sont passées à la génération suivante par transmission héréditaire *autosomique dominante*. Cela signifie qu'une seule copie mutante du gène *RYR1* suffit pour qu'une personne soit atteinte d'une maladie liée au RyR-1. Si un parent présentant une maladie liée au RyR-1 autosomique dominante conçoit un enfant qui n'est pas atteint d'une maladie liée au RyR-1 (et n'est pas porteur d'une mutation récessive du gène *RyR-1*), le risque que l'enfant soit atteint d'une maladie liée au RyR-1 est de 50 %.

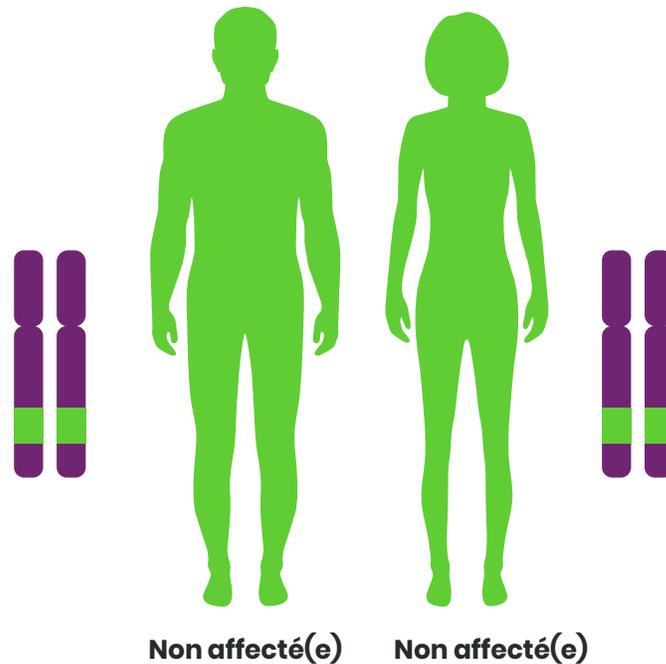
Source - ghr.nlm.nih.gov/primer/inheritance/inheritancepatterns

RÉCESSIF AUTOSOMIQUE

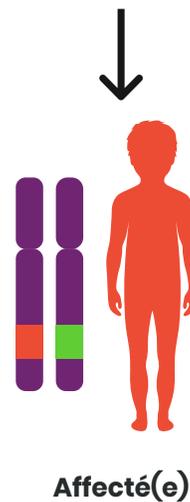


D'autres mutations du **RyR-1** sont passées à la génération suivante par transmission héréditaire *autosomique récessive*. Dans ce cas, une personne ne présente de symptômes de maladie liée au RyR-1 que si les deux copies du gène *RyR-1* ont connu des mutations. Lorsqu'une personne est porteuse de deux mauvaises copies du même gène, elle est dite **homozygote**. Le porteur d'une copie normale et d'une mauvaise copie d'un gène est, lui, dit **hétérozygote**. Dans le cas d'une forme récessive autosomique de maladie liée au RyR-1, le porteur d'une seule mauvaise copie du gène *RyR-1* (en d'autres termes, un porteur hétérozygote) ne sera pas affecté par la maladie.

Si une femme et un homme porteurs chacun d'une mauvaise copie du gène *RyR-1* (c'est-à-dire, des porteurs hétérozygotes) ont un enfant, il existe 25 % de chances que cet enfant soit homozygote pour la mutation et qu'il ait une maladie liée au RyR-1. Il existe également 50 % de chances que l'enfant soit hétérozygote pour la mutation et qu'il ne soit pas atteint d'une maladie liée au RyR-1 ; il n'en sera cependant pas moins **porteur** du gène *RyR-1* mutant. Les chances que l'enfant reçoive de chacun de ses parents une copie normale du gène *RyR-1*, et qu'il ne soit ainsi pas atteint de la maladie, sont de 25 % ; il ne pourrait donc pas de risque accru d'hyperthermie maligne.

DE NOVO**Parents**

Nouvelle mutation

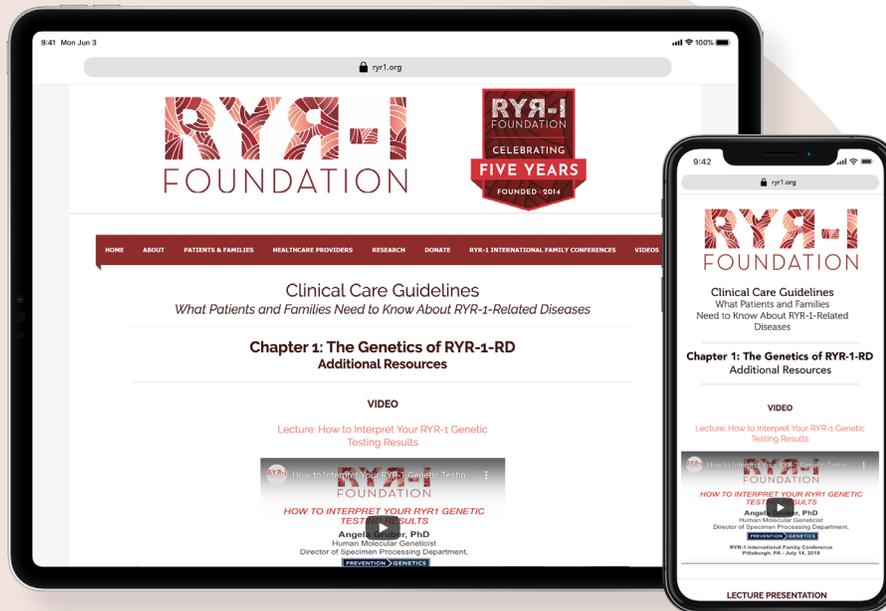
Enfant

Il arrive parfois qu'une mutation autosomique dominante survienne « ex nihilo », c'est-à-dire, spontanément, et qu'elle ne soit pas le résultat de traits héréditaires transmis par l'un ou l'autre des parents. Il s'agit alors d'une mutation **de novo** et aucun élément héréditaire transmis par l'un ou l'autre des parents n'est à l'origine du changement de la séquence d'ADN du gène *RyR-1*. Le risque que les parents aient un autre enfant atteint d'une maladie liée au *RyR-1* est extrêmement faible (inférieur ou égal à 1 %). L'enfant affecté transmettrait la maladie à environ 50 % de ses propres enfants.

Divers types de maladies liées au RyR-1 sont transmis par différents modes d'hérédité. Ainsi, une maladie liée au RyR-1 courante, appelée myopathie congénitale à cores centraux (CCD), fait couramment suite à une transmission héréditaire autosomique dominante. Un autre type, appelé myopathie à multi-minicores (MmD), est souvent le résultat d'une transmission héréditaire autosomique récessive. Les types de symptômes dépendent également du fait que le changement du gène *RyR-1* soit autosomique dominant ou autosomique récessif, encore que cet aspect puisse être extrêmement variable.

HÉRÉDITÉ ET CARACTÉRISTIQUES DE LA MALADIE

Caractéristique	Mutations <i>RyR-1</i> dominantes	Mutations <i>RyR-1</i> récessives
Les signes/symptômes initiaux apparaissent au cours de la petite enfance	Rare	Très fréquent
Les signes/symptômes initiaux apparaissent au cours de l'enfance	Courant	Courant
Les signes/symptômes initiaux apparaissent à l'âge adulte	Courant	Rare
Affecte les muscles oculaires	Rare	Très fréquent
Affecte la parole, la déglutition et la mastication	Rare	Très fréquent
Affecte les mains et les pieds	Rare	Rare



Pour consulter des ressources supplémentaires, cliquez sur l'image ci-dessus ou consultez : www.ryr1.org/ccg-genetics

Chapitre 2

Caractéristiques cliniques des maladies liées au RyR-1

Les termes potentiellement employés par votre médecin

Anesthésie : produits médicamenteux (médicaments) qui vous sont administrés pour faciliter une intervention chirurgicale ou médicale. Une anesthésie générale vous endort. Une anesthésie locale insensibilise une partie du corps sans vous endormir.

Congénital : présent dès la naissance.

Faiblesse des muscles distaux : faiblesse des petits muscles des membres, éloignés de votre torse.

histopathologique : apparence des tissus musculaires sous le microscope après une biopsie.

Hypotonie : faible tonicité musculaire - les bébés présentant une hypotonie paraissent « mous ».

Myopathie : maladie musculaire caractérisée par une fonction musculaire anormale.

Néonatal : qui se rapporte aux nouveaux nés.

Maladie neuromusculaire : maladie qui affecte les muscles, le **raccordement nerfs/muscles**, et/ou les nerfs qui les commandent.

Trouble pharmacogénétique : le trouble est un caractère génétique qui est activé par un déclencheur médicamenteux.

Pronostic : l'évolution probable d'une maladie.

Faiblesse des muscles proximaux : faiblesse des muscles autour du torse ou des plus gros muscles des membres.

Ptosis : paupières tombantes.

Quadriceps : gros muscles situés sur le devant de la cuisse.

Les mots que peut employer votre médecin (suite)

Signe : preuve clinique objective d'une maladie, observable par autrui (par exemple, une ptosis, un visage long/étroit, des mouvements de paupières limités, etc.).

Muscle lisse : les muscles que vous ne contrôlez pas. Ces muscles se trouvent dans des organes tels que l'estomac, les intestins, la vessie, l'utérus et les vaisseaux sanguins.

Symptômes permanents : symptômes qui sont présents tout le temps.

Symptôme : preuve subjective de maladie éprouvée par un patient (par exemple, la fatigue, des douleurs dorsales, de l'anxiété, etc.).

Les maladies liées au RyR-1 sont appelées **maladies neuromusculaires** parce qu'elles affectent les muscles. Ce chapitre est principalement centré sur les caractéristiques cliniques qui affectent vos muscles. D'autres caractéristiques cliniques des maladies liées au RyR-1 seront abordées dans des chapitres ultérieurs.

Types de muscle	
Muscles squelettiques	Les muscles attachés aux os. Ceux qui vous servent pour bouger.
Muscles lisses	Les muscles que vous ne contrôlez pas. Ces muscles sont présents dans des organes tels que l'estomac, les intestins, la vessie, l'utérus et les vaisseaux sanguins.
Muscles cardiaques	Les muscles à l'intérieur du cœur.

Les maladies liées au RyR-1 affectent principalement les **muscles squelettiques**, mais aussi les muscles lisses.

De manière générale, les personnes atteintes d'une maladie liée au RyR-1 présentent fréquemment une faiblesse musculaire permanente ; ce qui signifie que les symptômes de faiblesse musculaire sont toujours présents. La faiblesse affecte d'ordinaire les muscles les plus proches du torse (**faiblesse des muscles proximaux**) et ceux qui contrôlent les mouvements oculaires (ophtalmoplégie).

Les divers types de maladies liées au RyR-1 varient considérablement :

- en termes de types de signes et de symptômes présentés par le patient ;
- quant au moment où les signes et les symptômes apparaissent ;
- du point de vue de la gravité des signes et des symptômes ;
- quant à l'apparence des tissus musculaires prélevés par biopsie (apparence **histopathologique**) sur une lame de microscope ;
- en fonction de la ou des mutations du gène *RyR-1* présentées par la personne.

Certaines personnes atteintes d'une maladie liée au RyR-1 souffrent de crampes et de douleurs musculaires. D'autres ne peuvent tolérer la chaleur ni l'excès d'exercice. Ces symptômes sont dits « dynamiques ». Les signes et les symptômes de bien des types de maladie liée au RyR-1 apparaissent chez le nourrisson. D'autres apparaissent au cours de la petite enfance, à l'adolescence ou même à l'âge adulte. D'autres encore se manifestent subitement chez des personnes par ailleurs en bonne santé. Certaines maladies liées au RyR-1 évoluent lentement et d'autres ne progressent pas du tout.

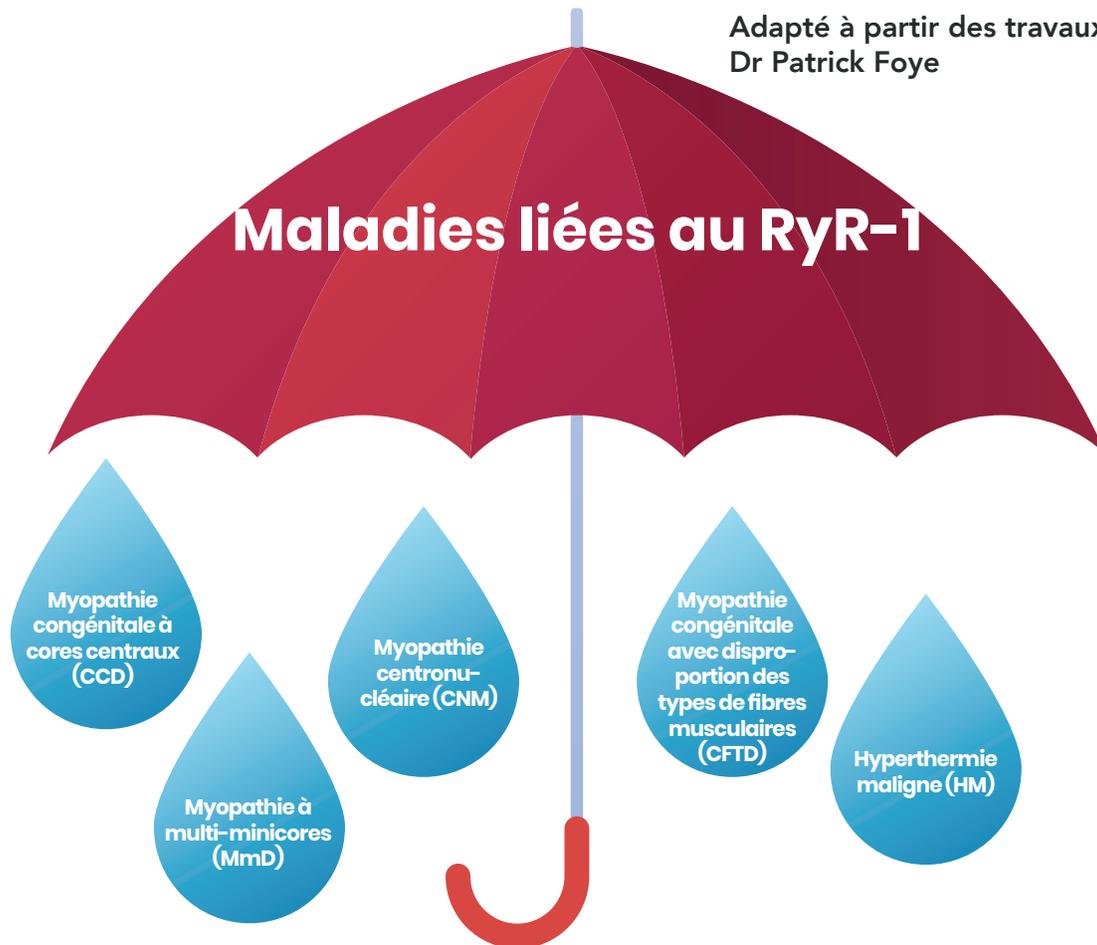
Les maladies liées au RyR-1 peuvent être associées à des anomalies squelettiques (osseuses), et notamment à une déformation de la cage thoracique, à une scoliose ou à une dysplasie de la hanche. **Ces problèmes sont évoqués dans le chapitre 6, intitulé « Les os et les articulations/orthopédie ».**

Les formes **autosomiques dominantes et autosomiques récessives** de maladie liée au RyR-1 peuvent avoir des caractéristiques communes. Des tests génétiques peuvent permettre de déterminer le type de forme dont vous êtes atteint(e). De manière générale, les mutations dominantes du gène *RyR-1* sont associées à des formes moins virulentes de maladie liée au RyR-1. Les mutations récessives du *RyR-1* entraînent en général plus de faiblesse, de problèmes de mouvement oculaire, ainsi que de problèmes de mastication et de déglutition.

Autrefois, les maladies liées au RyR-1 étaient classées sur la base de l'apparence histopathologique des cellules musculaires de l'échantillon prélevées par biopsie examinées au microscope. Toutefois, les tests génétiques se généralisant, le système de classification des maladies liées au RyR-1 basé sur la classification histopathologique tend à devenir moins important. En fait, aucune biopsie musculaire n'est pratiquée sur certains patients diagnostiqués par test génétique. Pour compliquer un peu plus le tableau, certaines formes de maladie liée au RyR-1 ne sont pas diagnostiquées par biopsie musculaire, mais à partir de leurs caractéristiques cliniques (par exemple, la « susceptibilité à l'hyperthermie maligne » (SHM)). Enfin, l'apparence des muscles peut varier en fonction de l'âge et un type de classification histopathologique peut être valide à un âge et différent à un autre. Ce qui ne signifie aucunement qu'il faudrait que des patients atteints de RyR-1 subissent de multiples biopsies, mais qu'il s'agit de souligner que le type de pathologie spécifique qui apparaît à l'examen microscopique est moins important que les caractéristiques cliniques et les mutations génétiques.

Les formes différentes (basées sur l'apparence de l'échantillon prélevé lors d'une biopsie musculaire) sont décrites dans le tableau ci-après. N'oubliez toutefois pas qu'il s'agit uniquement là de généralisations, et que chaque cas particulier est unique. Une fois encore, il est important de se souvenir qu'indépendamment de leur classification, toutes les formes de maladies liées au RyR-1 sont dues à une ou plusieurs mutations du gène *RyR-1*. Pour en savoir plus, **reportez-vous au chapitre 1, « Génétique des maladies liées au RyR-1 ».**

Types de maladies liées au RyR-1

Adapté à partir des travaux du
Dr Patrick Foye

Myopathie congénitale à cores centraux (CCD)

Myopathie à multi-minicores (MmD)

Myopathie centronucléaire (MCN)

Myopathie congénitale avec disproportion des types de fibres musculaires (CFTD)

Hyperthermie maligne (HM)

L'expression « maladies liées au RyR-1 » est un terme générique qui englobe des pathologies musculaires survenues du fait de mutation du gène RyR-1. Au nombre de celles-ci figurent des états de santé qui, historiquement, ont reçu leur nom sur la base d'une classification histopathologique, c'est-à-dire, de l'apparence sous le microscope de l'échantillon prélevé lors de la biopsie musculaire (par exemple, la myopathie congénitale à cores centraux, la myopathie à multi-minicores, la myopathie centronucléaire et la myopathie congénitale avec disproportion des types de fibres musculaires). En outre, de nombreux cas d'hyperthermie maligne (HM) sont dus à une mutation du gène *RyR-1*.

Différents types histopathologiques de maladies liées au RyR-1

<p>Myopathie congénitale à cores centraux (CCD)</p>	<p>D'ordinaire, les personnes atteintes de myopathie congénitale à cores centraux (CCD) présentent une faiblesse musculaire dans la région pelvienne et au niveau des cuisses. Les bébés atteints de myopathie congénitale à cores centraux paraissent « mous » en raison de leur mauvaise tonicité musculaire. Ils apprennent généralement à s'asseoir, à se déplacer à quatre pattes et à marcher plus tard que les autres, mais d'ordinaire, une fois qu'ils ont appris à marcher, ils conservent cette capacité. Les personnes atteintes de myopathie congénitale à cores centraux présentent également de légères faiblesses faciales, ainsi que des articulations quasiment bloquées ou raides. Dans les cas graves, les personnes atteintes de myopathie congénitale à cores centraux peuvent également présenter un handicap physique grave. Il arrive même qu'elles ne puissent pas marcher. Une myopathie congénitale à cores centraux peut résulter de mutations dominantes ou récessives du <i>RyR1</i>.</p>
<p>Myopathie à multi-minicores (MmD)</p>	<p>Les manifestations cliniques de la myopathie à multi-minicores (MmD) sont de gravités très diverses, allant de bénignes à potentiellement mortelles. Dans la forme classique de la myopathie à multi-minicores, la faiblesse musculaire commence dès l'enfance, et parfois même dès la petite enfance. C'est au niveau du tronc, mais aussi des muscles de la tête et du cou, que cette faiblesse est la plus évidente. Les personnes atteintes de myopathie à multi-minicores présentent une raideur des muscles de la cage thoracique et des muscles qui entourent la colonne vertébrale. Elles rencontrent également des difficultés pour faire bouger leurs yeux. Les bébés atteints de myopathie à multi-minicores paraissent « mous » en raison de leur mauvaise tonicité musculaire. Il leur faut plus longtemps pour apprendre à s'asseoir, à se tenir debout et à marcher. Dans les cas graves, la myopathie à multi-minicores commence avant la naissance. Dans les formes de ce type, il arrive que le fœtus soit moins mobile. Certaines personnes atteintes de myopathie à multi-minicores ont besoin d'un fauteuil roulant pour se déplacer. Dans certains cas, une aide à la respiration peut également être nécessaire. La myopathie à multi-minicores est souvent le résultat de mutations récessives du gène <i>RyR-1</i>.</p>
<p>Myopathie centronucléaire (MCN)</p>	<p>La myopathie centronucléaire (CNM) progresse parfois lentement. Dans le cas de la myopathie centronucléaire, la faiblesse musculaire peut débiter dès la naissance ou durant la petite enfance. Les enfants atteints de myopathie centronucléaire mettent plus longtemps à apprendre à se déplacer à quatre pattes ou à marcher. Les personnes présentant une myopathie centronucléaire se distinguent également par une faiblesse des muscles faciaux. Les muscles oculaires fonctionnent mal (ophtalmoplégie) et les paupières supérieures peuvent être tombantes (ptosis). Certaines personnes atteintes de myopathie centronucléaire ont parfois besoin d'un fauteuil roulant pour se déplacer et d'une aide pour respirer. La myopathie centronucléaire peut être le résultat de mutations récessives du gène <i>RyR-1</i>.</p>

Différents types histopathologiques de maladies liées au RyR-1 (suite)

Myopathie congénitale avec disproportion des types de fibres musculaires (CFTD)

Les personnes atteintes de myopathie congénitale avec disproportion des types de fibres musculaires (CFTD) présentent des faiblesses musculaires au niveau du visage et des yeux. Elles ont souvent un visage long et étroit, et des paupières tombantes (ptosis). Leur tonicité musculaire tend à être médiocre et elles ont des articulations non fonctionnelles ou raides. Les personnes atteintes de myopathie congénitale avec disproportion des types de fibres musculaires éprouvent parfois des douleurs musculaires, perdent de leur force et se fatiguent aisément. Dans de rares cas, les muscles cardiaques des personnes atteintes de myopathie congénitale avec disproportion des types de fibres musculaires sont à la fois plus faibles et plus gros.

Autres formes de maladies liées au RyR-1 (ne reposant pas sur une biopsie)

Susceptibilité à l'hyperthermie maligne (SHM)

Les personnes atteintes de susceptibilité à l'hyperthermie maligne (SHM) semblent d'ordinaire en bonne santé, sans faiblesse musculaire. Toutefois, soumises à une anesthésie générale d'un type particulier, elles peuvent connaître de fortes poussées de température, ainsi que des spasmes musculaires et une accélération de leur rythme cardiaque. Ce type d'épisode, appelé hyperthermie maligne (HM), peut être fatal s'il n'est pas traité rapidement. Il convient de souligner que nombre de personnes atteintes d'une maladie liée au RyR-1 qui présentent une faiblesse permanente et/ou l'un des schémas pathologiques énumérés plus haut, peuvent également être susceptibles d'hyperthermie maligne. Tel est notamment le cas des personnes atteintes de myopathie congénitale à cores centraux puisqu'environ 30 % des patients appartenant à ce groupe sont aussi susceptibles d'hyperthermie maligne.

Les personnes ayant une susceptibilité à l'hyperthermie maligne peuvent (comme celles appartenant à d'autres sous-ensembles de maladies RyR-1), présenter des symptômes de température élevée, des douleurs/crampes musculaires, et des raideurs qui ne sont parfois pas associées à l'hyperthermie maligne. Ces épisodes sont quelque fois appelés « accès d'hyperthermie maligne ». Il serait toutefois plus juste de les décrire comme des « coups de chaleur » ou des cas de « maladie liée à la chaleur due à l'exercice » (EHI). Les personnes atteintes de maladie liée au RyR-1, et notamment celles présentant une susceptibilité à l'hyperthermie maligne, courent également un risque de rhabdomyolyse due à l'exercice, qui décrit une situation dans laquelle les muscles connaissent un effondrement alors que la personne fait de l'exercice.

La question de l'hyperthermie maligne (SHM) est évoquée de manière plus approfondie dans le chapitre 4, « Hyperthermie maligne (SHM) ».

Gestion des maladies neuromusculaires

Ce manuel devrait : 1) vous permettre de mieux comprendre les maladies liées au RyR-1 ; et 2) vous servir de guide, à votre famille et à vous-même, pour définir les modalités de votre approche de la gestion d'une maladie liée au RyR-1. Tous les critères ne s'appliquent pas à toutes les personnes atteintes d'une maladie liée au RyR-1. Le programme de soins dont votre enfant et/ou vous aurez besoin va dépendre de la forme spécifique de la maladie et des symptômes que présente le malade.

D'ordinaire, la gestion d'une maladie liée au RyR-1 implique l'intervention d'une équipe de spécialistes. Vos médecins s'intéresseront tout particulièrement aux aspects suivants :

- votre colonne vertébrale ;
- votre force et vos mouvements ;
- votre respiration ;
- votre mastication, votre déglutition et la manière dont vous parlez ;
- votre nutrition.

Les porteurs de mutation du gène *RyR-1* courent le risque de souffrir d'hyperthermie maligne (HM). Pour en savoir plus sur ce sujet, **reportez-vous au chapitre 4, « Hyperthermie maligne (SHM) »**, dans lequel la question de l'hyperthermie maligne est évoquée plus en détail.

Soins pluridisciplinaires

L'expression « soins pluridisciplinaires » signifie que les soins qui vous sont dispensés sont gérés par une équipe de spécialistes qui disposent d'une expertise dans divers domaines. Voici les types de médecins ou de spécialistes que vous trouverez peut-être dans votre équipe :

<p>Neurologue</p>	<p>Un médecin spécialiste des troubles du système nerveux. Il est probable que vous souhaiterez consulter un neurologue spécialiste des maladies neuromusculaires. Pour en savoir plus sur les prestataires de soins dans le domaine des pathologies liées au RyR-1, consultez : www.ryr1.org/provider.</p>
<p>Psychiatre (médecin spécialiste de médecine physique et de rééducation)</p>	<p>Un médecin spécialiste de rééducation en charge de la contribution au diagnostic et de la gestion des problèmes liés aux os, aux articulations et aux muscles, dans la mesure où ils ont une incidence sur la mobilité et la fonction.</p>
<p>Spécialiste orthopédique</p>	<p>Un médecin spécialiste des os, des articulations et des muscles. Reportez-vous au chapitre 6, intitulé « Les os et les articulations/orthopédie ».</p>

Soins pluridisciplinaires (suite)	
Ergothérapeute	Un spécialiste qui contribue à la gestion des tâches et des activités quotidiennes, en particulier en ce qui concerne la motricité fine (boutons, fermetures éclair, écriture, etc.). Voir le chapitre 7, « Manger, déglutir et parler »
Ergothérapeute	Un spécialiste qui vous aide à gérer les problèmes que vous êtes susceptible de rencontrer pour faire certains mouvements et dans vos activités quotidiennes. Voir chapitre 9, « Activité physique et physiothérapie ».
Pneumologue	Un médecin spécialiste du poumon. Reportez-vous au chapitre 5, intitulé « Le poumon/pneumologie ».
Gastroentérologue	Un médecin spécialiste de l'estomac et de l'intestin, et notamment des problèmes alimentaires. Voir le chapitre 7, « Manger, déglutir et parler »
Orthophoniste	Un spécialiste qui apporte une aide dans les domaines de la parole, du langage, de la communication verbale et de la déglutition. Voir le chapitre 7, « Manger, déglutir et parler »
Psychologue	Un spécialiste de l'esprit et du comportement.
Travailleur social	Un spécialiste qui vous aide à gérer les aspects sociaux de l'existence et votre bien-être en général.
Conseiller génétique	Un spécialiste qui aide les patients et leur famille à comprendre leur maladie héréditaire et le risque génétique. Un conseiller génétique peut vous aider à comprendre et à interpréter les résultats de vos tests génétiques. Voir chapitre 1, « Génétique des maladies liées au RyR-1 ».

La première personne que vous verrez sera sans doute votre neurologue (dans certains cas, il est possible que vous rencontriez un conseiller génétique avant le neurologue). Peu après que le diagnostic vous a été communiqué, votre neurologue s'entretiendra avec vous :

- de votre diagnostic ;
- de l'évolution probable de la maladie ;
- du risque génétique que des enfants et futurs enfants soient atteints d'une maladie liée au RyR-1 ;
- du risque d'hyperthermie maligne (**voir chapitre 4, « Hyperthermie maligne (HM) »**) ;
- d'un plan spécifique de gestion de la maladie ;
- du soutien et des ressources disponibles.

SUIVI

La fréquence des visites de suivi diffère d'une personne à l'autre. Les bébés de moins de 12 mois sont, en général, examinés par le médecin tous les 3 à 4 mois. Les enfants plus âgés le sont, d'ordinaire, tous les 6 à 12 mois. La fréquence des visites de suivi dépend également de la gravité de la maladie. Lors de chaque visite de suivi, il est possible que vous receviez des informations concernant les aspects suivants :

- la manière de conserver un poids sain ;
- l'exercice ;
- une bonne nutrition, y compris en vitamine D ;
- les vaccinations.

DOULEURS MUSCULAIRES

Si votre enfant ou vous éprouvez des douleurs musculaires, il est possible que votre médecin recommande une thérapie kinésithérapique comportant des massages ou des antalgiques en vente libre. Il est arrivé que certains médecins spécialistes des maladies liées au RyR-1 et des anesthésies prescrivent, pour traiter les douleurs musculaires, du **dantrolène** par voie orale. Ce traitement n'est toutefois efficace, selon toute probabilité, que chez les patients porteurs de mutations spécifiques et présentant certains symptômes cliniques. Dans d'autres contextes, il peut aggraver les symptômes, de sorte qu'il ne doit être utilisé que conformément aux recommandations d'un clinicien ayant l'expérience des maladies liées au RyR-1.

INTOLÉRANCE À L'EXERCICE

Si votre enfant ou vous ne pouvez faire de l'exercice durant de longues périodes, il est possible que votre médecin traitant vous recommande de changer d'activités. Une hydratation fréquente, le recours à des « mini-pauses » et le fait d'éviter de faire de l'exercice lorsque la température est élevée à l'extérieur peuvent également permettre de contribuer à lutter contre l'intolérance à l'exercice. Le médecin peut aussi recommander l'utilisation d'un déambulateur, d'un scooter ou d'un fauteuil roulant pour vous aider à vous déplacer.

PROBLÈMES OCULAIRES

Si vous rencontrez des problèmes oculaires, il est possible que vous deviez consulter un médecin des yeux (ophtalmologue) qui évaluera les mouvements oculaires et/ou les paupières tombantes. Les personnes qui ne parviennent pas à fermer complètement les yeux, ce qui peut survenir en particulier durant le sommeil, courent le risque de subir des lésions cornéennes, et il conviendrait qu'elles envisagent d'utiliser un collyre ou d'autres formes de protection oculaire (pour de plus amples recommandations concernant la meilleure option, consultez votre ophtalmologue (« spécialiste des yeux »)).

HOSPITALISATION

Si votre enfant ou vous devez être hospitalisé(e), il conviendrait que le neurologue transmette des informations concernant votre diagnostic et vos besoins.

Brentney

À la naissance de Brentney, en 1993, ses parents remarquèrent immédiatement que quelque chose n'allait pas. Les médecins expliquèrent à ses parents qu'ils pensaient que jamais elle ne pourrait marcher ni parler. Cependant, jour après jour, Brentney ne cessa d'excéder les attentes.

Comme bien des personnes atteintes d'une maladie liée au RyR-1, le diagnostic initial posé pour Britney était erroné. En raison du déclin rapide de sa santé en 2015, sa famille et elle en vinrent à douter des tests génétiques pratiqués. Ce n'est qu'en janvier 2016, à l'âge de 22 ans, que Brentney reçut le véritable diagnostic : une maladie liée au RyR-1.

En dépit de questions demeurées sans réponse et d'innombrables consultations médicales, Brentney et sa famille restèrent optimistes, ne perdirent jamais espoir et demeurèrent une source d'inspiration pour autrui. Le 6 mai 2016, Brentney obtint un BTS du Trident Technical College. En dépit de graves problèmes de santé initiaux, Brentney ne s'avoua jamais vaincue. Nul ne saurait la priver de sa réussite.

« Jusqu'à ce que je rencontre d'autres membres de la communauté RyR-1, nul ne pouvait réellement comprendre ce que je traversais... j'en suis éternellement reconnaissante à la RYR-1 Foundation ! ».

BRENTNEY, ATTEINTE D'UNE MALADIE LIÉE AU RYR-1

À l'occasion de sa participation à la première RYR-1 International Family Conference, en 2016, Brentney expliqua en ces termes l'importance de la RYR-1 Foundation. « C'est après avoir découvert la RYR-1 Foundation que j'ai finalement pu rencontrer d'autres personnes qui savaient ce par quoi je passais, et que j'ai pu échanger avec elles », se souvient Brentney.

Pour visionner une vidéo sur « Brentney », consultez www.ryr1.org/brentney



Chapitre 3

Le rôle du calcium et du récepteur de la ryanodine dans les maladies liées au RyR-1

Le RyR-1 et les muscles squelettiques

Le récepteur de la ryanodine de type 1 (RyR-1) joue un rôle central pour déterminer à quel moment les muscles squelettiques doivent produire de la force, et quelle est la quantité de force requise, ce qui est nécessaire dans les activités quotidiennes, et notamment la marche, les mouvements et le levage d'objet. La contraction musculaire dépend des ions de calcium ; plus de calcium entraîne une production de force accrue. Dans une cellule musculaire au repos, le calcium est stocké dans un compartiment appelé réticulum sarcoplasmique. Le RyR-1 est le portier responsable de la libération d'ions de calcium du compartiment d'entreposage du réticulum sarcoplasmique lorsqu'une contraction musculaire est requise. La fonction de portier du calcium du RyR-1 est contrôlée de manière mécanique par une autre protéine appelée récepteur de la dihydropyridine. Lorsqu'un muscle squelettique est détendu, le récepteur de la dihydropyridine maintient la protéine de RyR-1 fermée, de manière à ce que le calcium demeure dans le compartiment d'entreposage du réticulum sarcoplasmique. Voir l'illustration 3.1.

Lorsque nous décidons de déplacer une partie de notre corps, le cerveau émet une impulsion électrique, qui est transmise aux muscles squelettiques (un « signal nerveux »). Le signal nerveux indique au récepteur de la dihydropyridine de donner au portier RyR-1 instruction d'ouvrir le canal du RyR-1 pour permettre l'écoulement des ions de calcium à partir du réticulum sarcoplasmique par le canal du RyR-1 vers l'intérieur de la cellule (le cytoplasme). Les ions de calcium qui s'écoulent dans le cytoplasme de la cellule (à partir du réticulum sarcoplasmique par le canal du RyR-1) sont alors à même de se lier à ces composants du muscle qui causent un raccourcissement, ou une contraction, musculaire qui génère de la force. Plus grande est la quantité de calcium libérée, plus forte est la contraction et plus importante est la production de force. Voir l'illustration 3.2.

MUSCLE DÉTENDU

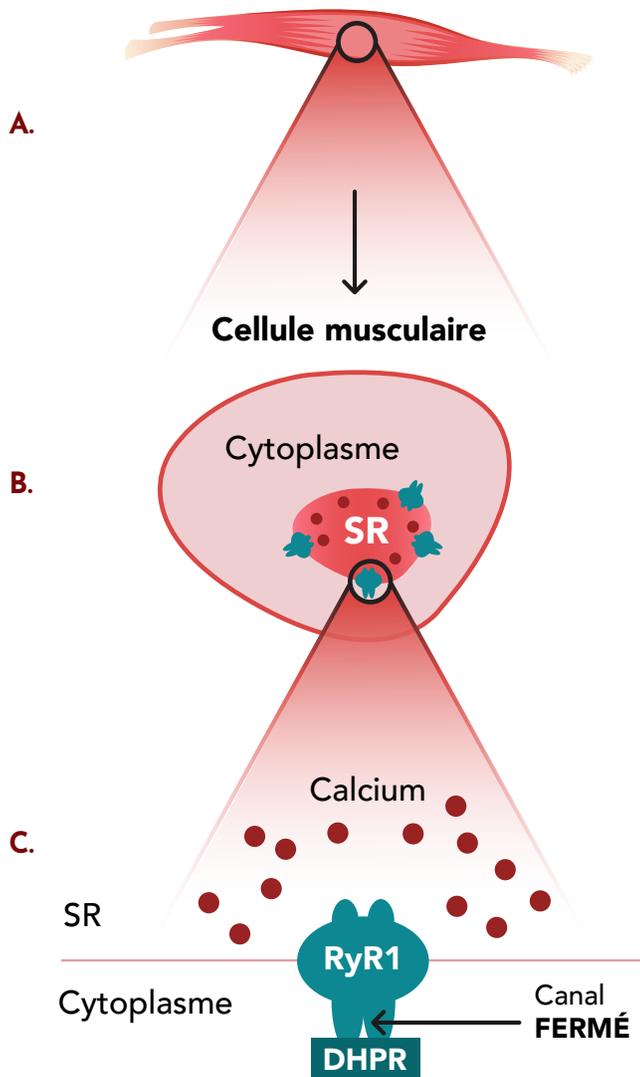


Illustration 3.1 - A. Muscle au repos, non contracté. **B.** Dans une vue grossie d'une cellule au repos, des ions de calcium se trouvent dans le réticulum sarcoplasmique, mais non dans le cytoplasme. **C.** Sur ce grossissement de la paroi du réticulum sarcoplasmique, le récepteur de la dihydropyridine et le récepteur du RyR-1 est fermé, ce qui empêche le calcium de sortir du réticulum sarcoplasmique et de pénétrer dans le cytoplasme.

CONTRACTION MUSCULAIRE

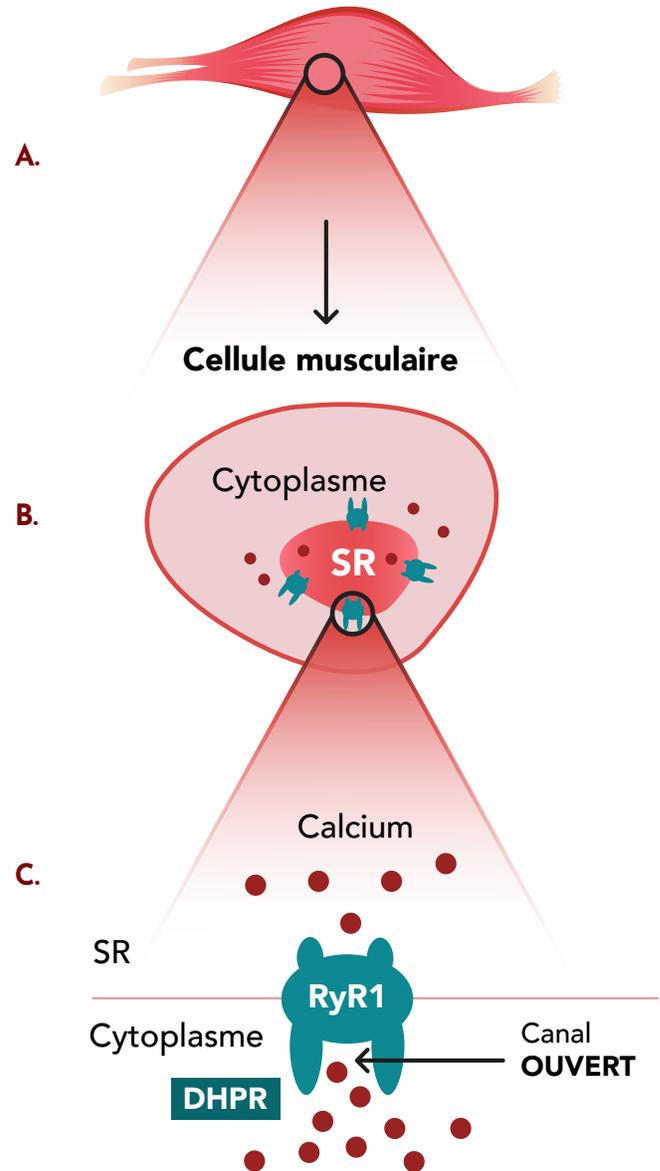
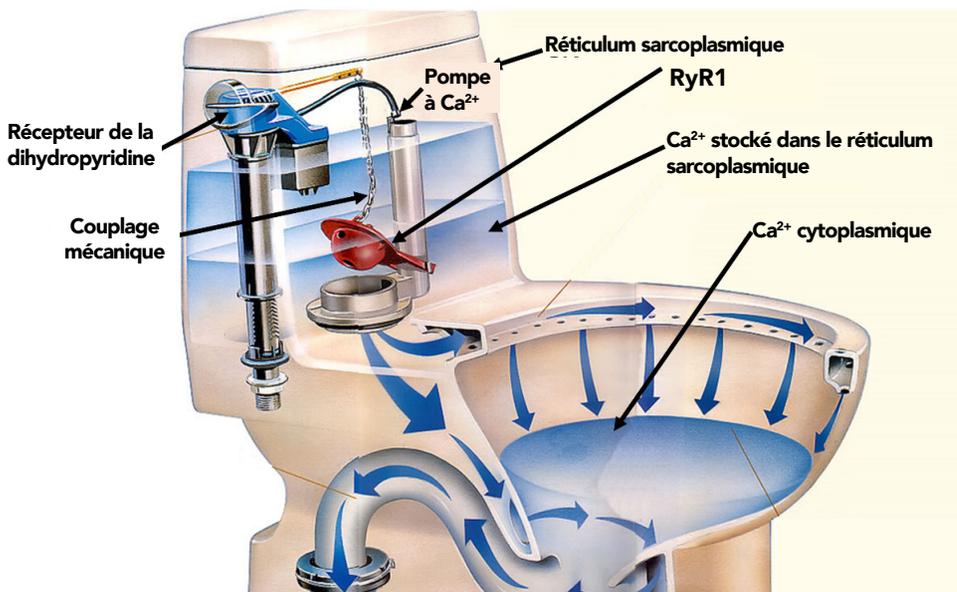


Illustration 3.2 - A. Muscle à l'état non contracté. **B.** Sur ce grossissement d'une cellule musculaire contractée, les ions de calcium sont sortis du réticulum sarcoplasmique et se trouvent désormais dans le cytoplasme. **C.** Sur ce grossissement de la paroi du réticulum sarcoplasmique, le récepteur de la dihydropyridine a été activé et le récepteur du RyR-1 est passé de l'état fermé à l'état ouvert. Ceci permet aux ions de calcium de sortir du réticulum sarcoplasmique et d'entrer dans le cytoplasme. En entrant dans le cytoplasme, le calcium peut alors continuer jusqu'à l'étape suivante de la contraction musculaire.

Ce processus n'est pas sans rappeler ce qui se passe lorsque l'on tire la chasse. Dans cette analogie, la cuvette des toilettes est l'intérieur de la cellule (le cytoplasme), le réservoir le compartiment d'entreposage du calcium du réticulum sarcoplasmique, et l'eau représente les ions de calcium (Ca^{2+}). L'action de tirer la chasse d'eau libère l'eau (des ions de calcium) du réservoir (réticulum sarcoplasmique) dans la cuvette (l'intérieur de la cellule ou cytoplasme). Le processus dans son ensemble est commandé par la poignée de la chasse d'eau (récepteur de la dihydropyridine), qui tire sur le clapet des toilettes (RyR-1) afin d'ouvrir un canal qui permet à l'eau de s'écouler du réservoir dans la cuvette des toilettes. Voir l'illustration 3.3. La personne qui tire sur la poignée joue le rôle du « signal nerveux », qui conduit le récepteur de la dihydropyridine à ouvrir le canal du portier RyR-1. Lorsque la poignée (le récepteur de la dihydropyridine) est tirée, le clapet (RyR-1) s'ouvre pour libérer l'eau (le calcium) contenue dans le réservoir de stockage (le réticulum sarcoplasmique) afin qu'elle se déverse dans la cuvette (le cytoplasme). L'écoulement d'eau représente donc le flux d'ions de calcium nécessaire à la contraction musculaire et à la production de force qui passe du compartiment de stockage du réticulum sarcoplasmique dans le cytoplasme.

Plus la quantité d'eau libérée à un moment donné est importante, plus forte est la chasse d'eau (contraction musculaire). Lorsque le muscle doit se détendre, le signal nerveux prend fin, les récepteurs de la dihydropyridine ferment les canaux calciques du portier RyR-1, et d'autres protéines pompent le calcium pour le ramener dans le réticulum sarcoplasmique pour l'y stocker (comme lorsque le réservoir se remplit à nouveau).

Couplage excitation-contraction dans l'analogie avec la chasse d'eau



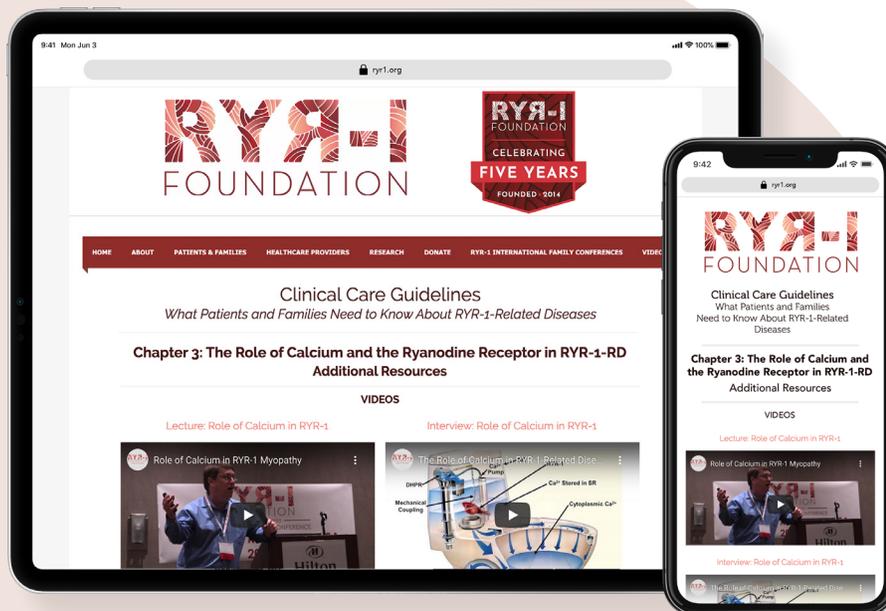
Pour visionner les vidéos du Dr Robert T. Dirksen expliquant le fonctionnement du récepteur RyR-1, cliquez sur l'image située à gauche ou visitez www.ryr1.org/ccg-calcium

Figure 3.3 - Source : Robert T. Dirksen, PhD, « *Role of Calcium in RYR-1 Myopathy, Made Ridiculously Simple.* » Présenté lors de la RYR-1 International Family Conference, Baltimore, MD, 2016 : www.ryr1.org/conference2016

Qu'advient-il lorsqu'un changement survient dans le récepteur du RyR-1?

Les mutations du gène *RyR-1* peuvent être cause de problèmes touchant le récepteur RyR-1, qui affectent la capacité du muscle squelettique à fonctionner normalement. Les mutations du gène *RyR-1* peuvent conduire à de multiples problèmes musculaires, et notamment de faiblesse, de douleurs, de dégradation et de réaction potentiellement fatale à certaines formes d'anesthésie (« hyperthermie maligne (HM) »).

Dans le cas de certaines mutations, le portier RyR-1 fuit. Le calcium sort du compartiment de stockage pour se déverser dans le cytoplasme comme le fait l'eau qui fuit dans la cuvette depuis le réservoir en raison d'un clapet défaillant. De ce fait, la quantité d'eau disponible aux fins de libération lorsque la chasse est tirée est ainsi réduite (il en résulte un afflux d'eau « faible »). Si nous poursuivons cette analogie, la fuite du RyR-1 a pour conséquence une plus faible quantité de calcium stockée dans le réticulum sarcoplasmique pour soutenir une contraction musculaire (ce qui a pour conséquence une contraction plus « faible »). Il est possible que, du fait d'autres mutations, la cellule ne fabrique pas suffisamment de canaux RyR-1, et de ce fait, moins d'ions de calcium peuvent s'écouler dans le cytoplasme, d'où une contraction plus faible. Avec d'autres mutations encore, les canaux du portier RyR-1 ne permettent pas l'écoulement d'ions de calcium aussi facilement à partir du compartiment de stockage du réticulum sarcoplasmique, ce qui, une fois de plus, se traduit par une moindre quantité de calcium disponible pour la contraction et, de ce fait, une moindre production de force (d'où une faiblesse musculaire).



Pour consulter d'autres ressources et visionner le segment « Role of Calcium in RYR-1 Myopathy », cliquez sur l'image ci-dessous, ou consultez : www.ryr1.org/ccg-calcium

Chapitre 4

Hyperthermie maligne (HM)

Les termes potentiellement employés par votre médecin

Anesthésie générale : médicament(s) qui vous est/sont administré(s) lors d'une intervention chirurgicale ou médicale. Une anesthésie générale vous endort.

Hypermétabolique : le métabolisme du corps est anormalement élevé.

Anesthésie locale : Médicament qui vous est administré lors d'une intervention chirurgicale ou médicale. Une anesthésie locale insensibilise une partie du corps sans vous endormir.

Myalgie : douleur musculaire.

Trouble pharmacogénétique : caractère génétique qui est activé par un déclencheur médicamenteux.

Rhabdomyolyse : la mort des fibres musculaires qui entraîne la libération de leur contenu dans le flux sanguin.

Pénétrance variable : une mutation ou un variant s'accompagne d'un large éventail de signes et de symptômes, et les symptômes n'apparaissent pas toujours.

L'hyperthermie maligne (HM) est une réaction lors de laquelle votre corps surchauffe au point que vos muscles se dégradent en réponse à certains déclencheurs anesthésiques (médicament) ; il s'agit d'une urgence médicale. Lorsqu'une personne atteinte d'hyperthermie maligne n'est pas traitée à temps, il peut en résulter une défaillance rénale, des dommages cérébraux, un arrêt cardiaque ou la défaillance d'autres organes. Il arrive même que le patient décède. L'hyperthermie maligne est considérée, de manière classique, comme un **trouble pharmacogénétique**. Cela signifie qu'une personne présente une susceptibilité génétique (en raison de la mutation d'un gène), mais qu'elle ne connaît pas d'épisode/de crise d'hyperthermie maligne tant qu'elle n'est pas exposée au déclencheur (médicament) anesthésique. C'est ce que l'on appelle souvent la « susceptibilité à l'hyperthermie maligne (SHM) ». Les personnes présentant une susceptibilité à l'hyperthermie maligne peuvent présenter d'autres symptômes en réponse à des déclencheurs externes (par exemple, l'exercice physique), comme une **rhabdomyolyse** (dégradation musculaire), des crampes et raideurs musculaires graves, et une intolérance à la chaleur.

Il arrive que la susceptibilité à l'hyperthermie maligne survienne en l'absence de faiblesse musculaire ; en d'autres termes, une personne présentant une susceptibilité à l'hyperthermie maligne peut avoir une force normale (ou même accrue), son unique « symptôme » étant sa susceptibilité aux réactions d'hyperthermie maligne. La susceptibilité à l'hyperthermie maligne peut aussi survenir chez des patients atteints d'une maladie liée au RyR-1 qui présentent des signes et des symptômes typiques de la myopathie (faiblesse musculaire) (**voir le chapitre 2, « Caractéristiques cliniques des maladies liées au RyR-1 »**).

Au nombre des déclencheurs de l'hyperthermie maligne figurent certains médicaments employés pour une **anesthésie générale**, lorsqu'une personne est « endormie », d'ordinaire avant une intervention chirurgicale. L'anesthésie générale est employée dans divers environnements, et notamment au bloc opératoire, en salle d'urgence et dans les unités de soins intensifs. Un certain nombre de médicaments sont des déclencheurs connus de l'hyperthermie maligne : suxaméthonium (ou succinylcholine) (qui est administré par voie intraveineuse) et des anesthésiques gazeux inhalés (tels que, l'isoflurane, le sévoflurane et le desflurane), qui sont administrés par tube raccord.

Génétique de la susceptibilité à l'hyperthermie maligne (SHM)

La génétique de la susceptibilité à l'hyperthermie maligne est complexe. Dans la plupart des cas, il s'agit d'un trait **autosomique dominant**. Ce qui signifie que, si vous avez une susceptibilité à l'hyperthermie maligne, tel est également le cas de l'un de vos parents. Ce qui veut également dire qu'il existe également 50 % de chances que vos enfants héritent de la susceptibilité à l'hyperthermie maligne. Dans de rares cas cependant, la susceptibilité à l'hyperthermie maligne dont est atteinte une personne est **de novo**, ce qui signifie que cette personne est la première de la famille à présenter cette condition. Les médecins ont également constaté l'existence d'une hyperthermie maligne chez des personnes présentant des mutations autosomiques récessives du RyR-1.

Il a été démontré que nombre de mutations du *RyR-1* étaient causes de susceptibilité à l'hyperthermie maligne. La plupart d'entre elles sont des mutations autosomiques dominantes. La plupart des personnes atteintes de susceptibilité à l'hyperthermie maligne ne présentent pas de faiblesse musculaire notable. Elles semblent en bonne santé et parfois même vigoureuses, bien qu'elles ne tolèrent ni la chaleur ni l'exercice, ou qu'elles souffrent de raideurs musculaires lorsque les températures sont très basses. Indépendamment de cela, tous les patients atteints de susceptibilité à l'hyperthermie maligne doivent être testés pour identifier d'éventuelles mutations du gène *RyR-1*. Il est en outre légitime de présumer que tous les patients porteurs de mutations/variants du gène *RyR-1* courent un risque d'hyperthermie maligne.

Les mutations du gène *RyR-1* associées à l'hyperthermie maligne font apparaître une **pénétrance variable**. Cela signifie qu'une personne pourrait être exposée à plusieurs reprises à des déclencheurs sans difficulté avant qu'une réaction d'hyperthermie maligne ne survienne pour la première fois. Pour rendre les choses encore plus confuses, des personnes présentant la *même* mutation (y compris des membres d'une même famille), peuvent paraître différents d'un point de vue clinique, ce qui signifie qu'il peut arriver que certains soient sensibles à la chaleur, que d'autres peuvent avoir des réactions d'hyperthermie maligne à l'anesthésie, que d'autres peuvent souffrir de rhabdomyolyse en faisant de l'exercice, et que d'autres enfin n'auront aucun problème.

Hyperthermie maligne liée à l'anesthésie

La définition classique de l'hyperthermie maligne inclut une réponse **hypermétabolique** (par exemple, une température élevée, une teneur élevée en gaz carbonique à l'exhalaison, un rythme cardiaque élevé et une rhabdomyolyse) à certains types d'anesthésie générale et/ou à un médicament particulier. Une anesthésie « locale », réalisée par injection sous-cutanée, ne déclenche généralement pas d'hyperthermie maligne. Il existe deux types de médicaments liés à l'anesthésie utilisés pour l'anesthésie générale qu'il serait souhaitable que vous évitiez :

- **Gaz inhalés** : Au nombre de ceux-ci figurent l'isoflurane, le sévoflurane, l'enflurane, l'éther, l'halothane, le méthoxyflurane et le desflurane.
- **Suxaméthonium (ou succinylcholine)** : il s'agit d'un médicament administré par intraveineuse utilisé pour paralyser provisoirement les muscles, couramment employé dans l'anesthésie générale avant une intervention chirurgicale, ou au cours de celle-ci, ou en cas d'urgence médicale. Il paralyse immédiatement vos muscles et, normalement, il s'élimine rapidement.

Lorsque des médicaments de ce type sont administrés à une personne porteuse d'une mutation du RyR1 associée à une hyperthermie maligne, et qu'elle a une réaction d'hyperthermie maligne, le récepteur du RyR-1 demeure ouvert et laisse entrer trop de calcium dans la cellule musculaire. De ce fait, le muscle continue à se contracter, et il en résulte une rhabdomyolyse lors de laquelle les cellules musculaires consomment toute leur énergie et meurent. Une rhabdomyolyse dégage de la chaleur. Elle entraîne également la libération dans le sang d'un taux élevé de potassium et d'une protéine musculaire appelée myoglobine. Ce qui se traduit par une urine foncée. Trop de potassium et de myoglobine dans le sang peut être cause de lésions graves et mortelles à d'autres organes.

En général, une personne connaissant une réaction d'hyperthermie maligne présente les symptômes suivants :

- une température corporelle dangereusement élevée ;
- un rythme cardiaque élevé ;
- une respiration élevée ;
- des raideurs des muscles squelettiques dans l'ensemble du corps ;
- une rhabdomyolyse (dégradation musculaire) ;
- niveaux élevés d'acide dans le sang ;
- urine foncée.

Lorsqu'une réaction d'hyperthermie maligne survient, les médecins doivent interrompre sans délai l'administration de gaz anesthésiques et poursuivre l'opération avec des agents non déclencheurs. Ils doivent abaisser la température du patient et accroître le taux d'oxygène inspiré. Ils doivent aussi administrer au patient, par intraveineuse, un médicament urgent appelé **dantrolène**. Une fois l'épisode terminé, le patient est généralement admis en unité de soins intensifs. Là, il pourra recevoir plus de dantrolène, et les médecins surveilleront le patient pour déceler d'éventuelles complications, telles que des dommages à des organes et des caillots sanguins.

Équipement d'anesthésie

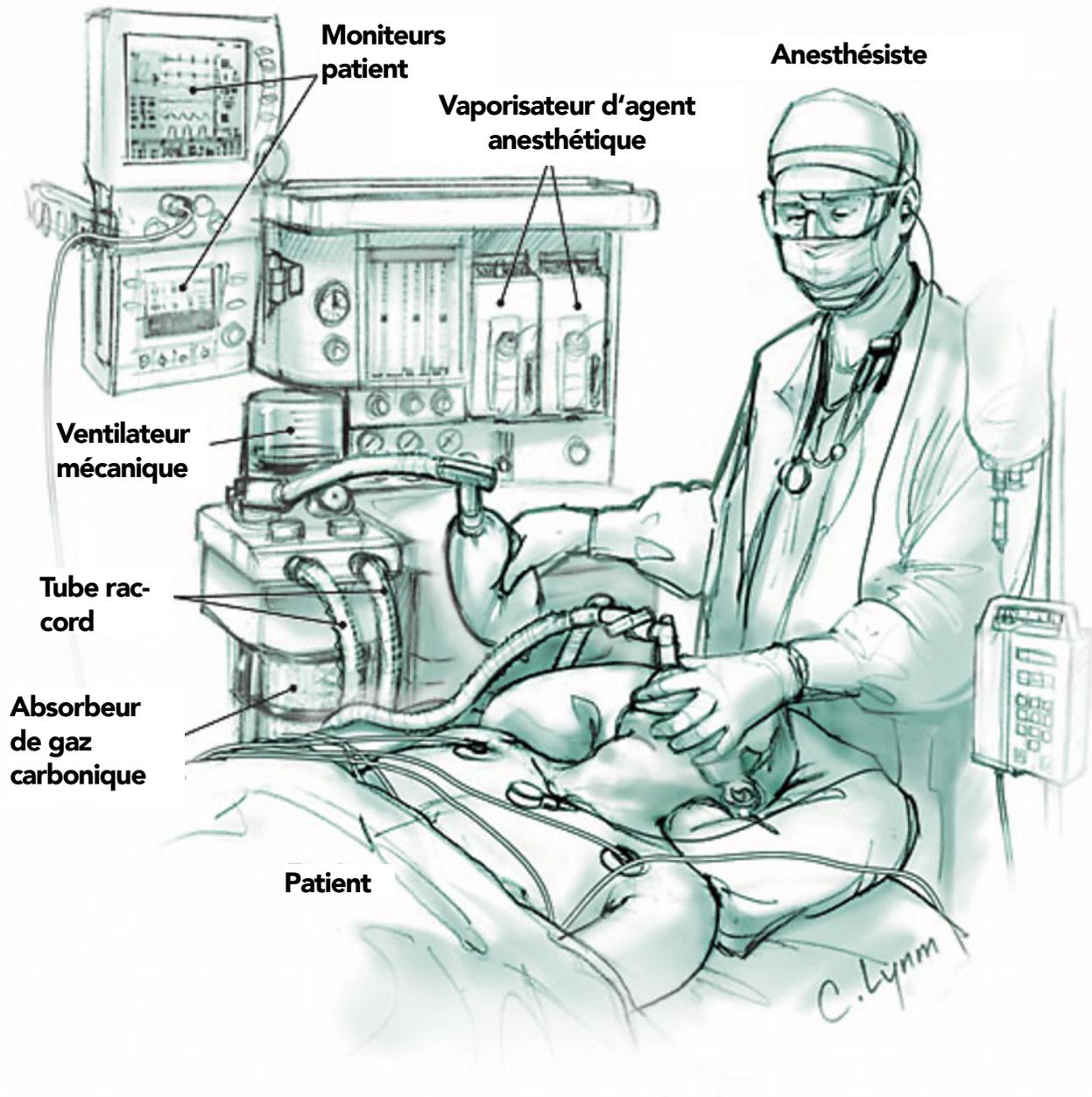


Illustration montrant un patient au bloc opératoire sous anesthésie générale, sous le contrôle d'un anesthésiste. Les patients porteurs de mutations du gène *RyR1* courent un risque d'hyperthermie maligne (HM), qui est une réaction potentiellement fatale à l'anesthésie générale.

Source : JAMA. 2005 ; 293(23):2958. doi:10.1001/jama.293.23.2958

Comment la susceptibilité à l'hyperthermie maligne est-elle diagnostiquée ?

Le diagnostic de la susceptibilité à l'hyperthermie maligne dépend de :

- **Vos antécédents familiaux :** Un parent et/ou une sœur/un frère a-t-il présenté des signes ou des symptômes suggérant l'existence d'une susceptibilité à l'hyperthermie maligne (par exemple, une hyperthermie maligne et/ou une rhabdomyolyse) ?
- **Vos propres antécédents médicaux :** Avez-vous présenté des signes ou des symptômes suggérant l'existence d'une susceptibilité à l'hyperthermie maligne (par exemple, une hyperthermie maligne et/ou une rhabdomyolyse) ?
- **Test génétique :** Avez-vous (vous-même ou un membre de votre famille), subi un test de dépistage génétique pour les mutations du *RyR-1* (ainsi que d'autres mutations associées à la susceptibilité à l'hyperthermie maligne) ?

Il arrive qu'un test génétique ne suffise pas. Parfois, le test génétique est négatif ou non-concluant. Dans ce cas de figure, lorsque les cliniciens ont lieu de croire qu'une personne peut présenter une susceptibilité à l'hyperthermie maligne, une biopsie musculaire spéciale peut s'avérer nécessaire. Cette biopsie musculaire spéciale est appelée test de contracture halothane-caféine (Caffeine Halothane Contracture Test, CHCT). Il s'agit de la référence en matière de diagnostic de la susceptibilité à l'hyperthermie maligne. En Amérique du nord, seuls cinq centres réalisent ce genre de tests :

- le Toronto General Hospital, Toronto, Canada ;
- Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland, États-Unis ;
- l'Université de California, Davis, Californie, États-Unis ;
- l'Université du Minnesota, Minneapolis, Minnesota, États-Unis ;
- Wake Forest Baptist Medical Center, Winston-Salem, Caroline du Nord, États-Unis.

Pour une liste des centres européens qui pratiquent ce test, consultez le site Internet de l'European Malignant Hyperthermia Group : www.emhg.org/mh-units-map.

QUE SE PASSE-T-IL SI J'AI BESOIN D'UNE INTERVENTION CHIRURGICALE ?

Tous les anesthésistes doivent présumer que tous les porteurs de mutation du gène *RyR1* sont à risque d'hyperthermie maligne (HM). Si vous indiquez au chirurgien et à l'anesthésiste que vous êtes porteur d'une mutation du gène *RyR1* et/ou que vous êtes susceptible d'hyperthermie maligne, ils prendront les précautions requises et vous administreront un anesthésique d'un type différent, sans danger pour vous.

CE QU'IL FAUT CONSERVER À L'ESPRIT :

- Achetez et portez un document médical d'identité indiquant que vous êtes à risque d'hyperthermie maligne, à utiliser en cas d'urgence.
- Informez votre chirurgien ET votre anesthésiste de votre/vos mutation(s) du gène *RyR-1* et de votre susceptibilité à l'hyperthermie maligne dès que possible, bien avant le jour fixé pour l'intervention (ils disposent de la sorte du temps nécessaire pour préparer leur équipement et leurs médicaments, ainsi que pour prendre des précautions).
- Vous n'avez pas besoin de traitement au dantrolène avant l'intervention.
- Vous n'avez pas besoin d'une biopsie musculaire avant une chirurgie.
- Il n'est pas nécessaire que vous séjourniez à l'hôpital plus longtemps que vous ne le feriez normalement après une intervention chirurgicale.
- Vous pouvez être placé(e) dans la même salle de réveil que d'autres patients (les hôpitaux sont bien ventilés, de sorte que l'air ne contient pas suffisamment de gaz anesthésique pour déclencher une hyperthermie maligne)

« Accès d'hyperthermie maligne »

Dans de rares cas, une personne peut connaître une réaction similaire à une hyperthermie maligne alors même qu'elle n'est pas sous anesthésie. Nul n'en connaît l'origine. Certains déclencheurs incluent une combinaison de stress, d'exercice physique, de chaleur et de maladie. Le terme d'« accès d'hyperthermie maligne » est controversé, parce que la définition classique indique que l'hyperthermie maligne est une réaction à l'anesthésie. Certains médecins n'utilisent donc pas l'expression d'« accès d'hyperthermie maligne » et lui préfèrent le terme alternatif de réaction « de type hyperthermie maligne ».

Rhabdomyolyse due à l'exercice (ERM) ou maladie liée à la chaleur due à l'exercice (EHI)

Les personnes qui connaissent un épisode d'hyperthermie maligne ou qui ont des antécédents familiaux d'hyperthermie maligne peuvent également être vulnérables à la chaleur et à l'exercice exigeant. En outre, un diagnostic d'hyperthermie maligne peut être posé pour une personne par ailleurs en bonne santé car elle ne tolère pas la chaleur et a connu un épisode de rhabdomyolyse due à l'exercice (ERM) ou de maladie liée à la chaleur due à l'exercice physique (EHI). Des mutations du gène *RyR1* sont présentes dans une proportion d'épisodes de rhabdomyolyse due à l'exercice (ERM) qui peut atteindre 30 %. Il existe une corrélation entre l'hyperthermie maligne et la rhabdomyolyse due à l'exercice (ERM)/maladie liée à la chaleur due à l'exercice physique (EHI), mais nul n'en connaît l'intensité.

La rhabdomyolyse due à l'exercice (ERM)/maladie liée à la chaleur due à l'exercice physique (EHI) a l'apparence de l'hyperthermie maligne, à cette réserve près qu'elles surviennent en réponse à un exercice physique intense, à une chaleur extrême, ou aux deux, plutôt qu'à l'administration d'un gaz anesthésique et/ou de succinylcholine. Au nombre des déclencheurs peuvent figurer les médicaments ou une maladie telle qu'une infection virale. Lorsque de tels épisodes surviennent, les cellules musculaires meurent et leur contenu passe dans le flux sanguin. La personne éprouve de violentes douleurs musculaires. Ses urines contiennent des produits de rhabdomyolyse, ce qui leur donne une couleur foncée. Il peut arriver que les analyses sanguines montrent une poussée d'une protéine appelée créatine phosphokinase (CK). Si la rhabdomyolyse due à l'exercice (ERM)/maladie liée à la chaleur due à l'exercice physique (EHI) ne sont pas traitées, elles peuvent conduire à une défaillance rénale, à la formation de caillots sanguins, à un rythme cardiaque irrégulier et même à la mort.

Lorsque survient une rhabdomyolyse due à l'exercice (ERM)/maladie liée à la chaleur due à l'exercice physique (EHI), les médecins examinent le patient et déterminent s'il convient de le traiter en externe

ou de le placer en unité de soins intensifs. Cette décision dépend de la gravité de la réaction. Si vous êtes traité(e) en patient externe, les médecins peuvent vous conseiller :

- du repos ;
- de vous hydrater - de boire de l'eau en quantité ;
- de bien dormir ;
- d'éviter la chaleur ;
- d'éviter les sports durant un certain temps ;
- d'éviter les médicaments qui pourraient déclencher un autre événement (n'oubliez pas de vous informer des effets secondaires potentiels de tout médicament que vous prenez) ;
- d'éviter la caféine ;
- de prendre un bain glacé (par exemple, dans le cas des joueurs de football, etc.).

Si la rhabdomyolyse due à l'exercice (ERM)/maladie liée à la chaleur due à l'exercice physique (EHI) est suffisamment grave pour entraîner votre placement en unité de soins intensifs, il est possible que les soins suivants vous soient dispensés :

- un traitement au dantrolène ;
- l'administration de fluides par perfusion ;
- une dialyse en cas de dommages rénaux et si vous ne pouvez pas produire d'urine ;
- un conseil d'éviter les médicaments susceptibles de déclencher un autre événement ;
- un refroidissement corporel (perfusion de fluides froids et couverture rafraîchissante).

Une fois la rhabdomyolyse due à l'exercice (ERM)/maladie liée à la chaleur due à l'exercice physique (EHI) passée, votre médecin vous conseillera quant à l'attitude à adopter à l'égard de la reprise d'activités sportives et autres. Vous n'avez pas à éviter tout exercice à moins que vous n'ayez des antécédents de coup de chaleur ou de rhabdomyolyse. Il convient néanmoins que vous conserviez à l'esprit un certain nombre de précautions :

- Consultez votre médecin avant de commencer un programme d'exercice ou sportif.
- Évitez les températures extrêmes, chaude ou froide.
- Évitez l'exercice intense et écoutez votre corps.
- Évitez les entraînements lors desquels vous poussez vos muscles au-delà du point de rupture/ d'épuisement.
- Ne pratiquez pas une activité exigeante par une chaleur ou un froid extrême, lorsque vous êtes malade, ou si vous avez récemment ingéré des médicaments ou de l'alcool.
- Demeurez hydraté(e) lorsque vous faites de l'exercice.
- Portez une identification médicale d'urgence, telle que MedicAlert, ou un collier ou bracelet SOS.
- Assurez-vous qu'un traitement de rafraîchissement est disponible.
- Ne pas utiliser d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (tels que l'aspirine, l'ibuprofène) pour traiter les maux de tête, les douleurs ou les fièvres avant de pratiquer une activité sportive. Si vous êtes malade, attendez d'être rétabli(e).

Cody

En tant que 10^e joueur choisi lors de la phase de recrutement 2008 de la NHL, Cody Hodgson avait une brillante carrière devant lui dans la NHL. Au cours de ses six années de carrière, Cody avait joué pour les Vancouver Canucks, les Buffalo Sabres et les Nashville Predators. Bien que Cody ait souffert toute sa vie de crampes musculaires, il considérait qu'il ne s'agissait là que de l'un des aspects de la vie d'un athlète de haut niveau. Ses symptômes devenant plus invalidants au cours de sa carrière professionnelle, il s'était souvenu de s'être dit qu'il avait besoin d'une aide professionnelle. Il rencontra de nombreux signes et symptômes inquiétants, au nombre desquels des difficultés respiratoires, des arythmies cardiaques, des chutes de tension très fortes entraînant des pertes de connaissance et des urines foncées couleur thé. La gravité de ces symptômes entraîna son hospitalisation en 2015. À cette occasion, les médecins diagnostiquèrent une rhabdomyolyse, c'est-à-dire, une pathologie grave et potentiellement mortelle liée à une dégradation musculaire anormale.



Cody (à droite) lors de la 2018 RYR-1 International Family Conference, avec Lindsay Goldberg (à gauche) et Clayton (au milieu), le frère de Cody.

Au cours de la saison 2015-2016, alors qu'il jouait pour les Predators, Cody a été adressé au Dr Sheila Riazi, anesthésiste et spécialiste reconnue dans le monde entier de l'hyperthermie maligne, pathologie musculaire due, la plupart du temps, à une mutation du gène *RyR-1*. Le Dr Riazi, qui est membre du Conseil scientifique de la RYR-1 Foundation, comprit très vite que les multiples blessures de Cody, ses symptômes graves et les épisodes de rhabdomyolyse étaient, selon toute probabilité, liés à une hyperthermie maligne imputable au *RyR-1*. Elle prescrivit des tests génétiques et une biopsie musculaire, qui confirmèrent son diagnostic.

Le diagnostic du Dr Riazi fut pour Cody un soulagement énorme. « Les blessures ne sont pas rares et, quand vous jouez au hockey, vous en payez physiquement le prix, raconte Cody, mais lorsque vous ignorez ce que vous avez, vous êtes terrifié. »

Le Dr. Riazi parla à Cody de la RYR-1 Foundation et le mit en relation avec son président, le Dr Michael Goldberg. Après avoir rencontré le Dr Goldberg début 2018 et en avoir appris davantage sur le travail de la RYR-1 Foundation, Cody déclara : **« espérons que la RYR-1 Foundation et moi pouvons, non seulement, militer en faveur d'un traitement, mais aussi aider les parents, les patients et les familles qui sont touchées pour leur permettre de mieux comprendre leur condition, de prendre des précautions adéquates, et d'obtenir qu'ils aient accès à un traitement ».**

Pour regarder la vidéo Cody, rendez-vous sur : www.ryr1.org/cody

Puis-je reprendre le sport ?

Avant de reprendre le sport, entretenez-vous avec votre médecin et suivez ses instructions concernant les visites de suivi. Les personnes qui ont connu un épisode de rhabdomyolyse due à l'exercice (ERM)/maladie liée à la chaleur due à l'exercice physique (EHI) peuvent d'ordinaire reprendre le sport progressivement. En règle générale, vous allez commencer par une activité légère durant un certain temps. En l'absence de tous symptômes de rhabdomyolyse due à l'exercice (ERM)/maladie liée à la chaleur due à l'exercice physique (EHI), vous pouvez, d'ordinaire, reprendre votre pratique sportive. Il est important de vous faire suivre par un médecin. Il est également conseillé de consulter un médecin en cas de symptômes tels que des faiblesses musculaires, crampes, tuméfactions ou douleurs.

Statines

Les statines sont souvent prescrites aux personnes dont le cholestérol est élevé. Environ 10 % à 29 % des personnes qui prennent des statines peuvent souffrir d'un effet secondaire appelé **myopathie secondaire des statines**. Au nombre des symptômes de myopathie secondaire des statines figurent :

- la faiblesse musculaire ;
- des crampes ;
- des douleurs musculaires ;
- des tuméfactions musculaires.

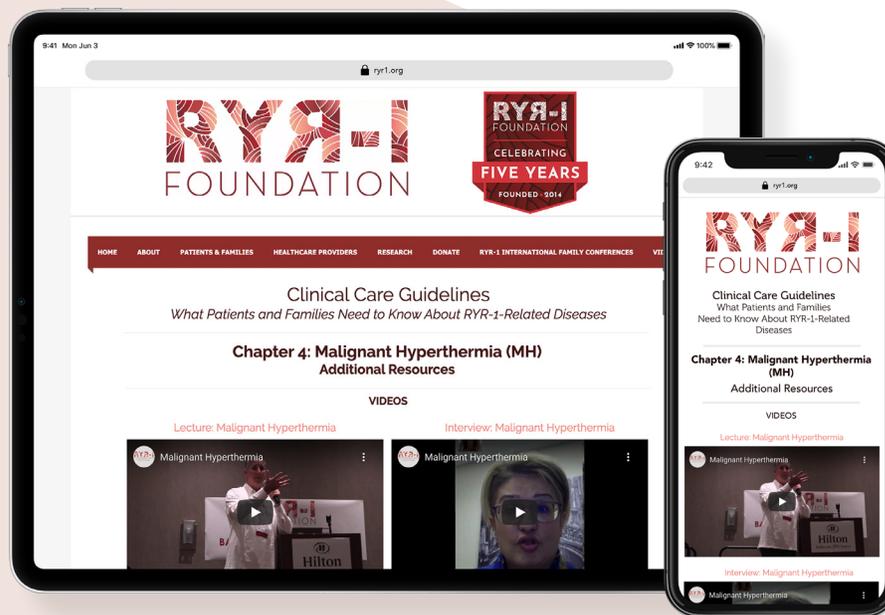
Les études ont montré que les statines peuvent avoir pour conséquence que le récepteur RyR1 demeure ouvert. Il en résulte une accumulation de calcium dans le cytoplasme des cellules musculaires. Dans la plupart des cas, les modalités de fonctionnement des muscles ne changent pas. Cependant, certaines personnes atteintes de myopathie secondaire des statines sont aussi porteuses de mutations du *RyR1*. Dans une étude conduite sur des sujets animaux, le Simvastatine, qui est un médicament, a déclenché un événement similaire à une hyperthermie maligne chez des souris porteuses d'une mutation du gène *RyR1*. Des études plus approfondies sont nécessaires pour mieux comprendre le lien entre les statines, les mutations du gène *RyR1*, les myopathies et la susceptibilité à l'hyperthermie maligne. Ainsi, si votre taux de cholestérol est élevé, informez votre médecin de la mutation du gène *RyR1*, afin qu'il soit à même de déterminer les médicaments les mieux adaptés à votre situation personnelle.

Ressources concernant l'hyperthermie maligne

The Malignant Hyperthermia Association of the United States (MHAUS) informe les patients et leurs familles : www.mhaus.org.

Le registre nord-américain de l'hyperthermie maligne (The North American Malignant Hyperthermia Registry) conserve une trace des personnes qui ont connu des épisodes d'hyperthermie maligne. Il contient des données et informations destinées aux chercheurs pour qu'ils puissent en apprendre plus sur l'hyperthermie maligne. Si vous avez connu un épisode d'hyperthermie maligne et si vous n'êtes pas inscrit(e), consultez le site Internet www.mhreg.org.

L'European Malignant Hyperthermia Group soutient la recherche sur l'hyperthermie maligne. Le groupe contribue également à la sensibilisation des patients et de leurs familles : www.emhg.org.



Pour consulter des ressources supplémentaires, cliquez sur l'image ci-dessus ou consultez : www.ryr1.org/ccg-mh

Chapitre 5

Le poumon/pneumologie

Les termes potentiellement employés par votre médecin

Dégagement des voies respiratoires : retirer des poumons du mucus et d'autres choses.

Diaphragme : muscle principal de l'inspiration.

Cyphose : courbure dorsale anormale de la colonne vertébrale (« bosse »).

EFR : exploration fonctionnelle respiratoire.

Respiration : fait de respirer.

Insuffisance respiratoire : les muscles respiratoires ne permettent pas un apport en oxygène suffisant ni le rejet d'une quantité suffisante de gaz carbonique.

Scoliose : courbure latérale anormale de la colonne vertébrale.

Apnée du sommeil : trouble dans lequel votre respiration « s'arrête et redémarre » durant votre sommeil.

Cage thoracique : la poitrine et la partie supérieure de l'abdomen. La partie osseuse supérieure du thorax est la cage thoracique.

Toutes nos cellules ont besoin d'oxygène pour produire de l'énergie. Lorsqu'elles fabriquent de l'énergie, les cellules produisent du gaz carbonique. La respiration apporte de l'oxygène à votre corps et en expulse du gaz carbonique.

Le **diaphragme** est le principal muscle respiratoire. Lorsque nous inspirons, le diaphragme se contracte et se déplace vers le bas, tandis que la paroi thoracique se dilate. Ces mouvements permettent d'inspirer de l'air par la bouche et le nez. L'air pénètre dans le corps par la trachée avant d'arriver dans les poumons et d'entrer dans de petites poches à air appelées alvéoles. Les parois des alvéoles sont si minces que l'oxygène peut passer de l'alvéole dans le sang. Le sang transporte l'oxygène dans l'ensemble de nos organes et de nos cellules.

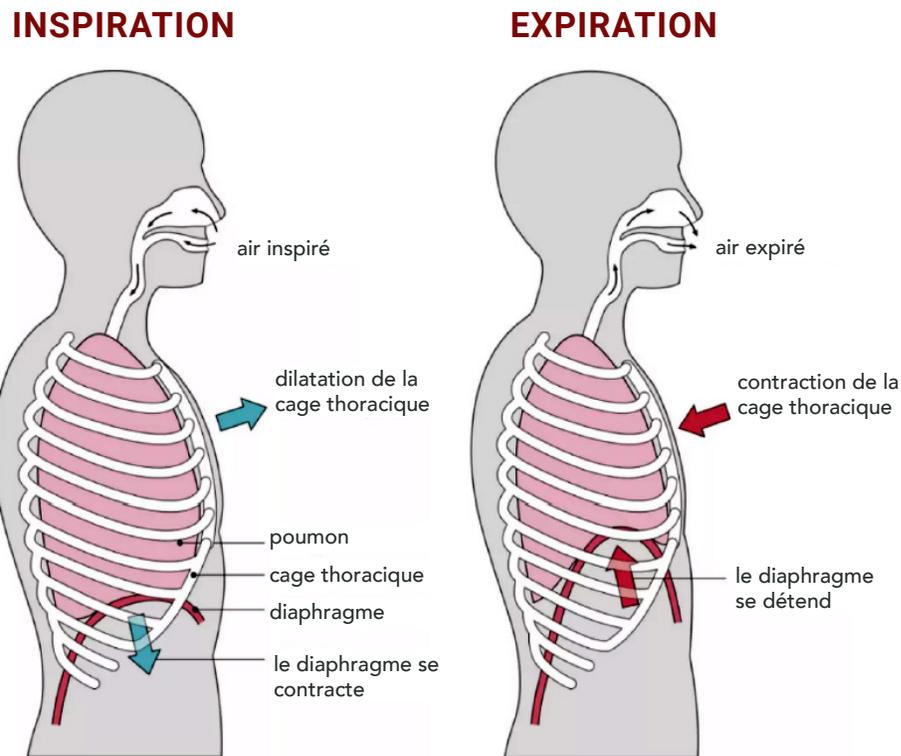


Schéma illustrant le rôle du diaphragme et de la paroi thoracique lors de l'inspiration et de l'expiration¹.

Le gaz carbonique peut également passer du sang aux alvéoles. Lorsque nous expirons, le diaphragme se détend et remonte, tandis que la paroi thoracique se contracte. Alors que l'air est expulsé des poumons, le gaz carbonique sort du corps. Le diaphragme nous aide à inspirer et les muscles abdominaux à expirer.

Un diaphragme et des muscles abdominaux faibles peuvent rendre plus difficile le dégagement des voies respiratoires, car il devient plus difficile d'inhaler et d'exhaler vigoureusement et complètement. Lorsqu'une personne s'enrhume, la faiblesse des muscles respiratoires peut conduire à une pneumonie. Celle-ci peut aggraver la faiblesse musculaire et entraîner plus de difficultés pour dégager les voies respiratoires.

La poitrine et l'abdomen forment la **cage thoracique**. Lorsque la paroi thoracique est faible, il peut arriver que, lors de l'inhalation, la poitrine se contracte au lieu de se dilater. Ce phénomène rend plus difficile d'inspirer profondément. La paroi thoracique s'affaiblissant et tendant à moins bouger, elle devient plus rigide. La raideur thoracique rend encore plus difficile d'inspirer profondément.

¹Source : wetcake/DigitalVisionVectors/Getty Images ; dans La respiration : définition et types. Accès le 17 février 2020, www.thoughtco.com/respiration-definition-and-types-4132422

La faiblesse de la cage thoracique peut également conduire à une instabilité rachidienne. Elle peut, en effet, entraîner une courbure de la colonne vertébrale qui cause une **cyphose**, ou « bosse » du dos. Elle peut aussi causer une courbure latérale qui crée une **scoliose**. Ce phénomène peut limiter le mouvement de la paroi thoracique lors de la respiration, ce qui rend plus difficile de respirer profondément et réduit le volume des poumons.

Ensemble, des problèmes peuvent conduire à une situation dans laquelle les muscles respiratoires ne fonctionnent pas suffisamment bien pour inhaler l'oxygène et expulser le gaz carbonique. C'est ce que l'on appelle l'**insuffisance respiratoire**.

TYPES DE MALADIES LIÉES AU RYR-1 : CARACTÉRISTIQUES RESPIRATOIRES

Type	Caractéristiques respiratoires types
Myopathie congénitale à cores centraux (CCD)	Généralement bénigne Dans les cas graves, une aide respiratoire est nécessaire
Myopathie à multi-minicores (MmD)	Grave ; il arrive qu'elle soit mortelle
Myopathie centronucléaire (MCN)	Les problèmes respiratoires vont de bénins à graves
Myopathie congénitale avec disproportion des types de fibres musculaires (CFTD)	Certains cas sont graves dès la naissance, et s'accompagnent d'une insuffisance respiratoire. Dans d'autres cas, une assistance respiratoire peut être nécessaire durant la nuit

Maladies liées au RyR-1 et respiration

Comme pour d'autres symptômes, la gravité des effets des maladies liées au RyR-1 est variable. Il arrive que certaines personnes atteintes d'une maladie liée au RyR-1 ne connaissent pas de difficultés. Certaines rencontrent des problèmes bénins mais ont besoin d'une aide respiratoire durant leur sommeil ou lorsqu'elles sont malades. Dans des cas graves, une personne atteinte d'une maladie liée au RyR-1 peut avoir besoin d'un respirateur pour l'aider à respirer.

Si votre enfant ou vous êtes atteint(e) d'une maladie liée au RyR-1, les médecins vérifient régulièrement votre respiration. Dans le cas des mutations du gène *RyR1* à risque limité, ou lorsque la maladie est bénigne, il est possible que cela se produise une fois par an. Lorsqu'une personne est porteuse d'une ou plusieurs mutations du gène *RyR1* à haut risque, il est possible que tel soit le cas tous les six mois. Dans le cas des patients âgés de cinq ans et plus, **l'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR)** constitue, pour le pneumologue, une manière d'évaluer l'existence, le type et la gravité des problèmes respiratoires que rencontre une personne. Il peut aussi vous être demandé de vous soumettre à une étude de votre sommeil lors de laquelle les médecins évaluent votre respiration lorsque vous êtes endormi(e). Une étude du sommeil mesure la manière dont vous inspirez de l'oxygène et expirez du gaz carbonique, et vise à déterminer si vous êtes atteint(e) d'une apnée du sommeil obstructive (obstruction partielle ou complète de la respiration lors du sommeil) ou d'une insuffisance respiratoire (incapacité à inspirer suffisamment d'oxygène et à expirer du gaz carbonique en quantité suffisante).

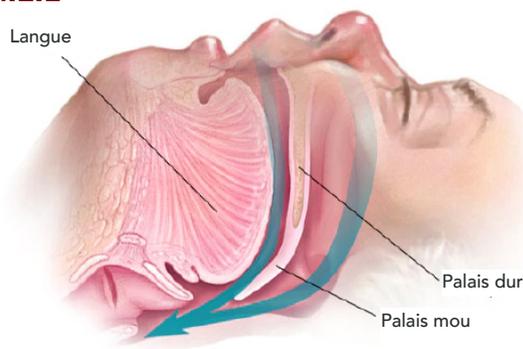
Qu'est-ce qu'une apnée du sommeil obstructive ?

L'apnée du sommeil obstructive est un trouble dans lequel votre respiration « s'arrête et redémarre » en raison d'une obstruction des voies supérieures. Dans le cas d'une apnée du sommeil obstructive, il est possible que les muscles de la gorge se détendent excessivement et qu'il en résulte un rétrécissement ou une fermeture de la partie supérieure des voies respiratoires. Lorsque tel est le cas, il est difficile, sinon impossible, d'inspirer. Votre taux d'oxygène sanguin peut alors diminuer et devenir bas. Il est possible que vous ronfliez, que vous vous étouffiez ou que vous haletiez. La fréquence de ce phénomène peut être de 5 à 30 fois par heure. Le cerveau le détecte et vous réveille brièvement pour que vous puissiez rouvrir vos voies respiratoires. Ce qui signifie que vous ne pouvez atteindre les phases de sommeil profond synonymes de repos.

Au nombre des symptômes d'apnée du sommeil figurent :

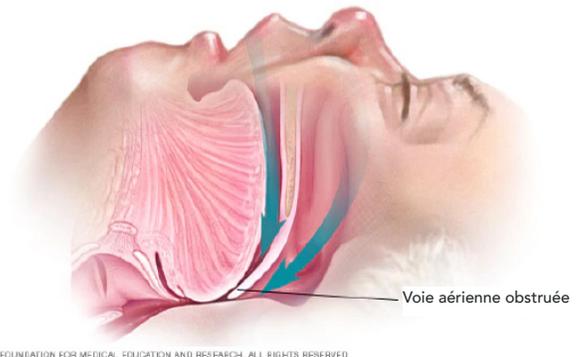
- un ronflement sonore ;
- épisodes lors desquels votre respiration s'arrête durant votre sommeil ;
- bouche sèche au réveil ;
- maux de tête matinaux ;
- difficultés à demeurer endormi(e) ;
- somnolence durant la journée ;
- troubles de l'attention ;
- irritabilité.

A. RESPIRATION NORMALE DURANT LE SOMMEIL



A. Dans des circonstances normales, les voies aériennes (flèches courbes de couleur bleue) à l'arrière de la bouche et de la gorge demeurent ouvertes durant les périodes de sommeil. Ce qui permet l'entrée d'un flux d'oxygène suffisant dans les poumons et le flux sanguin.

B. APNÉE DU SOMMEIL OBSTRUCTIVE



B. En cas d'apnée du sommeil obstructive, les muscles situés à l'arrière de la bouche et de la gorge se détendent au point que les voies aériennes (flèches courbes de couleur bleue) sont obstruées. Ce qui empêche l'entrée d'un flux d'oxygène suffisant dans les poumons. Ce qui, in fine, conduit à des taux d'oxygène plus faibles dans le flux sanguin.

Source : Mayo Foundation for Medical Education and Research. Accès le 17 février 2020 : www.mayoclinic.org/diseases-conditions/sleep-apnea/symptoms-causes/syc-20377631

Que se passe-t-il lors d'une étude du sommeil ?

Une étude du sommeil se déroule la nuit. Vous passerez la nuit à l'hôpital ou dans un centre du sommeil. Vous pouvez vous munir des objets personnels dont vous avez besoin pour dormir. Vous pouvez porter votre pyjama.

Votre médecin vous demandera d'arriver environ deux heures avant l'heure du coucher. Vous serez installé(e) dans une pièce plongée dans l'obscurité et où vous serez à l'aise pour dormir. Avant que vous ne vous endormiez, un technicien placera des capteurs sur votre tête et votre corps. Vous serez malgré tout libre dans vos mouvements. Si vous devez vous lever durant la nuit pour aller aux toilettes, les techniciens peuvent vous aider.

Pendant que vous dormez, les techniciens surveillent votre sommeil. Ils mesurent également :

- les mouvements oculaires ;
- le débit respiratoire ;
- les taux d'oxygène dans le sang ;
- le ronflement ;
- les taux de gaz carbonique dans le sang ;
- les mouvements du corps.
- le rythme cardiaque ;

Une fois l'étude achevée, votre médecin analyse les données recueillies par les techniciens. Votre médecin s'en entretiendra avec vous par téléphone ou à l'occasion d'une visite de suivi.

Gestion des complications respiratoires

Il n'existe pas de plan de traitement standard des problèmes respiratoires associés aux maladies liées au RyR-1. Le plan dépendra de la gravité de symptômes. Dans la plupart des cas, néanmoins, vous recevrez des conseils concernant les aspects suivants :

- les vaccins contre la grippe et la pneumonie ;
- les techniques destinées à éliminer le mucus plus facilement ;
- les techniques destinées à soulager la toux ;
- le traitement de l'apnée du sommeil.

DÉGAGEMENT DES VOIES RESPIRATOIRES – APAISEMENT DE LA TOUX

La toux comporte trois phases :

- Vous prenez une grande bouffée d'air pour emplir vos poumons.
- Vous expirez, mais vos cordes vocales se ferment (ce qui crée une pression sur votre poitrine).
- Les cordes vocales s'ouvrent et vous poussez un flux d'air important chargé de mucus et d'autres particules.

Il existe des stratégies d'aide à la toux qui peuvent vous aider à respirer profondément, ainsi qu'à expirer, ou les deux.

L'emmagasinage d'air (breath stacking) vous aide à inspirer. Avec l'emmagasinage d'air, vous portez un masque couvrant la bouche et le nez qui vous permet d'inspirer, mais pas d'expirer. Le médecin vous demande de respirer pour emplir vos poumons autant que possible en prenant un certain nombre d'inspirations successives jusqu'à ce que vous ne puissiez pas inspirer davantage. Le masque est ensuite retiré et vous expirez aussi fort que possible. Si vous ne parvenez pas à respirer efficacement seul(e), vous pouvez avoir recours à un dispositif que vous aidera à respirer profondément.

L'assistance mécanique vous aide à expirer. Avec une assistance mécanique, vous devez être allongé(e). Une personne place les mains sur votre poitrine ou votre abdomen et appuie vers le bas pendant que vous expirez. *La personne qui vous aide à respirer doit être formée de manière adéquate pour être à même de le faire convenablement.*

Vous pouvez combiner emmagasinage d'air et assistance mécanique en appuyant vigoureusement sur la poitrine et l'abdomen afin de faciliter une expiration forte.

Nombre de personnes atteintes d'une maladie liée au RyR-1 ont recours à une machine **Cough Assist®**. Cette machine simule la toux. Elle peut être réglée pour vous aider à inspirer, à respirer ou les deux. Vous pouvez vous servir de la machine Cough Assist® aussi fréquemment que vous le souhaitez. D'ordinaire, les personnes atteintes d'une maladie liée au RyR-1 utilisent la machine Cough Assist® deux fois par jour lorsqu'elles se portent bien. Si vous êtes malade, vous pouvez l'utiliser toutes les heures ou plus fréquemment.

DÉGAGEMENT DES VOIES RESPIRATOIRES – MOBILISATION DU MUCUS

La mobilisation du mucus permet de l'expectorer plus facilement. En soi, elle ne suffit pas à dégager vos voies aériennes. Pour cela, vous devez tousser ou utiliser la machine Cough Assist®. Pour mobiliser le mucus, vous pouvez :

- utiliser un dispositif qui fait vibrer votre poitrine - le mucus se détache alors, ce qui le rend plus facile à éliminer ;
- suivre un traitement médicamenteux (sous la supervision d'un médecin) :
 - lorsque le mucus est trop épais, vous pouvez prendre une solution saline concentrée ou un médicament du nom de Pulmozyme® (dornase) ;
 - si votre salive est excessive, vous pouvez prendre des médicaments destinés à la réduire ;
 - en cas d'allergie, vous pouvez prendre des antihistaminiques ;
 - pour les reflux gastro-oesophagiens (« brûlures d'estomac »), vous pouvez prendre des anti-acides.

VENTILATION

Les personnes atteintes d'une maladie liée au RyR-1 dorment souvent avec une assistance respiratoire au moyen d'une machine à système à pression positive (« Bilevel Positive Airway Pressure », BiPAP) ou à pression positive continue en ventilation spontanée (PPC-VS). La machine à système à pression positive apporte une pression élevée lorsque vous inspirez et une pression faible lorsque vous expirez. Elle vous aide à respirer plus profondément pour traiter l'insuffisance respiratoire. Elle diffère d'une machine à pression positive continue en ventilation spontanée (PPC-VS) qui crée une pression continue afin de maintenir vos voies aériennes supérieures ouvertes si vous êtes atteint(e) d'apnée du sommeil obstructive. La machine PPC-VS ne vous aide pas à respirer plus profondément en cas d'insuffisance respiratoire.

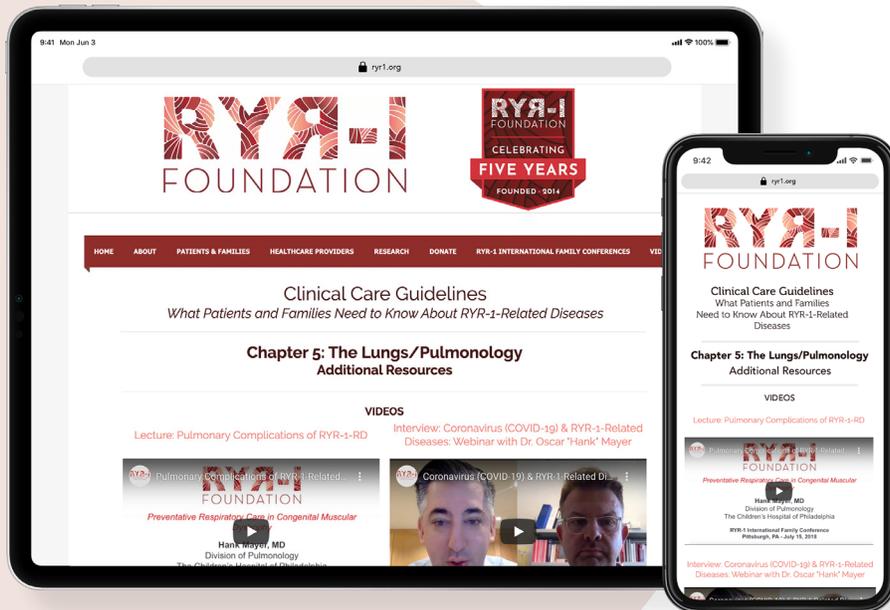
Si vous êtes atteint de problèmes plus graves, comme une insuffisance respiratoire, vous aurez besoin d'un respirateur. Le ventilateur peut nécessiter le port d'un masque nasal, d'un masque facial ou de bouchons nasaux. Vous pouvez porter un masque nasal ou facial au cours de la nuit durant votre sommeil, puis un embout buccal pendant la journée. Lorsque vous dormez, il est possible que vous deviez porter une jugulaire destinée à empêcher l'ouverture de votre bouche. Sans cela, l'air s'écoulerait et le respirateur ne vous apporterait pas l'aide dont vous avez besoin.

Dans les cas graves, si la ventilation par machine à système à pression positive ne fonctionne pas, il est possible que vous ayez besoin d'un tube raccord pour une ventilation invasive. Lorsque tel est le cas, à l'occasion d'une infection ou d'une autre maladie, le tube raccord devrait être retiré ultérieurement et vous devriez revenir au niveau d'assistance respiratoire qui était le vôtre avant que vous ne tombiez malade. Lorsque vous avez besoin d'un respirateur et d'un tube raccord durant une longue période, une trachéotomie, c'est-à-dire, une ouverture pratiquée dans la trachée, peut être recommandée. Elle ne doit toutefois être mise en place que lorsque les raisons du recours à ce dispositif sont claires et après que toutes les autres options ont été envisagées.

Quelques remarques sur la maladie

N'oubliez pas que les maladies liées au RyR-1 peuvent affaiblir les muscles respiratoires. Ce qui veut dire que même une infection respiratoire bénigne, comme un rhume, peut être cause de problèmes respiratoires graves. Les infections virales peuvent également déboucher sur des infections bactériennes potentiellement mortelles. Lorsque vous êtes malade, votre médecin s'assurera que vous n'avez pas une pneumonie, que vos niveaux d'oxygène sanguin ne sont pas faibles et vos taux de gaz carbonique pas trop élevés. Votre médecin peut également vous prescrire des antibiotiques pour prévenir ou traiter les infections bactériennes.

Si vous devez être hospitalisé(e), il est important que vous disposiez d'un plan en matière d'assistance respiratoire avant d'en avoir besoin. En cas d'intervention chirurgicale, les médecins peuvent prendre des précautions pour vous aider à respirer aussi bien avant qu'après l'opération.



Pour consulter des ressources supplémentaires, cliquez sur l'image ci-dessus ou consultez : www.ryr1.org/ccg-pulmonology

Chapitre 6

Les os et les articulations/ orthopédie

Les termes potentiellement employés par votre médecin

Contracture : articulations non fonctionnelles ou raides sans une pleine amplitude de mouvement

Contracture en flexion : une articulation est bloquée en position fléchie ou tordue

Objectif fonctionnel : une activité que vous souhaitez faire

Limitation fonctionnelle : une activité que vous ne pouvez pas faire

Dislocation de la hanche : l'os iliaque est hors de son articulation

Déficiences : problème affectant la fonction et la structure corporelle

Cyphose : courbure dorsale anormale de la colonne vertébrale (« bosse »)

Lordose : courbure vers l'avant anormale de la colonne vertébrale (« dos arqué »)

Restriction : incapacité à faire quelque chose

Scoliose : courbure latérale anormale de la colonne vertébrale.

Prise de décision commune : processus dans le cadre duquel les cliniciens et les patients travaillent ensemble pour prendre des décisions en matière de soins

Syndrome d'insuffisance thoracique : situation dans laquelle la paroi thoracique ne facilite pas la fonction pulmonaire

Gestion des complications orthopédiques : L'ensemble du tableau

Votre équipe de soins pluridisciplinaires inclura probablement un spécialiste orthopédique. Les médecins orthopédistes sont spécialistes des os, des articulations et des muscles. Comme tous les autres membres de votre équipe de soin, l'orthopédiste envisage le patient dans sa globalité. Toute personne atteinte d'une maladie liée au RyR-1 est unique, de sorte que les soins qui lui sont dispensés le sont également.

Dans l'univers de l'orthopédie, les spécialistes veulent savoir les choses suivantes :

- Qui vous êtes - quel diagnostic a été posé pour vous et de quelle mutation êtes-vous porteur ?
- Comment votre maladie a-t-elle évolué ?
- Quels types d'activités souhaitez-vous pratiquer ?
- Quels types d'activités ne pouvez-vous pas pratiquer ?

Patients, familles et orthopédistes travaillent main dans la main pour prendre des décisions. Les orthopédistes s'entretiennent des problèmes cliniques qu'ils rencontrent et des manières d'y remédier. Les patients et les membres de leur famille s'entretiennent de la manière dont la maladie les affecte, ainsi que des objectifs qu'ils veulent atteindre. Ensemble, les patients, les familles et les spécialistes orthopédiques définissent un **objectif fonctionnel** raisonnable. Ce qui signifie qu'ils prennent une décision réaliste quant à l'activité que veut pratiquer le patient. Dès que le patient, la famille et le spécialiste orthopédique ont défini un objectif fonctionnel, le spécialiste orthopédique peut recommander des traitements. Les patients et leur famille, ainsi que leur spécialiste orthopédique, peuvent alors décider d'élaborer un plan ensemble. Avec une **prise de décision partagée**, les préférences et les valeurs du patient ne sont pas moins importantes que l'expertise du spécialiste. N'oubliez pas que toute personne atteinte d'une maladie liée au RyR-1 est unique. De sorte que ce qui convient à l'une peut ne pas convenir à une autre.

Définition d'objectifs fonctionnels

Lorsque votre spécialiste orthopédique et vous fixez un objectif fonctionnel, vous définissez un but en relation avec une activité que vous aimeriez pratiquer. L'objectif dépend :

- de la déficience, ou des problèmes de la structure corporelle et des modalités de son fonctionnement ;
- de la restriction, ou de ce que vous ne pouvez faire ;
- de ce que vous désirez faire ;
- de l'obstacle que constituent la déficience et la restriction ;
- de ce qui est réaliste.

Définition d'objectifs fonctionnels (suite)

Pour certaines personnes atteintes d'une maladie liée au RyR-1, l'objectif pourrait être : « j'aimerais faire du sport ». Dans d'autres cas, il pourrait être énoncé en ces termes : « je veux pouvoir m'asseoir ou me tenir debout ». Pour d'autres, il pourrait être : « je voudrais pouvoir m'habiller sans aide ».

Remarques générales concernant la santé orthopédique

De manière générale, la santé orthopédique sera axée sur les aspects suivants :

- la santé osseuse : votre équipe de soins peut recommander la prise de suppléments quotidiens en vitamine D. L'équipe de soins peut contrôler vos taux de vitamine D annuellement. L'équipe peut également recommander que vous consommiez la dose de calcium recommandée quotidiennement, que ce soit sous forme de suppléments ou dans votre alimentation ;
- la santé osseuse : votre équipe peut recommander annuellement des scans DEXA pour déterminer votre densité osseuse. Dans certains cas, des médicaments peuvent être administrés par voie orale ou par intraveineuse pour améliorer la densité osseuse ;
- l'activité physique : votre équipe peut recommander de vous tenir debout. Elle peut également recommander des exercices réguliers de force et d'endurance. Il est possible qu'il vous soit également proposé de pratiquer des assouplissements pour vous permettre de parvenir à une pleine amplitude de mouvement. Des activités amusantes peuvent vous aider à demeurer actif/active ;
- la technologie : il est possible que vous ayez besoin de dispositifs tels que des chaussures orthopédiques, des cadres de verticalisation, des fauteuils roulants ou des corsets orthopédiques pour vous aider à vous tenir debout et à vous déplacer ;
- la gestion de la douleur ;
- empêcher les déformations osseuses ou les corriger si nécessaire.

Caractéristiques orthopédiques courantes des maladies liées au RyR-1

Les problèmes orthopédiques les plus fréquents rencontrés par les personnes atteintes de maladie liée au RyR-1 sont les suivants :

- faiblesse ;
- contractures ;
- dislocations de la hanche ;
- scoliose et/ou autres déformations de la colonne vertébrale.

La gestion des contractures et des dislocations de la hanche peut être complexe. Les décisions de traitement dépendent de vos restrictions, des objectifs que vous vous êtes assignés, et d'autres problèmes médicaux que vous pouvez rencontrer.

La gestion de la scoliose et d'autres déformations de la colonne vertébrale dépend d'un large éventail de facteurs, qui sont exposés plus loin.

TYPES DE MALADIES LIÉES AU RYR-1 : CARACTÉRISTIQUES ORTHOPÉDIQUES

Type	Caractéristiques orthopédiques courantes
Myopathie congénitale à cores centraux (CCD)	Scoliose , dislocation de la hanche à la naissance et contractures bénignes
Myopathie à multi-minicores (MmD)	Scoliose progressive
Myopathie centronucléaire (MCN)	Scoliose :
Myopathie congénitale avec disproportion des types de fibres musculaires (CFTD)	Dislocation de la hanche, contractures, déformations du pied, scoliose , lordose

CONTRACTURE

Le terme de contracture signifie qu'une articulation ne permet pas une pleine amplitude de mouvement, de sorte qu'elle est paralysée ou raide. Dans la plupart des cas, il s'agit d'une contracture **en flexion**. Une articulation est bloquée en position fléchie ou pliée, et elle ne peut être redressée.

Une contracture peut avoir plusieurs causes :

- il arrive que le muscle soit trop faible ou trop court ;
- le muscle est remplacé par un tissu conjonctif raide ;
- il existe des problèmes avec une capsule articulaire.

Les orthopédistes doivent établir la cause précise de la contracture avant d'être à même de déterminer comment il convient de la traiter ou de la gérer.

Les méthodes proactives ou **préventives** sont destinées à empêcher que la contracture se produise initialement. Au nombre de ces méthodes figurent les suivantes :

- Le positionnement : modifier la manière dont l'articulation est positionnée habituellement
- L'activité physique : les activités qui vous aident à conserver une amplitude de mouvement normale.
- Orthèses : attelles ou dispositifs destinés à maintenir l'articulation en place.

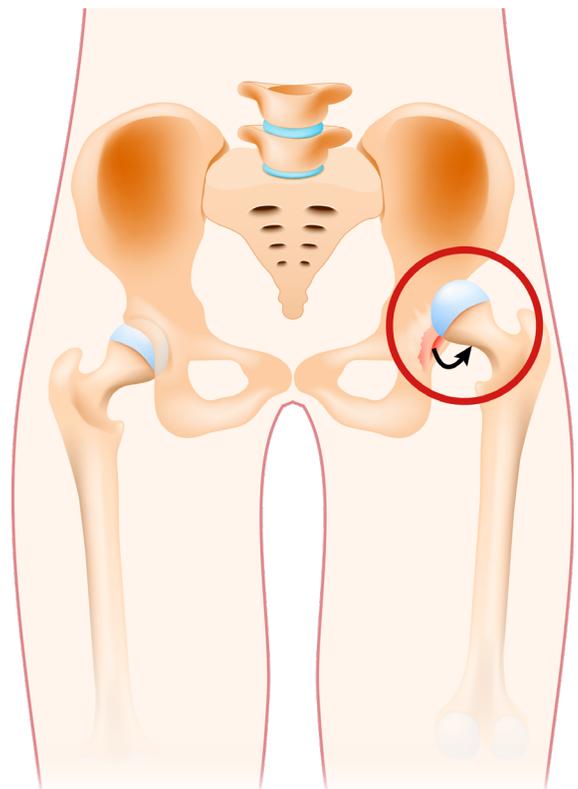
Si ces méthodes de fonctionnent pas, le spécialiste orthopédique peut recommander une intervention chirurgicale destinée à rétablir une pleine amplitude de mouvement. Avec certains types d'intervention, lorsque le spécialiste orthopédique allonge le muscle, il existe un risque que ce muscle ne devienne non fonctionnel. Quelle que soit l'intervention chirurgicale, le risque que la contracture puisse réapparaître n'est jamais nul. Dans la plupart des cas, il est important que la personne se remette à bouger aussi rapidement que possible après l'intervention chirurgicale. Les orthopédistes peuvent également recommander le port d'attelles ou d'autres dispositifs pour préserver les avantages obtenus par la chirurgie. Pour en savoir plus sur les interventions chirurgicales et le risque d'hyperthermie maligne (LM) pour les patients atteints d'une maladie liée au RyR-1, **voir chapitre 4, « Hyperthermie maligne (HM) ».**

DISLOCATIONS DE LA HANCHE

L'expression « dislocation de la hanche » signifie que l'os iliaque (fémur) est hors de son articulation ou de sa cavité. Il n'existe pas de règle standard concernant le traitement des dislocations de la hanche chez les patients atteints de maladie neuromusculaire. Le traitement dépend :

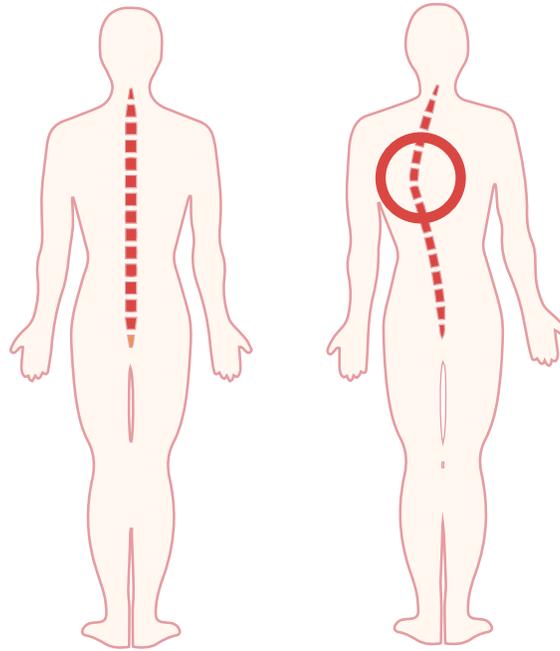
- de l'âge du patient ;
- de l'existence d'une force musculaire et d'un contrôle musculaire suffisants pour soutenir la hanche ;
- du fait que la dislocation affecte un seul côté ou les deux côtés ;
- du fait que la dislocation affecte (ou pas) le fonctionnement de la personne ;
- de la présence de symptômes, tels que la douleur.

Lorsqu'un bébé présente une dislocation de la hanche, le traitement peut débuter par le port d'un harnais de Pavlik. Lorsque cette solution n'est pas suffisante, les spécialistes étudieront la possibilité d'une intervention chirurgicale. Il n'existe pas de procédure concernant les enfants plus âgés présentant une dislocation de la hanche en l'absence de douleur. Dans les situations de ce type, les spécialistes orthopédiques choisissent en général de ne pas opérer, à moins que la dislocation ne soit grave et que le patient ne souffre. Dans la plupart des cas, la dislocation de la hanche n'empêche pas le patient de marcher.



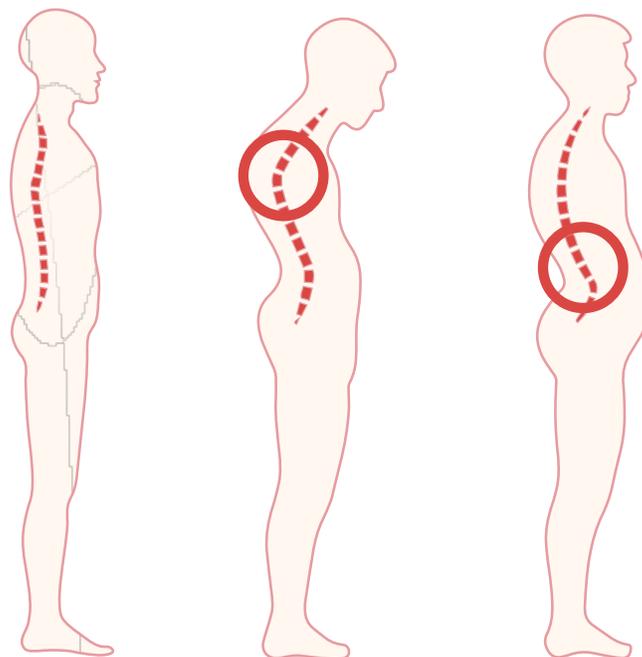
SCOLIOSE/DÉFORMATIONS DE LA COLONNE VERTÉBRALE

La scoliose est une déformation latérale de la colonne vertébrale. **La cyphose** désigne la situation dans laquelle la colonne vertébrale est trop incurvée vers l'arrière (« bosse »). **La lordose** désigne la situation dans laquelle la colonne vertébrale est trop incurvée vers l'avant (« dos arqué »).



Normale

Scoliose



Normale

Cyphose

Lordose

Ces déformations peuvent avoir pour conséquence que la paroi thoracique devienne trop étroite. Elle peut alors interférer également avec les poumons et le diaphragme. Les déformations de la colonne vertébrale peuvent également interférer avec :

- l'équilibre d'une personne ;
- la capacité du patient à se servir de ses bras ;
- la possibilité d'administrer aisément des soins à l'intéressé(e) ;
- la qualité de vie de la personne ;
- la durée de vie.

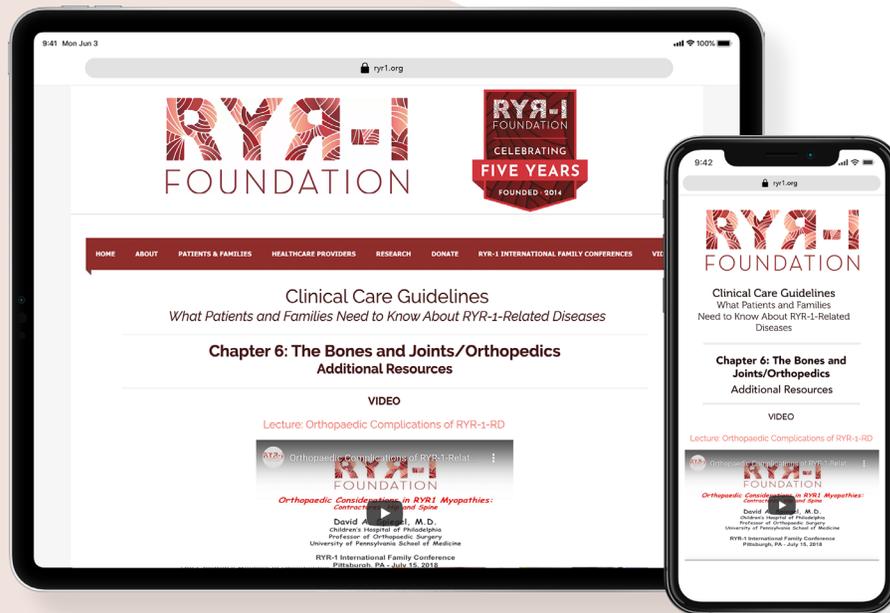
Le risque qu'une déformation de la colonne vertébrale ne s'aggrave dépend :

- de l'âge de la personne ;
- du type de la courbure ;
- de la gravité de la courbure.

Les spécialistes orthopédiques ont recours à l'« attente vigilante » pour gérer les courbures bénignes de la colonne vertébrale qui ne donnent pas l'impression de s'aggraver. Ils examinent la colonne vertébrale du patient lors de chaque visite et prescrivent une radiographie annuelle. Les spécialistes peuvent également essayer un corset souple ou un fauteuil roulant pour maintenir la colonne vertébrale dans la position voulue.

La chirurgie constitue souvent le meilleur moyen de gérer une courbe qui s'aggrave. Cependant, chez des patients plus jeunes, la chirurgie peut faire plus de mal que de bien, car elle pourrait interférer avec la fonction pulmonaire. **L'expression de « syndrome d'insuffisance thoracique »** désigne une situation dans laquelle la poitrine ne saurait supporter l'expansion respiratoire ou la croissance des poumons. Il s'agit également d'une préoccupation car les maladies neuromusculaires telles que celles liées au RyR-1 peuvent également interférer avec la respiration du fait de la faiblesse des muscles respiratoires (**voir le chapitre 5, « Les poumons/pneumologie »**). Lorsqu'une intervention chirurgicale est requise, les chirurgiens s'assureront que les poumons et la paroi thoracique se sont suffisamment développés. La taille des poumons augmentera, de même que le nombre des espaces accueillant de l'air, appelés alvéoles, par lesquels l'oxygène pénètre dans le sang et le gaz carbonique en sort, jusqu'à l'âge de 18 ans.

Dans le cas de patients plus jeunes, les chirurgiens pourront utiliser des tiges de croissance, qui font office de corset interne. Ces tiges n'interfèrent pas avec la croissance de l'enfant. Lorsque la déformation de la colonne vertébrale commence plus tard, ou si l'intéressé(e) est plus âgé(e), les chirurgiens peuvent pratiquer une spondylodèse, qui fait grandir ensemble les petits os de la colonne vertébrale. Comme toujours, chaque patient est unique, et une décision concernant une réparation chirurgicale d'une scoliose ne doit être prise qu'après une consultation poussée entre l'orthopédiste et son patient.



Pour consulter des ressources supplémentaires, cliquez sur l'image ci-dessus ou consultez : www.ryr1.org/ccg-orthopedics

Chapitre 7

Manger, déglutir et parler

Les mots que peut employer votre médecin

Aspirer : faire pénétrer par inspiration des substances/corps étrangers (par exemple, des aliments et des liquides) dans les voies aériennes à travers les cordes vocales.

Communication améliorée et alternative : englobe un large éventail de méthodes de communication non verbale, allant de la langue des signes aux systèmes de synthèse vocale de haute technologie spécialisés, en passant par les tableaux effaçables et les applis mobiles.

Dysfonctionnement bulbaire : problèmes de mastication, de déglutition et d'expression verbale en raison de la faiblesse des muscles bulbaires.

Muscles bulbaires : muscles du visage, de la bouche et de la gorge.

Dysarthrie : articulation indistincte ou lente susceptible de rendre la compréhension difficile.

Gastroentérologue : médecin spécialiste de l'estomac et de l'intestin.

Nutritionniste : expert en alimentation et en nutrition.

Ergothérapeute : expert qui vous aide à améliorer et à conserver vos compétences dans le domaine de la vie quotidienne.

Pénétration : situation dans laquelle des aliments ou liquides pénètrent dans les voies aériennes mais ne passent pas à travers les cordes vocales.

Pneumologue : médecin spécialiste du poumon.

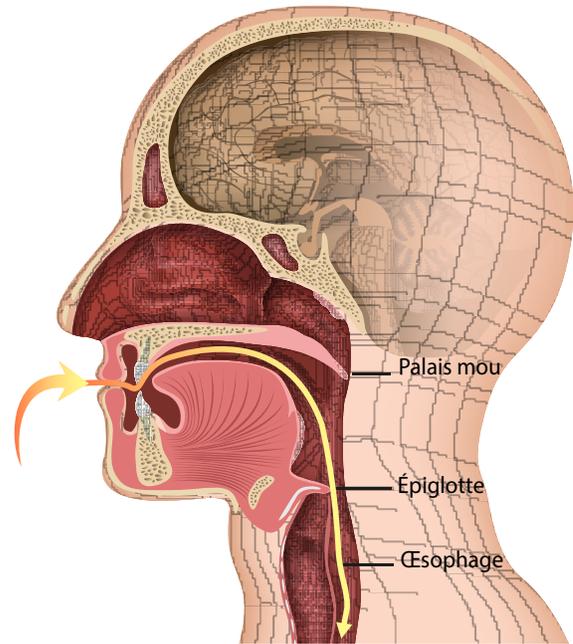
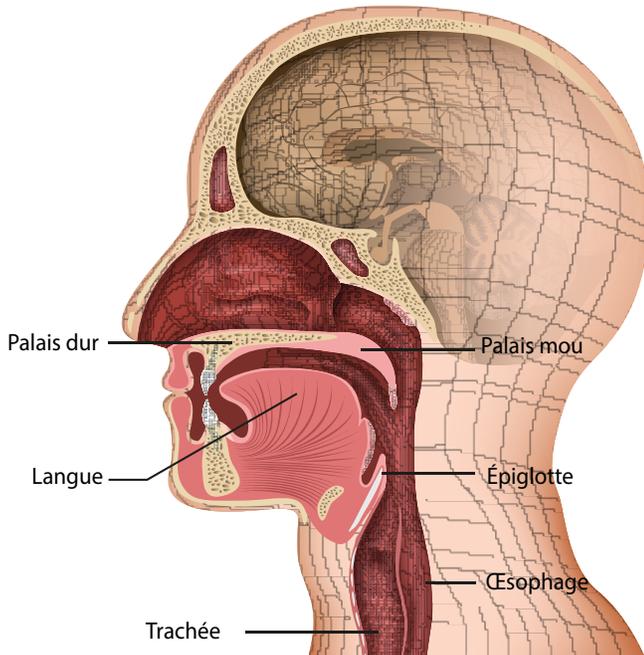
Respiratoire : qui se rapporte à la respiration ou aux poumons.

Orthophoniste : expert en charge de l'évaluation, du diagnostic et du traitement des problèmes de communication et de déglutition.

Les **muscles bulbaires** sont ceux du visage, de la bouche et de la gorge. Les muscles de votre bouche et de votre mâchoire vous aident à mastiquer vos aliments. Lorsque vous déglutissez, les muscles de votre bouche et de votre gorge poussent les aliments dans un long tube appelé oesophage. De là, les aliments passent dans l'estomac où ils sont digérés. Les muscles de la gorge peuvent aussi empêcher les aliments de descendre dans les voies aériennes (la trachée), puis dans les poumons. Jusqu'à

A. ANATOMIE DE LA BOUCHE ET DE LA JOUE

B. INGESTION



A. Schéma décrivant l'anatomie de la bouche et de la gorge.

B. Lors de l'ingestion, les muscles du visage, de la bouche et de la gorge orientent les aliments (flèche jaune) vers l'oesophage et loin de la trachée. En cas de faiblesse musculaire du visage, de la bouche et/ou de la gorge, ce processus de déglutition peut être compromis - ce qui peut entraîner un passage d'aliments et/ou de liquide dans le nez ou la trachée.

26 muscles opèrent de concert pour une mastication et une déglutition adéquate. Vous avez aussi besoin des muscles du visage et de vos muscles bulbaires. Lorsque vous parlez, les muscles de votre visage (mâchoire, langue et lèvres) œuvrent ensemble pour former des mots. Votre diaphragme, vos poumons et votre larynx travaillent ensemble pour former des sons.

Une faiblesse des muscles du visage et bulbaires liée au RyR-1 peut entraîner des difficultés pour manger, déglutir et parler. Les médecins désignent cette situation sous le nom de **dysfonctionnement bulbaire**. Comme d'autres symptômes de maladie liée au RyR-1, le dysfonctionnement bulbaire diffère en fonction de la sous-catégorie et de la gravité de la maladie. De manière générale, les mutations autosomiques dominantes du gène *RyR1* sont associées à des symptômes plus bénins. **Les mutations autosomiques récessives du gène *RyR1*** tendent à être associées à des symptômes plus courants et plus graves.

TYPES DE MALADIES LIÉES AU RYR-1 : DYSFONCTIONNEMENT BULBAIRE ET AUTRES CARACTÉRISTIQUES

Type	Dysfonctionnement bulbaire et autres caractéristiques
Myopathie congénitale à cores centraux (CCD)	Dans les cas graves
Myopathie à multi-minicores (MmD)	Courant
Myopathie centronucléaire (MCN)	Voûte palatine ogivale
Myopathie congénitale avec disproportion des types de fibres musculaires (CFTD)	Voûte palatine ogivale Dents qui se chevauchent Des difficultés pour déglutir apparaissent chez environ 30 % des personnes atteintes de myopathie congénitale avec disproportion des types de fibres musculaires (CFTD)

Gestion des problèmes d'alimentation et de déglutition

Les personnes qui rencontrent des problèmes pour mastiquer et déglutir ont tendance à :

- baver ;
- mettre longtemps à manger ;
- aspirer des aliments et d'autres corps étrangers qui se logent dans les voies aériennes (aspiration)

Ces problèmes peuvent être cause de mauvaise croissance, de reflux acide et de fréquentes infections respiratoires. Parallèlement, le prise de poids peut également être problématique, car la faiblesse liée au RyR-1 dans d'autres muscles peut conduire à des problèmes en termes de mouvement. Il conviendrait donc que les médecins accordent à la nutrition et à l'alimentation autant de soin qu'ils en apportent au mouvement, à la colonne vertébrale et à la respiration.

Comme dans le cas d'autres aspects des soins qui vous sont dispensés, une équipe pluridisciplinaire vous apportera un soutien en matière d'alimentation et d'expression orale. L'équipe peut également inclure des spécialistes des catégories suivantes :

- **Nutritionniste** ou diététicien : ce spécialiste s'entretiendra avec vous des calories et des nutriments que votre enfant et vous consommez pour que vos besoins en termes de santé soient satisfaits. Le cas échéant, ce devrait être le cas lors de chaque visite clinique.

- Un spécialiste procédant à une évaluation alimentaire (d'ordinaire un orthophoniste spécialiste de l'ingestion et de la déglutition). L'évaluation peut inclure un examen de :
 - l'intérieur de la bouche ;
 - la force, la rapidité et l'ampleur des mouvements des muscles bucaux et autour de la bouche ;
 - la manière dont votre enfant absorbe, ou dont vous absorbez, les aliments et les liquides.
- **Pneumologue** : ce spécialiste surveillera votre système respiratoire et votre respiration. Le pneumologue peut aussi prescrire une radiographie thoracique pour voir si les problèmes de mastication et de déglutition affectent les poumons.
- **Un orthophoniste** et/ou **un ergothérapeute** : ces spécialistes évaluent l'importance de vos problèmes de déglutition (dysphagie) avec divers aliments et liquides et contribuent à la détermination de l'orientation du traitement. Il peut également arriver qu'ils procèdent à un examen par gorgée barytée modifiée (GBM) lorsqu'il est à craindre que des aliments et des liquides ne pénètrent par aspiration dans vos voies aériennes. Une gorgée barytée modifiée (GBM) est un examen lors duquel des vidéos radiographiques (« fluoroscopie ») sont réalisées alors que les patients ingèrent des aliments solides et liquides de consistance diverse. Il permet à un orthophoniste et/ou à un ergothérapeute d'apprécier le risque d'aspiration et de déterminer quels aliments peuvent être consommés sans risque.
- **Gastroentérologue** : il peut procéder à un examen de déglutition et/ou utiliser une caméra (« endoscopie ») pour évaluer la partie supérieure du système gastro-intestinal (c'est-à-dire, l'oesophage, l'estomac et une partie de l'intestin grêle).

COMMENT CES PROBLÈMES SONT-ILS GÉRÉS ?

Lorsqu'un bébé atteint d'une maladie liée au RyR-1 rencontre des difficultés pour s'alimenter, l'équipe clinique pourrait suggérer que vous :

- modifiez la position de l'enfant ;
- épaissez la formule ou le lait maternisé ;
- utilisez une téterelle pour aider le bébé à téter ;
- vous équipez en biberons et en tétines spécialisés.

Il conviendrait que l'équipe médicale surveille la nutrition des enfants plus âgés. Il conviendrait qu'elle s'assure de la taille et de la croissance de l'enfant. Un thérapeute pourrait également aider les enfants à goûter les aliments pour qu'il se fassent une idée de leur goût, de leur température et de leur texture, afin qu'ils ne refusent pas de manger. Si l'enfant ne trouve pas dans son alimentation les aliments dont il a besoin, un médecin peut recommander une sonde d'alimentation.

Pour en savoir plus, consultez :
www.feedingtubeawareness.org/education-materials/.

Il conviendrait que les médecins mesurent vos taux de calcium et de vitamine D, ainsi que ceux de votre enfant, au moins une fois l'an.

- **Reflux acide** : au nombre des symptômes du reflux acide figurent les douleurs thoraciques et/ou stomacales (une sensation de brûlure), les vomissements/crachats, de fréquentes infections respiratoires ou des aspirations. Des médicaments par voie orale et modifications de régime alimentaire peuvent vous aider à gérer les reflux acides.
- **Constipation ou retard de la vidange gastrique** : assurez-vous que la personne consomme une abondance de fluides ; des laxatifs émoullissants ou des laxatifs peuvent également aider. Votre équipe pourrait vous conseiller quant à la manière de vous positionner et/ou de placer votre enfant lors des repas.
- **Incontinence salivaire ou bavage** : la faiblesse des muscles autour du visage et de la bouche peuvent rendre difficile pour une personne de fermer la bouche et d'avalier sa salive. Votre équipe peut suggérer de recourir à la succion pour combattre l'incontinence salivaire, ou une thérapie conduite par un orthophoniste ou un ergothérapeute dans le but d'aider les enfants à contrôler, à réduire ou à éliminer le bavage.

Soins oraux et dentaires

Il arrive que certaines personnes atteintes d'une maladie liée au RyR-1 souffrent de déformations faciales, ou que l'alignement entre leurs dents du haut et dents du bas ne soit pas normal. Il peut en résulter une mauvaise hygiène orale.

Comme les adultes, les adolescents doivent se rendre régulièrement chez le dentiste. Les parents doivent brosser les dents de leurs enfants deux fois par jour dès l'apparition des premières dents de lait. Un dentiste pourra vous aider lorsque l'enfant n'aime pas se brosser les dents. Il est souhaitable que l'enfant consulte un dentiste pédiatrique lorsqu'il atteint l'âge d'un an. Il peut arriver que les enfants atteints de RyR-1 doivent consulter un orthodontiste pour évaluer leurs problèmes d'alignement dentaire.

Parole et communication

Certaines personnes atteintes d'une maladie liée au RyR-1 peuvent avoir des difficultés à parler en raison :

- de la faiblesse des muscles de leur bouche (lèvres, langue, palais) ;
- de la faiblesse de leur voix ;
- des difficultés qu'ils rencontrent pour contrôler leur respiration ;
- d'anomalies structurelles de leur bouche.

Dans le cas de certaines personnes atteintes d'une maladie liée au RyR-1, la faiblesse musculaire résulte d'une entrée d'air excessive dans le nez lorsqu'elles parlent. Le son de l'air fuyant par le nez de la personne qui parle a un effet caractéristique sur la qualité de la parole. On appelle cela de l'« hypernasalité » (voix nasillarde). D'autres personnes souffrant d'une maladie liée au RyR-1 peuvent rencontrer des problèmes de prononciation indistincte ou lente (**dysarthrie**).

Un orthophoniste peut contribuer à remédier à ces problèmes. Les orthophonistes peuvent vous aider à apprendre à contrôler votre respiration et à articuler clairement. Si le problème est plus grave, d'autres outils de communication peuvent être utiles, et notamment **la communication améliorée et alternative**. L'orthophoniste peut vous apprendre la langue des signes, des gestes, à écrire ou à utiliser un appareil ou un tableau de communication pour faciliter les échanges et contribuer à protéger votre voix.

Chapitre 8

Considération à prendre en compte dans le contexte scolaire

Attention: ce chapitre est basé principalement sur les services proposés aux enfants présentant une invalidité dans les établissements d'enseignement aux États-Unis d'Amérique. Il est probable qu'il existe des différences par rapport aux services proposés dans d'autres pays. Pour savoir quels sont les services proposés là où vous vous trouvez, consultez votre établissement scolaire.

Les mots que peut employer votre prestataire de services

Adaptation : modification apportée aux documents éducatifs de l'élève.

Enseignement public gratuit et adéquat : éducation publique gratuite et adéquate.

PGE : plan général d'enseignement.

IDEA : loi sur l'enseignement spécial à l'intention des personnes handicapées (Individuals with Disabilities Education Act)

PEP : programme éducatif personnalisé.

EMR : environnement le moins restrictif.

Modification : changement dans l'enseignement dispensé à un élève ou quant à ce qu'il doit apprendre.

ECS : enseignement conçu spécialement.

Plan 504 : plan général régissant les modalités du soutien apporté par l'école aux élèves handicapés et à l'élimination des obstacles à l'apprentissage ; ce dispositif diffère du programme éducatif personnalisé (PEP) en cela qu'il ne comporte pas d'enseignement conçu spécialement (ECS).

LOI SUR L'ENSEIGNEMENT SPÉCIAL À L'INTENTION DES PERSONNES HANDICAPÉES (IDEA)

La **loi sur l'enseignement spécial à l'intention des personnes handicapées (IDEA)** impose aux établissements d'enseignement qu'ils proposent aux élèves remplissant les conditions un enseignement spécial et des services liés. La loi prévoit notamment une obligation de « repérage des enfants » qui requiert de toutes les circonscriptions scolaires qu'elles identifient, localisent et évaluent tous les enfants présentant un handicap avéré ou possible pour déterminer dans quelle mesure ils ont besoin de services particuliers. L'obligation de « repérage des enfants » concerne chaque enfant, indépendamment du lieu de sa scolarisation, et englobe :

- tous les enfants et mineurs en âge d'être scolarisés, de la naissance à 21 ans ;
- les enfants, adolescents et jeunes adultes scolarisés au sein d'établissements publics, privés, religieux ou d'enseignement autres ;
- les enfants, adolescents et jeunes adultes sans domicile fixe ou appartenant à des populations itinérantes ;
- les enfants, adolescents et jeunes adultes migrants ;
- les orphelins placés dans des établissements publics et les pupilles de la nation.

Les circonscriptions scolaires doivent identifier tous les enfants, adolescents et jeunes adultes présentant un handicap. Ils ont généralement recours à un système de dépistage pour identifier ces enfants. Les enfants qui ne sont pas encore scolarisés peuvent être indiqués par un établissement hospitalier, un médecin ou une autre agence apportant une assistance. Les parents peuvent demander une assistance à tout moment. Les établissements d'enseignement adressent souvent une invitation générale aux familles de leur circonscription pour les inciter à présenter leurs enfants pour un dépistage des troubles visuels, auditifs et du langage, ainsi qu'une évaluation de leurs compétences sociales et émotionnelles, une à deux fois par an. Lorsqu'un enfant est scolarisé, les tests de dépistage universels, mais aussi les informations communiquées par les enseignants et les parents permettent d'identifier les enfants présentant un handicap. Si l'établissement d'enseignement identifie un enfant à risque, il est procédé à un dépistage supplémentaire ou à une évaluation formelle.

La mesure dans laquelle un enfant remplit les conditions requises est déterminée après une évaluation psycho-éducative réalisée par l'équipe pluridisciplinaire de l'établissement. Les parents sont inclus dans l'examen. Pour qu'un enfant soit considéré comme remplissant les conditions requises pour bénéficier d'une éducation spéciale, il faut qu'il soit « affecté défavorablement » par le handicap. Attention, le simple fait qu'un enfant ait été identifié comme porteur d'un trouble ne signifie pas nécessairement qu'il remplit les conditions requises pour être considéré comme « handicapé » du point de vue éducatif. Un enfant ne remplit les conditions requises pour bénéficier d'une « éducation spécialisée » qu'après que l'équipe de l'établissement d'enseignement a décidé que le trouble dont il est affecté compromet ses performances scolaires. L'expression « performances scolaires » est définie largement pour inclure non seulement les performances scolaires proprement dites (c'est-à-dire, les notes), mais aussi les rapports sociaux et l'adaptation. Il convient de préciser qu'un enfant pour lequel il n'existe pas de diagnostic formel d'un trouble n'en a pas moins droit à un « enseignement spécial », dès que ses « performances scolaires » sont affectées par une déficience.

Un parent peut demander une évaluation de son enfant. L'établissement d'enseignement peut refuser dès lors qu'aucun problème éducatif n'apparaît ; il doit notifier sa décision aux parents par écrit, et la motiver. Si le désaccord entre le parent et l'établissement d'enseignement quant à la nécessité d'un enseignement spécial perdure, il existe un processus formel de règlement des différends auxquels peuvent se conformer les parents.

Comme requis par la loi sur l'enseignement spécial à l'intention des personnes handicapées, pour qu'un enfant bénéficie d'un enseignement spécial, il est nécessaire que ses performances scolaires soient « affectées défavorablement » par un handicap relevant d'une (ou de plusieurs) des 13 catégories suivantes :

CATÉGORIES DE HANDICAP OUVRANT DROIT À UN ENSEIGNEMENT SPÉCIAL EN VERTU DE LA LOI SUR L'ENSEIGNEMENT SPÉCIAL À L'INTENTION DES PERSONNES HANDICAPÉES

Catégorie	Définition
<p>Trouble de l'apprentissage spécifiques (TAS)</p>	<p>Affecte la capacité d'un enfant à lire, à écrire, à écouter, à parler, à raisonner ou à faire des mathématiques Inclut (notamment) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • les compétences de base en matière de lecture ; • la compréhension à l'écoute ; • le calcul mathématique ; • la résolution de problèmes mathématiques ; • l'expression orale ; • la compréhension de la lecture ; • les compétences en matière de lecture courante ; • l'expression écrite. <p>Au nombre des autres expressions et mots employés figurent ceux de dyslexie, de dyscalculie et de dysgraphie.</p>
<p>Autre pathologie</p>	<p>Limite la force, l'énergie ou la vigilance d'un enfant. Inclut les problèmes de santé chroniques ou aigus (et notamment) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • l'asthme ; • les troubles déficitaires de l'attention ; • les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité ; • le diabète ; • l'épilepsie ; • les troubles cardiaques ; • l'hémophilie ; • l'empoisonnement au plomb ; • la leucémie ; • la drépanocytose ; • le syndrome de Tourette.
<p>Autisme/troubles du spectre de l'autisme</p>	<p>Trouble du développement qui affecte les interactions sociales, ainsi que la communication verbale et non verbale. Les problèmes apparaissent d'ordinaire avant l'âge de trois ans.</p>

CATÉGORIES DE HANDICAP OUVRANT DROIT À UN ENSEIGNEMENT SPÉCIAL EN VERTU DE LA LOI SUR L'ENSEIGNEMENT SPÉCIAL À L'INTENTION DES PERSONNES HANDICAPÉES (suite)

Catégorie	Définition
des perturbations émotionnelles ;	<p>Trouble présentant une ou plusieurs des caractéristiques suivantes durant une longue période et dans une mesure appréciable. Inclut (notamment) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • l'incapacité à apprendre ne peut s'expliquer par des facteurs intellectuels, liés à la perception ou en matière de santé ; • l'incapacité à nouer ou à maintenir des rapports satisfaisants avec les autres élèves et les enseignants ; • des émotions ou un comportement inadéquats au regard des circonstances ; • une humeur générale empreinte de mécontentement ou d'un sentiment de dépression ; • une tendance à connaître des peurs et des symptômes physiques associés à des problèmes scolaires ou personnels ;
des troubles de la parole ou du langage ;	<p>des troubles de la parole ou du langage. Inclut (notamment) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • un retard dans l'acquisition du langage ; • bégaiement ;
une déficience visuelle, y compris la cécité ;	<p>des troubles de la vue qui affectent les performances scolaires, même après qu'ils ont été corrigés. Inclut (notamment) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • la cécité ; • une vision partielle ;
la surdité ;	<p>les déficiences en matière de traitement de l'information linguistique recueillie par l'ouïe, avec ou sans amplification. Inclut (notamment) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • l'incapacité à entendre tous les sons, ou la plupart d'entre eux, même avec une aide auditive ;
Surdité-cécité	<p>� la fois une grave perte auditive et une perte de vision ; les programmes destinés exclusivement aux sourds et malentendants OU aux aveugles et malvoyants ne répondent pas aux besoins de l'enfant.</p>

CATÉGORIES DE HANDICAP OUVRANT DROIT À UN ENSEIGNEMENT SPÉCIAL EN VERTU DE LA LOI SUR L'ENSEIGNEMENT SPÉCIAL À L'INTENTION DES PERSONNES HANDICAPÉES (suite)

Catégorie	Définition
<p>Déficiences orthopédiques*</p> <p>*s'applique particulièrement aux maladies liées au RyR-1</p>	<p>Déficiences de la fonction motrice ou de la capacité du corps. Inclut (notamment) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • les myopathies congénitales (par exemple, les maladies liées au RyR-1) et les dystrophies (par exemple, la maladie de Duchenne) ; • les maladies acquises, telles que la poliomyélite. • Autre : infirmité motrice cérébrale, amputations ou pathologies post-traumatiques
<p>Handicap intellectuel</p>	<p>Il n'est plus fait référence à cet état sous le nom de « retard mental ».</p> <p>Fonctionnement intellectuel général considérablement réduit ; s'ajoute à des déficits des comportements adaptatifs, qui affectent négativement les performances scolaires de l'enfant. Inclut (notamment) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trisomie 21
<p>Traumatisme crânio-cérébral</p>	<p>Lésion cérébrale causée par une force physique extérieure (par exemple, un trauma) entraînant une invalidité fonctionnelle, une déficience intellectuelle et/ou un trouble psycho-social.</p>
<p>Invalidités multiples</p>	<p>Plus d'un des états ci-dessus en même temps.</p>

Les enfants atteints d'une maladie liée au RyR-1 qui relèvent notamment des catégories « Autre pathologie » et « Déficiences orthopédiques » peuvent notamment remplir les conditions requises pour recevoir un enseignement spécialisé.

PROGRAMME ÉDUCATIF PERSONNALISÉ (PEP)

Une fois qu'il est établi qu'un enfant remplit les conditions requises pour recevoir un enseignement spécialisé, l'étape suivante consiste à élaborer un **programme éducatif personnalisé (PEP)**. Le PEP est un document juridique écrit destiné à faire en sorte que votre enfant reçoive une **éducation publique gratuite et adéquate (Enseignement public gratuit et adéquat)** dans l'**environnement le moins restrictif (LRE)**. S'il est établi qu'un enfant remplit les conditions requises pour bénéficier d'un enseignement spécialisé (ainsi que cette expression est définie par l'IDEA), il a droit à un PEP dans un délai de 30 jours à compter de la conclusion initiale. Comme en relation avec d'autres aspects de la gestion des maladies liées au RyR-1, l'équipe du PEP est pluridisciplinaire. Les parents font toujours partie de l'équipe.

Qui fait partie de l'équipe du PEP ?

Les personnes suivantes doivent faire partie de votre équipe de PEP :

- un parent ou tuteur légal ;
- un représentant de l'établissement (par exemple, le proviseur ou principal ou l'un de ses adjoints) ;
- un ou plusieurs enseignants de la filière enseignement général ;
- un ou plusieurs enseignants de la filière enseignement spécialisé ;
- une personne capable d'interpréter les résultats de l'évaluation (par exemple, un psychologue scolaire) ;
- d'autres personnes disposant des connaissances ou de l'expertise nécessaires pour aider votre enfant (par exemple, un orthophoniste, un ergothérapeute, un physiothérapeute, une infirmière scolaire, etc.) ;
- l'enfant (en fonction de son âge).

Vous pouvez inviter d'autres personnes (des militants, votre médecin ou d'autres experts), comme vous le tiendrez pour nécessaire.

Il est essentiel que le PEP réponde aux besoins propres de votre enfant. Il conviendrait que le PEP soit élaboré avant que l'école ne dispense ses services, et qu'il soit utilisé par tous les enseignants de votre enfant. La loi exige que l'équipe du PEP se réunisse au moins une fois l'an. Tout membre de l'équipe, et notamment un parent, peut cependant convoquer une réunion à un moment donné.

Quels sont les éléments constitutifs du PEP ?

Le PEP devrait traiter de tous les aspects requis pour aider l'enfant à réussir, y compris en utilisant des services liés (par exemple, le conseil, le soutien aux activités parentales et le transport, etc.) pour que l'enfant atteigne ses objectifs éducatifs. Le PEP doit traiter des aspects suivants :

1. Une description du degré de réussite scolaire de l'enfant et de ses performances fonctionnelles. Les aspects à prendre en compte sont les suivants :
 - a. En quoi l'invalidité de l'enfant affecte-t-elle sa participation au programme d'enseignement général ?
 - b. Une description du « niveau actuel » de l'enfant doit comporter les éléments suivants :
 - i. Comment l'enfant travaille-t-il/elle à l'école au moment de l'établissement du document ?
 - ii. En quoi l'invalidité de l'enfant affecte-t-elle ses performances scolaires ?

Quels sont les éléments constitutifs du PEP ? (suite)

2. Une description d'objectifs annuels mesurables :
 - a. Une fois les besoins de l'enfant identifiés, l'équipe du PEP travaille à l'élaboration d'objectifs scolaires et fonctionnels adéquats pour répondre à ces besoins. Les objectifs annuels décrivent ce qui est attendu de l'enfant ou ce qu'il/elle doit apprendre durant une période de 12 mois.
 - i. Références ou objectifs à court terme :
 1. Uniquement requis pour les élèves faisant l'objet d'une évaluation différente alignée par rapport à des normes de réussite autres.
 2. Utilisés lorsque les objectifs scolaires de l'élève lui sont propres parce que ses performances sont inférieures au niveau scolaire.
3. Description de la manière dont les progrès de l'enfant par rapport aux objectifs annuels seront mesurés et du moment où ils le seront.
4. Description de l'enseignement spécial qui sera dispensé à l'enfant, ainsi que des services liés :
 - a. Mesure et communication des progrès
 - i. Le PEP doit comporter une description de la manière dont les progrès de l'enfant seront mesurés et du moment où ils seront communiqués aux parents :
 1. Qui collecte les données ?
 2. Comment sont-elles collectées ?
 3. Avec quelle fréquence ?
 4. Comment les données sont-elles diffusées au sein de l'équipe du PEP, parents inclus ?
 - b. Services liés :
 - i. Domaines dans lesquels l'élève pourrait profiter d'une assistance supplémentaire :
 1. Pathologie de la parole et du langage (orthophoniste).
 2. Ergothérapie (ergothérapeute).
 3. Activité physique (kinésithérapeute)
 4. Services de conseil.
 5. Conseiller d'orientation.
5. Modifications apportées au programme ou soutiens que le personnel scolaire peut utiliser pour permettre à l'enfant de progresser dans la réalisation des objectifs annuels ; y compris, à titre d'exemple, la participation à des activités périscolaires et extérieures au cadre scolaire.
6. Explication de la mesure dans laquelle un enfant ne prendra pas part à certaines activités avec ses camarades sans handicap.

Quels sont les éléments constitutifs du PEP ? (suite)

7. Exposé des adaptations individuelles nécessaires à la mesure des performances scolaires et fonctionnelles en liaison avec les évaluations au niveau de l'État et de la circonscription scolaire.
8. Questions supplémentaires à examiner : À quelle date les services doivent-ils débiter ? Où seront-ils mis en œuvre ? Quelle sera la durée d'une « séance » ?

Comment rédiger un Objectif annuel ?

Les objectifs du PEP doivent être :

1. Spécifiques :
 - a. Cibler des domaines de performance scolaire et fonctionnelle.
 - b. Comporter des descriptions claires des connaissances et des compétences.
2. Mesurables :
 - a. Ce qui signifie que vous pouvez procéder à un comptage ou à une observation.
 - b. Permettre aux parents et aux enseignants de savoir quels progrès ont été effectués depuis la mesure précédente.
3. Utiliser des mots correspondant à des actions :
 - a. Employer des expressions telles que : « l'enfant sera capable de... ».
 - b. Les objectifs de PEP comportent 3 volets :
 - i. Une orientation comportementale (accroissement, diminution ou maintien).
 - ii. Un domaine de nécessité (lecture, sciences sociales, transition, communication, etc.).
 - iii. Un degré de réussite (au niveau de la classe d'âge, sans aide).
4. Réaliste :
 - a. Prendre en compte les besoins propres à l'élève découlant de son handicap, et NON sur la base du programme de la circonscription scolaire/de l'État ou d'autres normes.
5. Durée limitée dans le temps :
 - a. Qu'est-ce que l'enfant doit savoir et être capable de faire après une année d'enseignement spécialisé ?
 - b. Le fait qu'il existe une limitation dans le temps vous permet de procéder à une surveillance à intervalles réguliers :
 - i. Mensuelle, trimestrielle, semestrielle et annuelle.

Les adolescents scolarisés en lycée ont besoin de plans destinés à leur permettre d'effectuer une transition réussie de la vie scolaire à la vie après le lycée. Cette planification doit commencer lorsque votre enfant atteint l'âge de 14 ans. Le PEP doit impérativement comporter un « plan de transition » lorsque votre enfant atteint l'âge de 16 ans. Ce plan de transition doit aborder l'ensemble des aspects des besoins de la vie après le lycée, et notamment les modalités de déroulement du Scholastic Assessment Test (SAT), de l'American College Testing (ACT) ou de tout autre examen normalisé d'accès au premier cycle de l'enseignement supérieur pour votre enfant.

Lorsqu'un enfant a besoin d'un PEP, l'équipe éducative reconnaît ses besoins en termes **d'enseignement conçu spécialement (ECS)** pour lui permettre de bénéficier de l'environnement scolaire. Les enseignements conçus spécialement sont généralement assurés par des enseignants spécialisés (dans certains cas, ce service peut être assuré par un prestataire de services lié). Cependant, pour que l'obligation de prestation de services dans l'environnement le moins restrictif (LRE) puisse être respecté, il est probable que les familles seront confrontées aux situations suivantes :

1. Une gamme de plans éducatifs en matière d'enseignement conjoint (enseignement général et spécialisé dispensés ensemble)
2. Soutien en classe (des enseignants spécialisés sont présents dans une classe d'enseignement général pour aider les enfants identifiés)
3. L'enfant est retiré(e) de la classe d'enseignement général durant les périodes de temps quotidiennes suivantes :
 - a. Itinérant : au plus 20 % du temps
 - b. Supplémentaire : entre 20 % et 80 % du temps
 - c. Temps complet : au moins 80 % du temps

Adaptations et modifications

L'école évaluera en outre la nécessité de procéder à un certain nombre d'**adaptations** et de **modifications**.

Lorsqu'il est procédé à une **adaptation** pour un enfant, les modalités de son apprentissage sont changées. Les adaptations peuvent, par exemple, consister à ce que :

- votre enfant réponde aux contrôles de connaissances dans une salle paisible ;
- les enseignants s'assurent fréquemment que votre enfant suit bien lorsqu'ils enseignent des notions importantes ;
- ils modifient les modalités de présentation d'un enseignement ;
- des services soient fournis à l'enfant pour l'aider à acquérir des compétences spécifiques ;
- un soutien lui soit apporté pour l'aider à surmonter les défis émotionnels ou sociaux.

Adaptations et modifications (suite)

À l'inverse, une **modification** change ce qui est enseigné ou ce que l'enfant doit apprendre. Les modifications peuvent, par exemple, inclure :

- une réduction du nombre total de questions de mathématiques ou de mots à épeler ;
- un changement du rythme d'enseignement du programme ;
- veiller à ce que l'enseignement dispensé corresponde au niveau de l'enfant et non à celui de sa classe.

Pour en savoir plus, consultez :

www.understood.org/en/learning-thinking-differences/treatments-approaches/educational-strategies/the-difference-between-accommodations-and-modifications.

Tous ces éléments peuvent être utilisés dans un PEP.

Le fait qu'un enfant remplisse les conditions requises pour bénéficier d'un enseignement spécial confère aux familles des *garanties procédurales et des droits à un traitement équitable*. Les garanties de procédure sont conçues pour que les enfants et leurs familles bénéficient d'un enseignement public gratuit et adéquat, et pour qu'ils soient protégés de la discrimination. Ces garanties comportent aussi plusieurs options de règlement des différends entre les établissements d'enseignement et les familles. Les droits à une procédure garantissent qu'une personne a droit à une application équitable de la loi. Ceux-ci sont utilisés pour contribuer à faciliter une décision adéquate et la mise de services à la disposition des enfants handicapés.

Qu'est-ce qu'un Plan 504 ?

L'article 504 de la loi américaine de 1973 sur l'aide aux personnes handicapées (Rehabilitation Act) est destiné à aider les parents et les établissements d'enseignement à travailler ensemble pour aider les enfants handicapés. **Le Plan 504** encadre la manière dont il conviendrait que les enseignants aident les élèves en classe. Le Plan 504 et le PEP ont le même but : veiller à ce qu'un enfant handicapé puisse participer à l'école. Les deux visent à assurer un enseignement public gratuit et adéquat. Les Plans 504 diffèrent des PEP en cela qu'ils ne comportent pas d'enseignements conçus spécialement pour répondre aux besoins particuliers de l'enfant.

Aucune règle n'encadre la présentation des Plans 504. En général, votre enfant est placé(e) dans une classe d'enseignement général où il/elle bénéficie de services, d'adaptations et d'aides éducatives. Il arrive, dans de rares cas, que le Plan 504 inclue des **modifications**.

Le processus de mise en place d'un Plan 504 diffère d'une circonscription scolaire à une autre. Dans certains cas, les parents demandent un Plan 504 par le biais d'un coordinateur de district scolaire. Dans d'autres cas, les établissements d'enseignement le leur proposent. Ils peuvent en fait même en proposer pour les enfants qui ne remplissent pas les conditions requises pour bénéficier d'un enseignement spécial, mais qui ont besoin d'un soutien général d'un autre type. Aucune évaluation formelle n'est requise pour un Plan 504.

Une fois un Plan 504 demandé ou proposé, l'établissement d'enseignement organise une rencontre pour déterminer le type de soutien dont votre enfant a besoin. La plupart des établissements d'enseignement impliquent les parents dans l'élaboration du plan. Ils n'y sont cependant pas tenus. Selon la loi américaine de 1973 sur l'aide aux personnes handicapées (Rehabilitation Act), les familles sont en droit d'être informées lorsque leur enfant est considéré comme atteint d'un handicap. Les parents ont également un droit d'accès au dossier de leur enfant. Les parents peuvent également manifester leur désaccord s'ils considèrent que la procédure du Plan 504 ne se déroule pas comme ils le souhaiteraient.

Qu'est-ce qu'un Plan d'enseignement général ?

Les parents et l'administration de l'établissement d'enseignement où est scolarisé l'enfant peuvent élaborer un **Plan général d'enseignement (PGE)**. Par rapport au PEP et au Plan 504, le PGE est plus informel. Il prend souvent la forme d'un accord entre l'enseignant, le chef d'établissement et la famille. L'avantage d'un PGE tient au fait qu'il débute immédiatement, en fonction des besoins de votre enfant. Vous pouvez développer un plan de ce type alors même qu'un PEP ou un Plan 504 est toujours en voie de création. Un PGE peut, par exemple, prendre la forme d'un « protocole commotion » qui permet aux enseignants de savoir immédiatement ce qu'il convient de faire pour aider votre enfant à apprendre.

Défendre votre enfant

En qualité de parent ou de tuteur, vous êtes un défenseur naturel de votre enfant. Vous êtes le premier enseignant de votre enfant. Vous êtes responsable du bien-être de votre enfant. Vous avez à cœur l'intérêt de votre enfant et vous connaissez votre enfant mieux que quiconque. Vous avez le pouvoir d'influer sur les décisions qui concernent l'éducation de votre enfant.

En tant que principal défenseur de votre enfant, vous avez plusieurs objectifs :

- vous assurer que son établissement d'enseignement fournit un enseignement public gratuit et adéquat ;
- déterminer les types de plans de soutien requis pour répondre aux besoins uniques de votre enfant ;
- développer une relation saine avec l'établissement d'enseignement.

Les points suivants demandent réflexion :

- Quel genre d'objectifs à long terme envisagez-vous pour votre enfant ?
- Quels sont les points forts de votre enfant ?
- Que doit apprendre votre enfant pour atteindre ces objectifs ?
- De quels genres de services et de soutien votre enfant a-t-il/elle besoin ?

Que puis-je faire en tant que défenseur de mon enfant ?

- Réunir des faits et des informations. Organiser les documents. Ceci vous évitera des désagréments avec l'école.
- Conserver des documents écrits. Les documents sont essentiels au succès.
- Poser des questions. Écouter attentivement les réponses.
- Identifier les problèmes. Les considérer sous tous les angles.
- Proposer des solutions.
- Vous informer sur votre circonscription scolaire. Quels services fournissent-ils avec compétence ? Quelle est sa réputation en matière de prestation de services ?
- Apprenez à connaître vos droits.
- Assimilez l'idée que la loi requiert que votre enfant reçoive une éducation « adéquate ». Ce qui ne veut pas dire, « la meilleure éducation » ou une « éducation qui maximise le potentiel de votre enfant ».
- Apprenez à comprendre les procédures dont vous avez besoin pour protéger vos droits et ceux de votre enfant.

Source : Wright P., *Advocating for your child—getting started*. Accès le 19 février 2020, www.wrightslaw.com/advoc/articles/advocacy.intro.htm

Où trouver de l'aide ?

Vous n'êtes pas seul(e). Il existe des personnes et des ressources qui peuvent vous aider.

- Des défenseurs bénévoles usent de leurs connaissances et de leur expertise spécialisées pour aider les parents à régler les problèmes qu'ils rencontrent avec les établissements d'enseignement.
- Les défenseurs de l'éducation évaluent les enfants présentant un handicap. Ils formulent des recommandations en matière de services, de soutien et de programmes d'enseignement spécialisé.
- Nombre d'enseignants et de prestataires de services d'éducation spécialisée se considèrent comme des défenseurs. Leurs possibilités peuvent néanmoins être limitées puisqu'ils sont des salariés de la circonscription scolaire.
- Parlez autant de personnes compétentes que possible. Chaque école dispose d'un psychologue scolaire. Vous pouvez lui demander de l'aide en cas de besoin.

Il est possible que la région ou l'État dans lequel vous résidez finance des numéros gratuits et des médiateurs pour vous aider à obtenir les services dont votre enfant a besoin. Au nombre des autres ressources gratuites figurent les défenseurs de l'enseignement spécialisé au sein de l'établissement, les défenseurs en ligne et les organisations de parents. Le cas échéant, des associations et des cabinets d'avocats locaux peuvent également vous aider. Il convient néanmoins de préciser que leurs services sont souvent payants.

Ressources

Wrightslaw/Self Advocacy: www.wrightslaw.com/info/self.advocacy.htm

Wrightslaw/Five Mistakes Parents Make (And How to Learn From Them):
www.wrightslaw.com/info/advo.five.mistakes.htm

Understood.org: www.understood.org

Overseas Schools Offering Support to Children with Special Needs 2017-2018 :
www.state.gov/wp-content/uploads/2019/08/2017-Special-Needs-List.pdf

Protecting Students with Disabilities: www2.ed.gov/about/offices/list/ocr/504faq.html

Astuces pour vous entretenir avec votre médecin

- Dressez une liste écrite de questions et de préoccupations avant votre rendez-vous. Demandez à l'établissement d'enseignement s'il souhaite que vous posiez des questions particulières.
- Posez des questions pour vous assurer que vous comprenez bien le diagnostic et le traitement.
- Posez des questions sur les symptômes, sur l'apparence qu'ils peuvent prendre et sur les modalités de leur évolution.
- Posez des questions sur les capacités et les limitations de votre enfant.
- Demandez comment vous pouvez accéder au dossier médical et conservez une trace des plans de traitement, des médicaments et des documents que vous communiquez à l'établissement d'enseignement.
- Demandez les coordonnées du médecin et la meilleure manière de communiquer avec lui, pour le cas où l'école aurait besoin de plus d'informations.
- Demandez au médecin s'il existe, au sein de son cabinet, une personne en charge de l'interface avec les établissements d'enseignement.

- Prenez des notes ou demandez à un membre de la famille ou à un(e) ami(e) d'en prendre.
- N'oubliez pas de transmettre les instructions écrites de votre médecin au personnel scolaire. Il s'agit là d'une excellente manière d'attirer l'attention sur les besoins en matière d'assistance médicale.

L'éducation a lieu dans des établissements scolaires qui incluent parents et enfants. Lorsque vous communiquez avec l'établissement scolaire de votre enfant, efforcez-vous de faire émerger un consensus au sein de votre équipe pour obtenir les résultats souhaités.

Astuces pour vous entretenir avec l'établissement d'enseignement de votre enfant

- N'oubliez pas qu'en ce qui concerne les points forts et les besoins de votre enfant, c'est vous l'expert !
- Si possible, avant le début de l'année scolaire, rencontrez les enseignants, les assistants de vie scolaire et des para-professionnels qui travailleront avec votre enfant.
- Expliquez-leur en quoi la maladie liée au RyR-1 affecte votre enfant. Remettez-leur un document détaillé décrivant la manière dont la maladie liée au RyR-1 dont votre enfant est atteint(e) en fait une personne différente, ainsi que les besoins spécifiques de votre enfant.
- Adressez-leur des recommandations quant aux diverses formes de soutien qu'ils peuvent leur apporter.
- Permettez au personnel scolaire de poser des questions.
- Organisez des communications ou des rencontres régulières durant l'année scolaire.
 - Convenez de la méthode de communication privilégiée (courrier électronique, messages texte, conversations téléphoniques, rencontres en personne, etc.).
 - Convenez de la fréquence des échanges.
 - Suivez la progression de votre enfant.
- Tenez les enseignants informés.
 - Soyez prêt(e) à parler des capacités et des limitations de votre enfant.
 - Expliquez les défis prévisibles et discutez avec vos interlocuteurs des problèmes qui pourraient en résulter en classe ou à l'occasion d'enseignements spécialisés, par exemple, d'éducation physique, artistiques ou musicaux.
 - Discutez de tout traitement que votre enfant devra prendre en milieu scolaire.
 - Donnez à l'enseignant un aperçu sommaire du dossier médical de votre enfant.
 - Prévenez l'enseignant d'absences à prévoir pour gérer les symptômes de la maladie ou les rendez-vous médicaux.
 - Indiquez par écrit les noms et/ou fonctions des personnes avec lesquelles les enseignants peuvent partager des informations.

Considérations particulières concernant les enfants présentant une maladie liée au RyR-1

Les établissements d'enseignement doivent être informés des manifestations propres à votre enfant de la maladie liée au RyR-1 dont il/elle est atteint(e). Celles-ci peuvent, en effet, nécessiter des périodes de repos supplémentaires en raison d'une fatigue persistante. Certains enfants souffrant d'une intolérance à la chaleur, il sera nécessaire de prendre des dispositions pour veiller à ce que la température de la salle de classe ne soit pas excessive. D'autres enfants peuvent avoir besoin d'un soutien para-professionnel individualisé. Un certain nombre d'activités requièrent une approche particulière :

SALLE DE CLASSE

- Prévoir la manière dont votre enfant peut s'asseoir ou s'allonger sur le sol et se redresser.
- Si votre enfant utilise un fauteuil roulant, prévoir des solutions de remplacement en matière d'assise et de déplacement de son poids.
- Intégrer des équipements spécialisés dans la salle de classe (par exemple, des dispositifs destinés à aider votre enfant à se lever et à se tenir debout, d'aide à la marche et autres).
- Passer en revue les obstacles potentiels dans chaque salle de classe. Étudier le positionnement des cases ou casiers, des patères destinées aux vêtements et aux sacs à dos, des bureaux, des tables et des chaises, des corbeilles à papier, etc. Examiner tous les espaces communs et tous les équipements collectifs, et notamment les écouteurs, les taille-crayons, les livres de classe, les boîtes aux lettres, les graphiques comportementaux, les fournitures scolaires, etc.
- Prévoir deux jeux de manuels, l'un pour la classe, l'autre pour la maison ; votre enfant sera ainsi soulagé du fardeau que représente un cartable trop lourd.

TOILETTES

- Assurez-vous que les toilettes sont accessibles pour votre enfant. Examinez la cuvette des toilettes, le lavabo, le savon et le distributeur de papier, ainsi que le type d'équipements dont votre enfant peut avoir besoin pour être à même de se servir des toilettes (par exemple, un siège spécifique, une planche de transfert, un espace plus important, etc.).

TRANSPORTS SCOLAIRES

- Étudiez la manière dont votre enfant montera dans l'autobus et dont il en descendra : est-il capable de monter et descendre les escaliers sans danger ou devra-t-il utiliser la plateforme handicapés ?
- Déterminez s'il est nécessaire qu'un accompagnant soit présent avec lui dans l'autobus.
- Si votre enfant se déplace en fauteuil roulant, assurez-vous que le personnel sait comment immobiliser correctement les fauteuils roulants.
- Planifiez les sorties scolaires

CANTINES ET CAFÉTÉRIAS

- Assurez-vous que votre enfant dispose bien d'un siège accessible correspondant à ses besoins.
- Vérifiez que les files d'attente, l'alimentation et la caisse sont accessibles pour votre enfant.
- Veillez à ce que toutes les portes (salle de classe, cantine ou cafétéria, et accès aux espaces récréatifs) soient accessibles.

AUDITORIUMS ET AMPHIS

- Déterminez où la classe de votre enfant sera installée à l'occasion des regroupements d'avant-match ou des assemblées scolaires.
- Assurez-vous que votre enfant peut monter et descendre les escaliers des gradins.
- Préparez toutes les circonstances dans lesquelles il peut être nécessaire de s'asseoir sur le sol. Votre enfant peut-il/elle se lever tout(e) seul(e) depuis le sol ou a-t-il/elle besoin d'assistance ? Le cas échéant, qui leur prêtera assistance ?

SÉCURITÉ

Exercice de sécurité de l'établissement d'enseignement (incendie, tempête, évacuation, abri sur place) :

- Discuter du plan d'évacuation depuis n'importe quel lieu de l'établissement d'enseignement. Veiller à ce que les lieux soient accessibles en fauteuil roulant, le cas échéant.
- Planifier la manière dont les exercices sont conduits, en indiquant l'identité de la personne qui aidera votre enfant.

COULOIRS

- Prendre des dispositions en vue de l'accès de votre enfant aux rampes d'accès et aux grilles.
- Prendre des dispositions concernant la proximité de votre enfant par rapport à son casier.
- Faire en sorte que votre enfant utilise l'ascenseur au lieu des escaliers.
- Déterminer si votre enfant a besoin de plus de temps pour circuler dans les couloirs.

MODIFICATIONS POTENTIELLES

Il est possible que l'établissement d'enseignement doive modifier le nombre et les horaires des cours pour réduire la charge scolaire de votre enfant. Il est, par exemple, possible que votre enfant ait besoin de modifications pour prendre part aux activités dans le domaine de l'éducation physique. Il est aussi possible que votre enfant ait besoin d'une assistance flexible, et reçoive à la fois un enseignement en établissement scolaire et à domicile. De la sorte, votre enfant suit des enseignements même s'il n'est pas en mesure d'aller à l'école.

Santé mentale et bien-être social

Il arrive aussi que les enfants atteints de maladies liées au RyR-1 soient confrontés à des difficultés psychologiques et que les besoins sociaux qui sont les leurs du fait de la nécessité qui s'impose à eux de gérer la maladie en environnement scolaire et dans d'autres contextes soient différents de ceux des autres. Vous avez donc besoin d'un plan pour gérer le stress et l'anxiété. Parlez avec votre enfant de ce qu'il/elle éprouve et pense, ainsi que de la manière dont il/elle voit la maladie liée au RyR-1 dont il/elle est atteint(e). Vous pouvez également parler avec votre enfant des façons de répondre aux questions qui lui sont posées par d'autres élèves.

Encourager les enfants à :

- suivre l'évolution de leurs symptômes ;
- se manifester lorsqu'ils ont besoin de quelque chose en classe ;
- apprendre à se débrouiller seuls ;
- gérer la fatigue ou l'épuisement chronique.

Les ressources en matière de défense de votre enfant peuvent également vous aider s'agissant de ses besoins psychologiques et sociaux.

Ressources

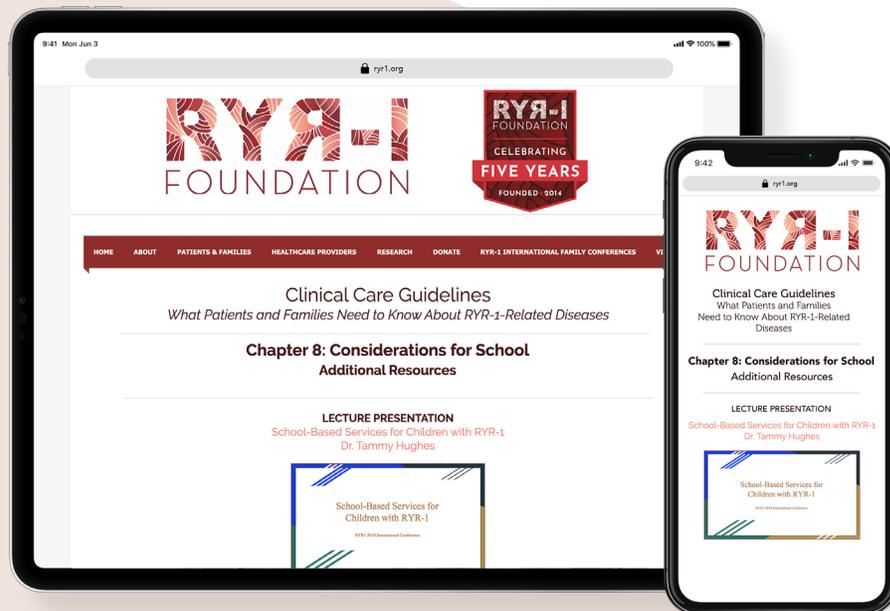
Wrightslaw/Self Advocacy: www.wrightslaw.com/info/self.advocacy.htm

Wrightslaw/Five Mistakes Parents Make (And How to Learn From Them):
www.wrightslaw.com/info/advo.five.mistakes.htm

Understood.org: www.understood.org

Overseas Schools Offering Support to Children with Special Needs 2017-2018 :
www.state.gov/wp-content/uploads/2019/08/2017-Special-Needs-List.pdf

Protecting Students with Disabilities: www2.ed.gov/about/offices/list/ocr/504faq.html



Pour consulter des ressources supplémentaires, cliquez sur l'image ci-dessus ou consultez : www.ryr1.org/ccg-school

Chapitre 9

Activité physique et physiothérapie

L'activité physique est essentielle pour être à même de continuer à se déplacer et pour que conserver son indépendance. S'agissant de myopathies congénitales, **le consensus médical** recommande des séances régulières d'aérobic, si possible au moins deux à trois fois par semaine. Il arrive que, dans certaines circonstances, les exercices d'aérobic aident les personnes atteintes de myopathie congénitale. Ils peuvent améliorer la forme. **Vous pouvez consulter cet avis consensuel ci-après :**



Published in final edited form as:

J Child Neurol. 2012 March ; 27(3): 363–382. doi:10.1177/0883073812436605.

Consensus Statement on Standard of Care for Congenital Myopathies

Ching H. Wang, MD, PhD¹, James J. Dowling, MD, PhD², Kathryn North, MD, FRACP³, Mary K. Schroth, MD⁴, Thomas Sejersen, MD, PhD⁵, Frederic Shapiro, MD⁶, Jonathan Bellini, BS¹, Hali Weiss, MD¹, Marc Guillet, PT⁷, Kimberly Amburgey, MS², Susan Apkon, MD⁸, Enrico Bertini, MD⁹, Carsten Bonnemann, MD¹⁰, Nigel Clarke, FRACP, PhD³, Anne M. Connolly, MD¹¹, Brigitte Estournet-Mathiaud, MD¹², Dominic Fitzgerald, MD³, Julaine M. Florence, DPT¹¹, Richard Gee, PT, MS¹, Juliana Gurgel-Giannetti, MD, PhD¹³, Allan M. Glanzman, PT, DPT, PCS¹⁴, Brittany Hofmeister, RD¹, Heinz Jungbluth, MD¹⁵, Anastassios C. Koumbourlis, MD, MPH¹⁶, Nigel G. Laing, PhD¹⁷, Marion Main, MA, MCSP¹⁸, Leslie A. Morrison, MD¹⁹, Craig Munns, MD³, Kristy Rose, PT³, Pamela M. Schuler, MD²⁰, Caroline Sewry, PhD¹⁸, Kari Storhaug, DDS, PhD²¹, Mariz Vainzof, PhD²², and Nanci Yuan, MD¹

www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5234865/pdf/nihms831819.pdf

Ce qu'il faut conserver à l'esprit :

- Éviter les sports qui infligent des chocs répétés et une usure importante aux points de contact et aux articulations. Les exercices aérobic à impact limité incluent la marche, la natation, la danse et le vélo. Lors des exercices aérobic, surveiller : le rythme cardiaque, l'effort physique, la durée d'exercice et la fréquence des séances d'exercice.
- Amusez-vous ! Essayez des séances de jeu en réalité virtuelle qui impliquent de bouger (par exemple, Nintendo Wii, Xbox, PlayStation, etc.). Inclure des activités récréatives dans votre programme d'exercice.
- Si vous ne parvenez pas à faire de l'exercice sans vous fatiguer vite, envisagez de changer d'activité.
- Tout le monde est différent. Il est possible qu'un exercice qui fonctionne pour une personne atteinte d'une maladie liée au RyR-1 ne vous aide pas, ou qu'elle n'aide pas votre enfant. Vous vous apercevrez peut-être que certains exercices sont plus préjudiciables qu'utiles. Un kinésithérapeute peut vous aider à trouver des manières de faire de l'exercice à un niveau adéquat. Comme toujours, vous devez consulter votre médecin avant de commencer à pratiquer un type d'exercice particulier.

Même en cas de myopathie grave, l'activité physique est importante. Il existe de multiples manières de rester actif :

- verticalisateurs ;
- aides à la marche ;
- fauteuils roulants ;
- supports de bras ;
- aides baignoire/douche ;
- pinces à long manche ;
- chiens de service.

Éviter le repos alité durant de longues périodes. Si vous devez vous reposer au lit, des exercices de résistance avec des vibrations peuvent contribuer à l'entretien des muscles. Les exercices de résistance peuvent permettre des contractions musculaires contre une résistance externe. Voici certains exemples de résistance externe :

- bandes élastiques ;
- poids ;
- votre propre poids.

Sécurité et chutes

Il est possible que vous ayez besoin de modifications à la maison, à l'école ou au travail pour empêcher les chutes. Exemples de modifications possibles :

- rampes d'accès ;
- rampes d'escalier ;
- tabourets de douche ;
- monte-escaliers ;
- ascenseurs, monte-marches ou monte-charge ;
- barres de maintien à proximité des toilettes, ainsi que dans la douche et dans la baignoire ;
- halls d'entrée, couloirs, comptoirs et interrupteurs compatibles avec les fauteuils roulants.

La gestion des contractures et des dislocations de la hanche peut être complexe. Les décisions de traitement dépendent de vos restrictions, des objectifs que vous vous êtes assignés, et d'autres problèmes médicaux que vous pouvez rencontrer.

La gestion de la scoliose et d'autres déformations de la colonne vertébrale dépend d'un large éventail de facteurs

(voir chapitre 6, « Les os et les articulations/orthopédie »).

En plus de ces modifications, les personnes atteintes d'une maladie liée au RyR-1 doivent être plus vigilantes à l'égard des risques de chute (par exemple, les tapis, les seuils de porte, le mobilier, les animaux de compagnie, etc.). Pour réduire le risque de chute, ces dangers qu'un patient trébuche doivent être éliminés et/ou évités.

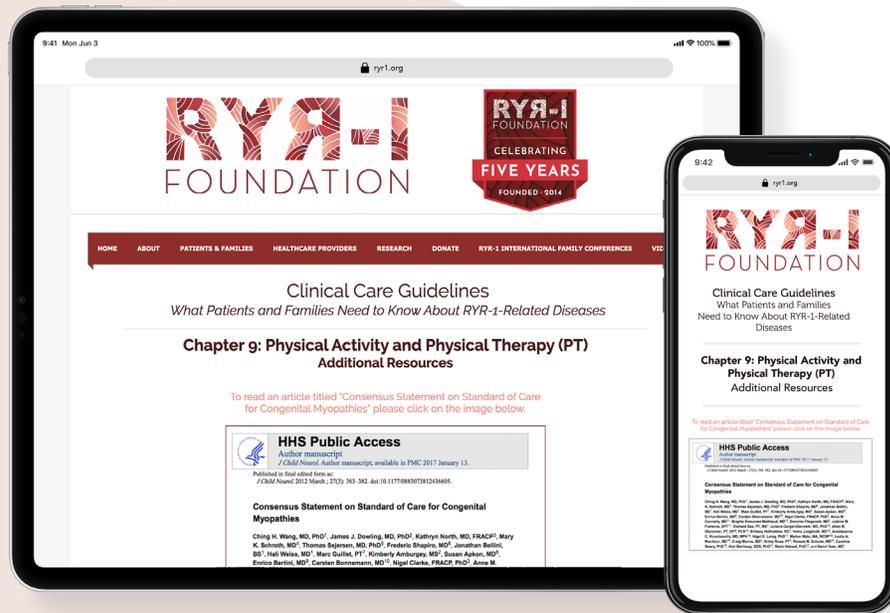
Afin de réduire les risques de fracture en cas de chute, il est important d'avoir des os solides et en bonne santé. Si vous pensez qu'il est possible qu'existe un risque de fragilisation des os (c'est-à-dire, d'ostéopénie/ostéoporose), discutez avec votre médecin des options de traitement potentielles.

Kinésithérapie

La thérapie physique constitue un aspect clé de la gestion des maladies liées au RyR-1. Elle peut :

- contribuer à la prévention des contractures ;
- faciliter la gestion de la douleur, de la fatigue et des problèmes d'endurance ;
- améliorer la mobilité fonctionnelle (c'est-à-dire, les transferts, l'ambulation, la négociation des escaliers) ;
- renforcer l'endurance cardiovasculaire et musculaire ;
- ralentir la progression de la maladie ;
- vous permettre de bouger après une chirurgie orthopédique ;
- vous aider à bien utiliser les aides à la mobilisation.

Il n'existe pas de lignes directrices standards en matière de kinésithérapie pour les maladies liées au RyR-1. Votre médecin et votre kinésithérapeute devront vous aider à élaborer le plan le mieux adapté pour vous.



Pour consulter des ressources supplémentaires, cliquez sur l'image ci-dessus ou consultez : www.ryr1.org/ccg-pt

Chapitre 10

Existe-t-il un traitement des maladies liées au RyR-1 ?

Les termes potentiellement employés par votre médecin

Essais cliniques : les essais cliniques sont des études conduites dans le cadre d'une recherche et portant sur des patients qui sont destinées à évaluer une intervention médicale, chirurgicale ou comportementale. Il s'agit de la principale manière dont des chercheurs déterminent si un nouveau traitement, tel qu'un nouveau médicament, un nouveau régime ou un nouveau dispositif médical (par exemple, un stimulateur cardiaque) est à la fois **sûr** et **efficace** chez les patients.

Efficacité : la capacité de l'intervention (par exemple, un médicament, un dispositif médical, etc.) à fonctionner comme prévu ;

Ex vivo : l'expérience est conduite dans un laboratoire, sur des cellules ou d'autres matériaux qui n'ont pas été modifiés de manière significative.

Thérapie génique : technique expérimentale qui utilise les gènes pour traiter ou empêcher la maladie. À l'avenir, cette technique peut permettre aux médecins de traiter un trouble en insérant un gène dans les cellules du patient au lieu d'utiliser des médicaments ou de recourir à une intervention chirurgicale.

In vitro : l'expérience est conduite dans un laboratoire, sur des cellules ou d'autres matériaux qui ont pas été modifiés.

In vivo : l'expérience est réalisée sur un organisme vivant (par exemple, sur l'animal en laboratoire ou sur l'homme).

Nucléotides : les briques de l'ADN, et notamment : l'adénine (A), la cytosine (C), la guanine (G) et la thymine (T).

Sécurité : les risques associés à une intervention expérimentale (par exemple, un médicament, un dispositif médical, etc.), y compris les effets secondaires et le risque éventuel.

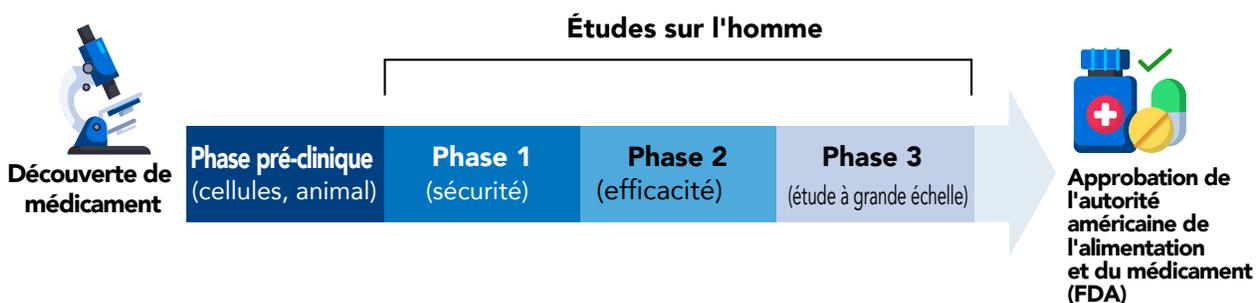
Tolérabilité : la mesure dans laquelle les patients peuvent accepter les effets secondaires d'une intervention (par exemple, la somnolence induite par un médicament).

Vecteur : molécule de support utilisée pour introduire un gène dans le cadre d'une thérapie génique (par exemple, un virus).

Il n'existe pas, à ce jour, de traitement approuvé par la FDA propre aux maladies liées au RyR-1. Les scientifiques étudient néanmoins activement plusieurs approches potentielles du traitement des maladies liées au RyR-1. Quelle que soit la maladie, le développement de thérapie est un processus complexe qui requiert d'ordinaire de nombreuses années et dont le coût se chiffre en millions de dollars. Tel est également le cas des maladies liées au RyR-1. Le tableau ci-dessous décrit le processus standard de développement d'un médicament.

DÉVELOPPEMENT CLINIQUE D'UN MÉDICAMENT

Une fois un médicament potentiel, il doit surmonter plusieurs épreuves avant que l'autorité américaine de l'alimentation et du médicament (FDA) n'approuve son utilisation chez l'homme.



Lors de la phase pré-clinique, des chercheurs testent les médicaments *in vitro* (c'est-à-dire, en boîte de Petri) et *in vivo* (sur l'animal), plutôt que chez l'homme. Avec les études *in vitro*, les chercheurs peuvent s'efforcer de déterminer si le médicament fonctionne sur les cellules musculaires des patients atteints de maladies liées au RyR-1. Ils peuvent également tester les médicaments sur des cellules auxquelles ont été appliquées des mutations correspondant aux maladies liées au RyR-1. Dans le cas des études *in vivo*, les chercheurs souhaitent déterminer si les médicaments marchent sur des animaux atteints de maladies liées au RyR-1 ou présentant des troubles similaires aux maladies liées au RyR-1. Dans la plupart des cas, ces modèles ont été conçus pour porter des mutations choisies/spécifiques du RyR-1. Il existe plus de 15 modèles de souris pour les maladies liées au RyR-1, qui pour beaucoup contiennent des mutations observées chez les humains ([voir www.ryr1.org/mice](http://www.ryr1.org/mice)). Il existe également un modèle de poisson-zèbre dit « relativement détendu ».

Une fois que les chercheurs ont réuni suffisamment d'éléments de preuve concernant l'**efficacité** et la **sécurité** des études précliniques, ils doivent obtenir l'accord de la FDA pour les essais cliniques chez l'homme. Il existe trois phases d'essais cliniques :

- la phase I permet de tester la sécurité du médicament ;
- la phase II permet de déterminer si le médicament fonctionne (efficacité) ;
- la phase III permet de tester l'efficacité et la sécurité de centaines de milliers de personnes.

Plusieurs années et des millions de dollars sont nécessaires pour cela. Seul un petit pourcentage des médicaments découverts franchit tous les obstacles.

Médicaments potentiels

Plusieurs médicaments sont actuellement en cours de développement à titre de thérapie potentielle des maladies liées au RyR-1. Certains de ces médicaments sont déjà approuvés pour d'autres conditions. Les chercheurs réalisent des tests pour déterminer s'ils peuvent modifier la fonction de ces médicaments pour traiter les maladies liées au RyR-1. Certains des médicaments ciblent le récepteur du RyR-1 lui-même. D'autres ciblent des caractéristiques et des symptômes spécifiques de maladie liée au RyR-1. **Avant de prendre quelque médicament que ce soit, vous devez consulter votre médecin.**

N-ACÉTYLCYSTÉINE (NAC)

Le stress oxydatif, qui est un déséquilibre entre radicaux libres et antioxydants qui se produit chez chacun d'entre nous, mais qui peut être à l'origine d'un cercle particulièrement vicieux, avec des mutations défailtantes du *RYR1*, est l'une des caractéristiques des maladies liées au RyR-1. Un excédent de calcium entraîne un stress oxydatif qui aggrave la défaillance du récepteur. Les études réalisées sur le poisson-zèbre ont montré que la N-acétylcystéine réduisait le stress oxydatif et qu'il améliorerait la fonction musculaire. Un essai clinique de phase I/II a été mené à bien par les National Institutes of Health (NIH) pour étudier la NAC chez les personnes atteintes de maladies liées au RyR-1. En janvier 2020, les résultats publiés de l'essai achevé ont montré que malheureusement la NAC ne réduisait pas un niveau élevé de stress oxydatif. L'essai a également montré que la NAC n'améliorait pas la distance que pouvaient parcourir les participants en 6 minutes (endurance/fatigue). **Vous pouvez consulter cet article ci-après :**



Randomized controlled trial of N-acetylcysteine therapy for *RYR1*-related myopathies

Joshua J. Todd, PhD, Tokunbor A. Lawal, PhD, Jessica W. Witherspoon, PhD, Irene C. Chrismer, RN, Muslima S. Razaqyar, BA, Monal Punjabi, PharmD, Jeffrey S. Elliott, MA, Fatoumata Tounkara, BS, Anna Kuo, BA, Monique O. Shelton, BS, Carolyn Allen, DNP, Mary M. Cosgrove, MS, Melody Linton, BS, Darren Michael, PhD, Minal S. Jain, DSc, Melissa Waite, MSPT, Bart Drinkard, MSPT, Paul G. Wakim, PhD, James J. Dowling, MD, PhD, Carsten G. Bönnemann, MD, Magalie Emile-Backer, PharmD, and Katherine G. Meilleur, PhD

Correspondence
Dr. Meilleur
meilleurk@mail.nih.gov

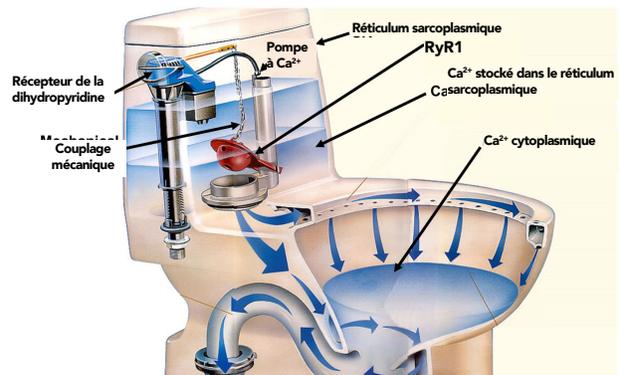
Neurology® 2019;00:1-11. doi:10.1212/WNL.0000000000008872

RYCALs

Comme indiqué dans le **chapitre 3, « Le rôle du calcium et du récepteur de la ryanodine dans les maladies liées au RyR-1 »**, la fonction musculaire dépend du flux normal du calcium par le récepteur du RyR-1. Dans **l'analogie de la cuvette des toilettes**, nous assimilons le calcium à l'« eau », le réticulum sarcoplasmique au « réservoir », le cytoplasme à la « cuvette des toilettes », et le récepteur du RyR-1 au « clapet ». N'oubliez pas que le RyR-1 ne s'ouvre pas et qu'il laisse passer le calcium

Couplage excitation-contraction dans l'analogie avec la chasse d'eau

jusqu'à ce qu'un signal active le récepteur de la dihydropyridine, qui fait office de « poignée » des toilettes. Dans des conditions normales, le RyR-1 interagit également avec une protéine du nom de calstabine, qui stabilise le RyR-1 dans son état fermé. En d'autres termes, la calstabine aide le « clapet » à maintenir l'étanchéité pour éviter une fuite de calcium. Certaines mutations du *RyR-1* empêchent le RyR-1 de se lier à la calstabine. Le RyR-1 fuit donc. Comme un clapet qui fuit laisse s'écouler de l'eau, un RyR-1 qui fuit laisse le calcium s'écouler du réticulum sarcoplasmique. De ce fait, le muscle fonctionne mal.



Pour en savoir plus sur le rôle du calcium dans les maladies liées au RyR-1, reportez-vous au chapitre 3, « Le rôle du calcium et du récepteur de la ryanodine dans les maladies liées au RyR-1 ».

Le Rycals est un nouveau type de médicament qui stabilise le récepteur du RyR-1 en améliorant la liaison entre le RyR-1 et la calstabine. Il rétablit l'étanchéité pour éviter que le calcium ne fuie. Les chercheurs ont montré qu'un traitement par Rycals rétablissait la fonction musculaire chez les souris *in vivo*, ainsi que des tissus musculaires humains *ex vivo*. De manière spécifique, une étude récente a montré que le Rycals améliorait la liaison entre la calstabine et le récepteur du RyR-1 dans les cellules musculaires de patients atteints de maladies liées au RyR-1 (**un article sur ce sujet est consultable ci-après**).



Acta Neuropathologica
<https://doi.org/10.1007/s00401-020-02150-w>

ORIGINAL PAPER



Intracellular calcium leak as a therapeutic target for *RYR1*-related myopathies

Alexander Kushnir^{1,2} · Joshua J. Todd³ · Jessica W. Witherspoon³ · Qi Yuan¹ · Steven Reiken¹ · Harvey Lin¹ · Ross H. Munce¹ · Benjamin Wajsberg¹ · Zephan Melville¹ · Oliver B. Clarke⁴ · Kaylee Wedderburn-Pugh¹ · Anetta Wronska¹ · Muslima S. Razaqyar³ · Irene C. Chrismer³ · Monique O. Shelton³ · Ami Mankodi⁵ · Christopher Grunseich⁵ · Mark A. Tarnopolsky⁶ · Kurenai Tanji⁷ · Michio Hirano⁸ · Sheila Riazzi⁹ · Natalia Kraeva⁹ · Nicol C. Voermans¹⁰ · Angela Gruber¹¹ · Carolyn Allen³ · Katherine G. Meilleur³ · Andrew R. Marks^{1,2}

La recherche a également montré qu'un traitement au Rycals améliorait la force musculaire et la capacité d'exercice chez les souris présentant des dystrophies musculaires. À la date de rédaction de ce chapitre, au milieu de l'année 2020, un essai clinique du Rycals est actuellement en cours pour en évaluer la **sécurité** et la **tolérabilité**. En outre, cet essai clinique évaluera les effets du Rycals sur les fonctions musculaires/motrices et la fatigue. Pour en savoir plus sur cet essai, consultez : www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04141670.

DANTROLÈNE

Le dantrolène est un myorelaxant. Sous sa forme *intraveineuse*, ce traitement n'est approuvé que pour les épisodes aigus d'hyperthermie maligne consécutive à une anesthésie générale. Selon certains comptes-rendus, le dantrolène sous forme *orale* (pris sous la forme d'un comprimé à avaler) réduit les douleurs musculaires et les crampes chez les personnes atteintes de certains types de maladie liée au RyR-1. Ce médicament n'a toutefois pas été étudié formellement pour les maladies liées au RyR-1. Pour en savoir plus sur le dantrolène, **voir Chapitre 4 - « Hyperthermie maligne (HM) »**. **Une nouvelle fois, avant de prendre quelque médicament que ce soit, y compris du dantrolène, il est impératif de consulter son médecin.**

SALBUTAMOL/ALBUTÉROL

Le Salbutamol et l'albutérol font partie d'une catégorie de médicaments appelés « agoniste des récepteurs β » ; ils sont généralement utilisés pour lutter contre l'asthme. Ils accroissent l'expression d'une protéine (SERCA) qui pompe du calcium pour le ramener du cytoplasme au réticulum sarcoplasmique ; **la réduction des niveaux de calcium présents dans le cytoplasme peut réduire le stress oxydatif des cellules musculaires. Il semble également qu'ils développent la masse musculaire et qu'ils augmentent la force. Dans une enquête pilote qui s'est déroulée au Royaume-Uni figuraient des personnes atteintes de maladies liées au RyR-1, le traitement au salbutamol a amélioré la respiration et les contractions musculaires**¹. Une étude de cas a également montré que l'albutérol avait amélioré les fonctions motrice et respiratoire d'un garçon de 9 ans².

¹ Messina S, Hartley L, Main M, Kinali M, Jungbluth H, Muntoni F, Mercuri E., « Pilot trial of salbutamol in central core and multi-minicore diseases », *Neuropediatrics*, 2004 ; 35:262-266.

² Schreuder LTW, Nijhuis-van der Sanden MWG, de Hair A, Peters G, Wortmann S, Bok LA, Morava E., « Successful use of albuterol in a patient with central core disease and mitochondrial dysfunction », *J Inher Metab Dis.*, 2010 ; 33 Suppl 3:S205-S209.

Nolan



Dès sa naissance, les médecins de Nolan ont compris que quelque chose n'allait pas. Son état de faiblesse était si grand que plusieurs semaines ont été nécessaires à l'enfant avant qu'il puisse ouvrir les yeux et bouger un doigt. Nolan a passé les deux premiers mois de sa vie à l'hôpital. Mandy, sa maman, se souvient d'avoir souffert de l'incapacité dans laquelle elle était de nouer avec son enfant les liens que toute mère forge avec son bébé, puisqu'elle ne pouvait pas le ramener à la maison et s'asseoir sur le canapé pour le bercer.

Nolan est un jeune garçon atteint d'une maladie liée au RyR-1. Bien que, depuis sa naissance, il soit devenu plus fort, il ne peut pas s'asseoir, lever la tête, manger ou expulser ses sécrétions orales seul. Il est, de ce fait, exposé à un risque de complications médicales nombreuses et graves, et notamment d'infections potentiellement mortelles.

Lorsque les parents de Nolan ont découvert la RYR-1 Foundation, ils ont été étonnés qu'il existe une organisation vouée à aider les personnes atteintes de la maladie rare dont souffrait Nolan. Interrogée au sujet de la mission de la RYR-1 Foundation consistant à soutenir la recherche contre les maladies liées au RyR-1, Mandy a répondu : « cela représente tout pour nous... c'est ce qu'il y a de plus important. Si nous pouvions parvenir à une seule chose dans la vie, ce serait de parvenir à un traitement qui permettrait de guérir Nolan ».

Lindsey, la tante de Nolan, elle aussi désireuse d'apporter sa pierre à l'édifice, a organisé une campagne de collecte de fonds appelée « Marche pour l'équipe Nolan », qui a permis de réunir 11 000 \$ pour la RYR-1 Foundation. Évoquant la RYR-1 Foundation et la « Marche pour l'équipe Nolan », Mandy a ajouté : « lorsque les médecins nous ont annoncé le diagnostic de Nolan, nous ne pouvions même pas rêver qu'un jour il serait possible de guérir cette maladie. Des développements récents dans le domaine des thérapies géniques nous conduisent à penser que c'est désormais tout à fait possible, et nous espérons que, grâce au travail de la RYR-1 Foundation, Nolan sera, un jour, capable d'aller jusqu'au bout de la marche avec sa tante Lindsey. »

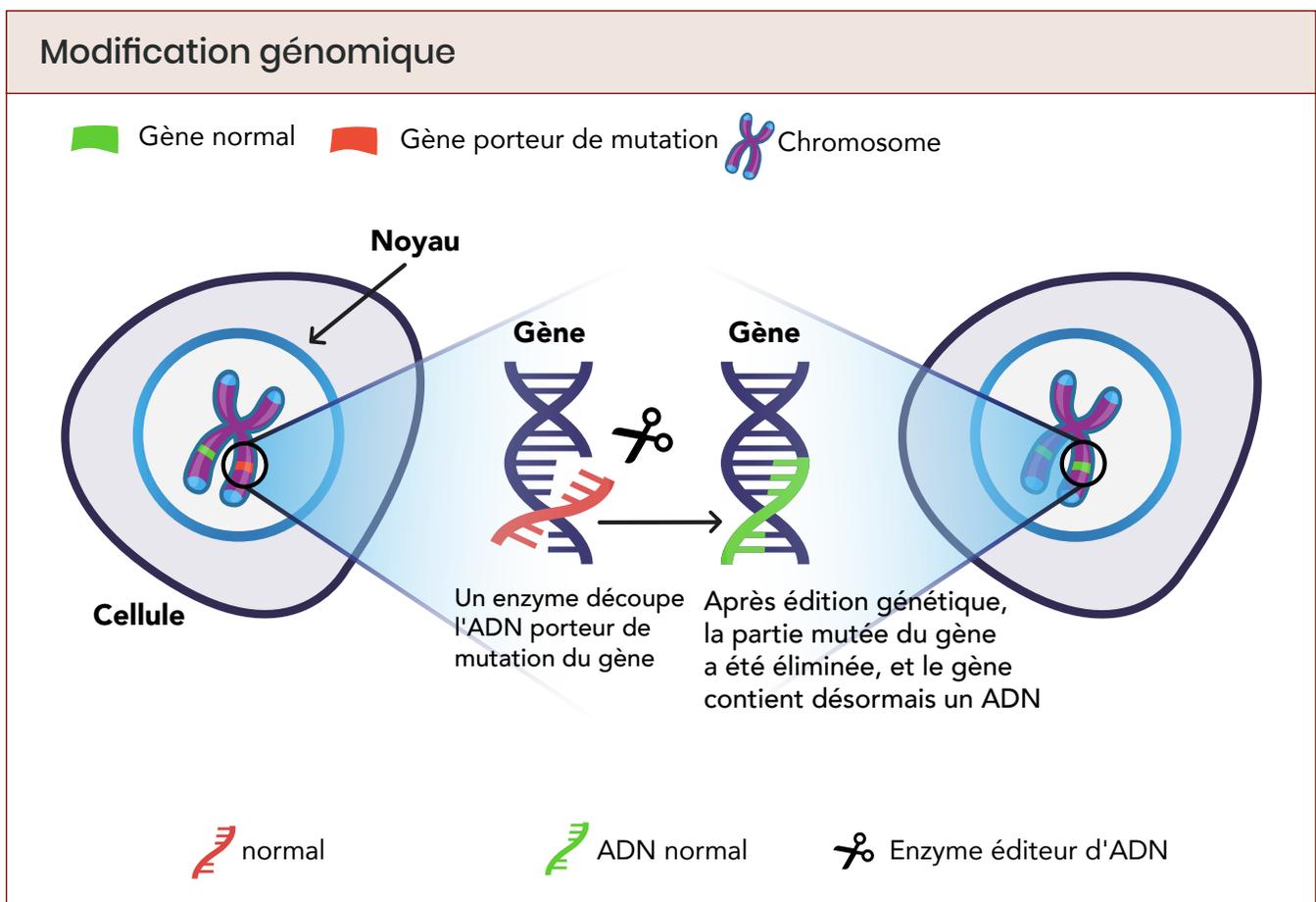
Pour regarder une vidéo sur « Nolan », aller à : www.ryr1.org/nolan

Autres stratégies potentielles de traitement des pathologies génétiques héréditaires

Thérapie génique : les thérapies géniques traitent une maladie en ciblant le gène lui-même. Une thérapie génique peut introduire un gène pour contribuer à combattre une maladie, à remplacer un gène mutant, à modifier un gène mutant ou à le supprimer. En théorie, la thérapie génique ouvre la porte à la guérison, et pas seulement à un traitement.

MODIFICATION GÉNOMIQUE

Ainsi qu'indiqué plus haut, une « thérapie de remplacement génique » consiste à introduire une nouvelle copie fonctionnelle d'un gène. La modification génomique est une approche différente conçue pour introduire des changements plus précis et permanents. L'objectif de la « modification génomique » est de ne corriger ou de n'« éditer » qu'une toute petite partie du



THÉRAPIE GÉNÉRIQUE COMPENSATRICE

Avec la thérapie génique compensatrice, le médecin introduit une molécule, appelée vecteur, qui contient une copie normale d'un gène. Les vecteurs sont d'ordinaire des virus car ils peuvent pénétrer à l'intérieur d'une cellule. Ces virus sont toutefois modifiés pour empêcher qu'ils ne rendent les patients malades. Certains vecteurs couramment employés, appelés virus adéno-associés (AAV), font entrer le gène normal à l'intérieur du noyau de la cellule. Le remplacement du gène défectueux/mutant par une copie neuve normale du gène permet

alors à la cellule de produire une protéine normale plutôt qu'une protéine anormale, cause de la maladie (pour en savoir plus sur les gènes et les protéines, voir chapitre 1, « **Génétique des maladies liées au RyR-1** »).

Il n'existe pas, à ce jour, de thérapie génique compensatrice utilisant un vecteur viral standard pour les maladies liées au RyR-1 car le gène *RyR-1* est trop gros pour entrer dans les vecteurs viraux actuellement utilisés. Une thérapie génique compensatrice pourra constituer une option thérapeutique à l'avenir lorsque d'autres vecteurs géniques auront été découverts, ou si des techniques totalement nouvelles voient le jour.

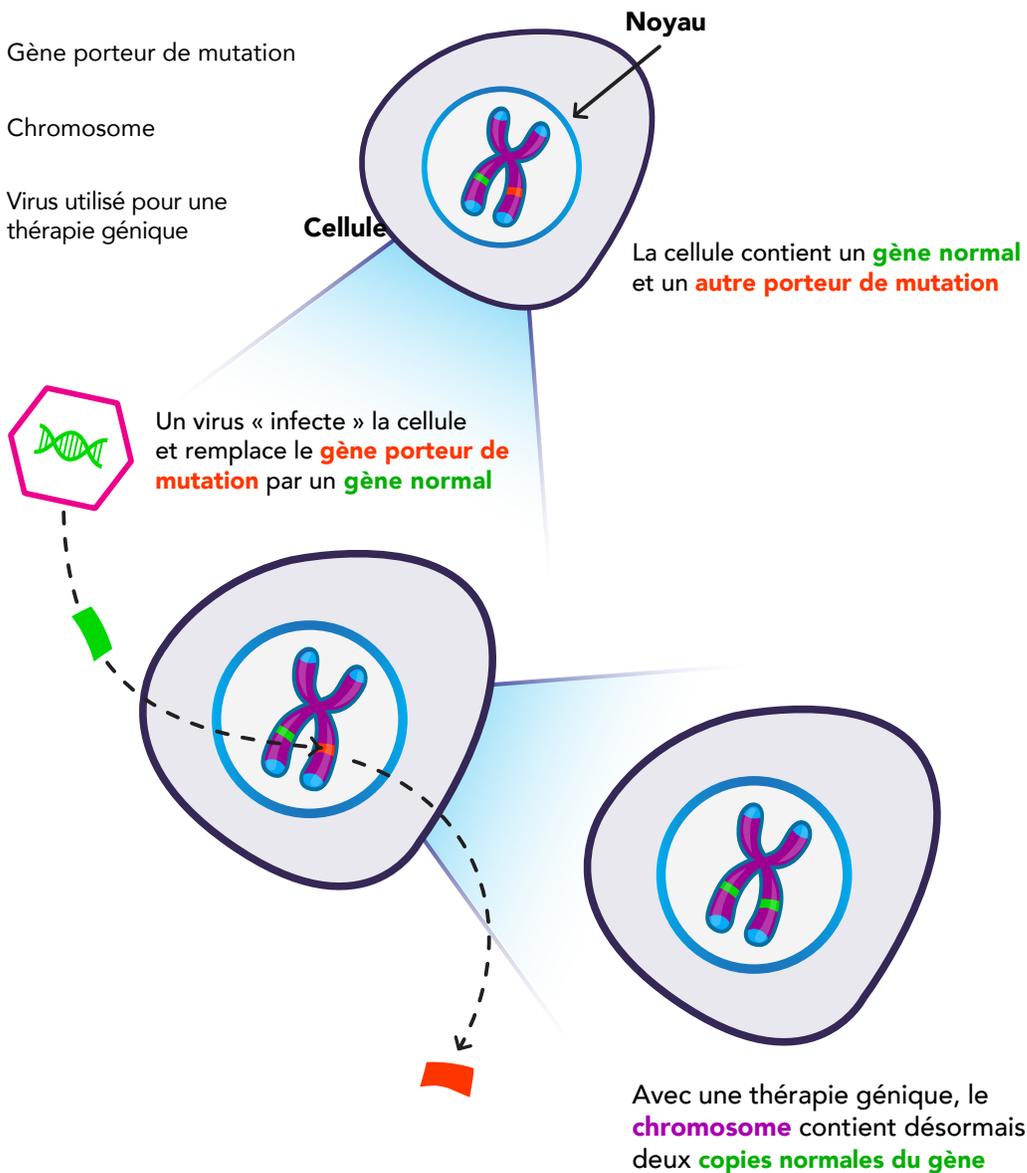
Thérapie génique compensatrice

 Gène normal

 Gène porteur de mutation

 Chromosome

 Virus utilisé pour une thérapie génique



gène.

N'oubliez pas qu'un gène est un petit morceau d'ADN, un code d'instruction qui porte sur la manière de fabriquer des protéines importantes. L'ADN est une molécule très longue qui a la forme de deux filaments enroulés en forme de double hélice, comme un escalier en colimaçon. Les briques d'ADN sont des **nucléotides**. Il existe quatre types de nucléotides : l'adénine (A), la cytosine (C), la guanine (G) et la thymine (T). N'oubliez pas que la séquence de nucléotides (A, C, T et G) est l'instruction que suivent vos cellules pour fabriquer des protéines. Dans la plupart des cas, des maladies génétiques graves sont causées par une seule erreur contenue dans ce code : par exemple, vous avez un « A » là où ce devrait être un « G ». Ces erreurs du code ADN peuvent empêcher vos cellules de fabriquer une protéine importante, ou leur en faire produire une version erronée. L'objectif de la modification génomique est de corriger définitivement ces changements, en modifiant la séquence de votre ADN. Pensez-y comme à un effaceur avec un stylo pour corriger une faute d'orthographe dans une lettre manuscrite. Expliqué ainsi, cela pourrait paraître aisé, mais il n'en reste pas moins que le faire exactement, efficacement et de manière sûre dans chaque cellule demeure une tâche difficile.

La plupart des approches actuelles de la modification génomique impliquent l'emploi de protéines appelées nucléases qui coupent l'ADN à certains endroits précis. De manière générale, il est préférable de ne couper l'ADN qu'au niveau du nucléotide fautif ou à proximité de celui-ci. Il s'agit de positionner précisément l'effaceur sur le mot à réécrire. Couper d'ADN ailleurs serait une erreur car il pourrait en résulter des fautes dangereuses qui changeraient le sens du code, ce qui entraînerait un dysfonctionnement des cellules.

Le système CRISPR/Cas9 est la nucléase la plus fréquemment employée en matière de modification génomique. Il comporte deux parties : la Cas9, qui est une protéine découverte dans une bactérie, et un guide ARN. La Cas9 et le guide ARN travaillent ensemble pour former une nucléase active, que vous pouvez considérer comme l'effaceur de la lettre manuscrite. Ces ciseaux se lieront à l'ADN sur la base de la séquence du guide ARN. Les scientifiques peuvent modifier la séquence du guide ARN en fonction des besoins pour couper pratiquement n'importe quelle séquence d'ADN, à quelques limitations près. Une fois l'ADN coupé, celui-ci est réparé par la cellule. Le contrôle exercé sur le processus de réparation de l'ADN permet de déterminer quels types de modifications nous pouvons apporter à l'ADN. À la différence de ce qui se passe lorsque l'on corrige précisément une lettre manuscrite, nous ne disposons pas d'un contrôle absolu sur le résultat du changement. Certains types de changements sont aisés et d'autres plus difficiles et moins prévisibles.

En plus du système CRISPR/Cas9 et d'autres nucléases de modifications génomiques (par exemple, les doigts de zinc), d'autres outils prometteurs sont également en cours de développement. L'« édition de base » est une version modifiée des ciseaux génétiques du système CRISPR/Cas9 qui ne coupe pas complètement le double filament de la molécule d'ADN. Il s'agit de ne couper qu'un seul des fils et de transformer chimiquement un nucléotide en un autre dans une fenêtre de modification donnée. Imaginez cela comme le fait de modifier un « l » pour en faire un « t » par ajout d'une barre horizontale dans un document manuscrit. Aucun effaceur n'est nécessaire car cette version de Cas9 ne coupe pas complètement l'ADN. Le risque représenté par l'absence de certains mots est ainsi minimisé. Il est toutefois difficile de cibler avec précision la lettre à modifier, et si vous voulez corriger le mot erroné de « buller » pour écrire « butler », vous courrez le risque d'écrire à la place « butter », ce qui est également faux. L'efficacité de l'édition de base s'améliore et

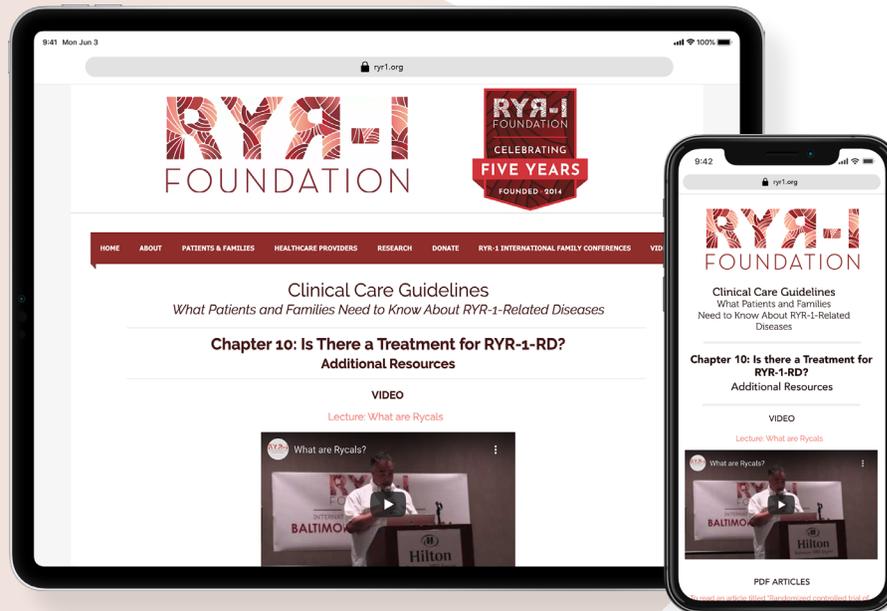
cette technique présente des avantages importants en matière de correction de nucléotides uniques. Sa précision n'est toutefois pas parfaite et requiert plus de travail.

Prime Editing est l'outil le plus récent de la boîte à outils de modification génomique. L'avantage des Prime Editors réside dans le fait qu'ils permettraient de réparer pratiquement n'importe quel type de petite erreur dans l'ADN, ce qui n'est pas possible pour l'instant avec l'édition de base. Vous pouvez, par exemple, remplacer toute lettre de l'alphabet par une autre, et pas seulement transformer un « l » en « t » (comme dans l'exemple ci-dessus). La recherche actuelle est toutefois loin d'avoir démontré que Prime Editing était une technique sûre, efficace et fiable.

En résumé, la modification génomique constitue une technologie enthousiasmante, extrêmement récente, pratiquée essentiellement dans les laboratoires de recherche. À la différence de la thérapie génique traditionnelle, l'objectif consiste à modifier très précisément l'ADN du patient dans chacune des cellules du tissu affecté. De la sorte, les modifications apporteraient un ensemble d'instructions ADN exactes et permanentes qui dureraient toute la vie. Si ce domaine de la recherche est incroyablement prometteur, les limitations des outils actuels sont considérables. L'une des plus importantes concerne le transport du mécanisme de modification génomique jusqu'aux cellules cibles dans le corps du patient. Au nombre des autres considérations à prendre en compte figure la réponse immunitaire pour empêcher le corps du patient de s'en prendre aux outils de modification génomique. Une précision accrue est également nécessaire pour contrôler les types de changements apportés au site prévu (modification sur cible) et pour éviter de commettre des erreurs ailleurs dans l'ADN d'un patient (ADN hors cible). En dépit de ces défis, l'avenir de la modification génomique est très brillant, et apporte de l'espoir pour les années à venir.

Thérapie génique compensatrice/modification génomique et maladies liées au RyR-1

L'exploration du rôle thérapeutique potentiel de la modification génomique en relation avec les maladies liées au RyR-1 a seulement fait l'objet, jusqu'ici, de recherches limitées. Il s'agit d'un domaine qui évolue rapidement et la RYR-1 Foundation continuera à encourager la recherche s'y rapportant.



Pour consulter des ressources supplémentaires, cliquez sur l'image ci-dessus ou consultez : www.ryr1.org/ccg-treatments

Index

#

Plan 504..... **68, 77, 78**

A

Adaptation..... **68, 74, 75, 76, 77**

Reflux acide..... **64, 66**

Adénine (A)..... **90, 98**

Dégagement des voies respiratoires..... **46, 50, 51**

Anesthésie..... **7, 14, 22, 27, 30, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 41, 94**

Aspirer..... **62, 64**

Communication améliorée et alternative..... **62, 67**

Transmission héréditaire autosomique dominante... **10, 16, 17, 19, 20, 24, 37, 63**

Récessif autosomique..... **10, 16, 18, 20, 24, 37, 63**

« Accès d'hyperthermie maligne »..... **27, 41**

B

BiPAP..... **52**

Dysfonctionnement bulbaire :..... **62, 63, 64**

Muscles bulbaires :..... **62, 63**

C

Caffeine Halothane Contracture Test..... **40**

Calcium..... **5, 12, 32, 33, 34, 35, 38, 44, 56, 66, 92, 93, 94**

Muscles cardiaques..... **23**

Myopathie congénitale à cores
centraux (CCD)..... **7, 15, 20, 25, 26, 27, 48, 57, 64, 94**

Myopathie congénitale à cores

centraux (CCD)	7, 15, 20, 25, 26, 27, 48, 57, 64, 94
Myopathie centronucléaire (CNM)	7, 15, 25, 26, 48, 57, 64
MYOPATHIE CONGÉNITALE AVEC DISPROPORTION DES	
TYPES DE FIBRES MUSCULAIRES (CFTD).....	7, 15, 25, 27, 48, 57, 64
CHCT	40
Chromosome	10, 11
Lignes directrices en matière de soins cliniques	90, 91, 92, 94
MYOPATHIE CENTRONUCLÉAIRE (CNM).....	7, 15, 25, 26, 48, 57, 64
Hétérozygote composite :.....	10
Congénital :	7, 14, 15, 22, 25, 27, 48, 57, 64, 72, 84
Myopathie congénitale avec disproportion des	
types de fibres musculaires (CFTD).....	7, 15, 25, 27, 48, 57, 64
Constipation	66
Contracture :.....	40, 54, 56, 57, 58, 88
Cough assistance	50
CPAP.....	52
Cytoplasme.....	32, 33, 34, 35, 44, 92, 94
Cytosine (C).....	90, 98

D

Dantrolene.....	30, 38, 41, 42, 94
De Novo	10, 16, 19, 37
Récepteur de la dihydropyridine	32, 33, 34, 93
De votre diagnostic ;.....	2, 8, 14, 29, 30, 31, 43, 55, 80, 95
Diaphragme :.....	46, 47, 60, 63
Dihydropyridine receptor (DHPR)	32, 33, 34, 93
Faiblesse des muscles distaux :.....	22
ADN.....	10, 11, 12, 14, 19, 90, 98, 99
Dysarthrie :.....	62, 66

E

(efficacité)	90, 91, 98
EHI	27, 41, 42, 44
ERM	27, 41, 42, 44
l'exercice ;	14, 24, 27, 30, 37, 41, 42, 56, 86, 87, 94
Rhabdomyolyse due à l'exercice (ERM) ou maladie liée à la chaleur due à l'exercice (EHI)	27, 41, 42, 44
Rhabdomyolyse due à l'exercice (ERM) ou maladie liée à la chaleur due à l'exercice (EHI)	27, 41, 42, 44
EXPIRATION	47
Exon	12, 14
Ex vivo	90, 93

F

ENSEIGNEMENT PUBLIC GRATUIT ET ADÉQUAT :	68, 72, 77, 78
Contracture en flexion :	54, 57
Éducation publique gratuite et adéquate.	68, 72, 77, 78
Objectif fonctionnel :	54, 55, 56, 74
Limitation fonctionnelle :	54

G

Gastroentérologue :	29, 62, 65
Gène	7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 24, 25, 35, 36, 37, 43, 90, 95, 96,
Gène(continued)	97, 98, 99
Gene Editing	96, 98, 99
Anesthésie générale :	22, 27, 36, 37, 38, 39, 94
Plan général d'enseignement.	68, 78
Gene Therapy	90, 95, 96, 99
Conseillergénétique	11, 29
Un test génétique	8, 14, 24, 29, 31, 40, 43

PGE :.....	68, 78
Guanine (G).....	90, 98

H

Hétérozygote :.....	10, 18
Dislocation de la hanche.....	8, 54, 56, 57, 58, 88
Histopathologique :.....	15, 22, 24, 25, 26, 27
Homozygote :.....	10, 18
Hypermétabolique :.....	36, 38
Hypotonie :.....	22

I

ICU.....	37, 38, 41, 42
IDEA.....	68, 69, 70, 71, 72
Déficience :.....	54, 55, 69, 70, 71, 72
Loi sur l'enseignement spécial à l'intention des personnes handicapées (IDEA).....	68, 69, 70, 71, 72
INSPIRATION.....	47
Gaz inhalés :.....	38
Intensive Care Unit (ICU).....	37, 38, 41, 42
Intron.....	12, 13
<i>In vitro</i>	90, 91

K

Cyphose.....	46, 48, 54, 59
--------------	----------------

L

Environnement le moins restrictif.....	68, 72, 76
Anesthésie locale :.....	22, 36

Lordose.....	54, 57, 59
EMR :.....	68, 72, 76

M

Hyperthermie maligne (HM).....	7, 8, 10, 14, 15, 25, 27, 28, 29, 35, 36, 37,
Hyperthermie maligne (HM) (continued).....	38, 39, 40, 41, 44, 45, 58, 94
Susceptibilité à l'hyperthermie maligne (SHM).....	24, 27, 36, 37, 40, 41, 44
ARNm mature.....	12
Medical ID.....	41
Messenger RNA (mRNA).....	12, 13, 14
HYPERTHERMIE MALIGNNE	
(HM).....	7, 8, 10, 14, 15, 25, 27, 28, 29, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 44, 45, 58, 94
MHS.....	24, 27, 36, 37, 40, 41, 44
Myopathie à multi-minicores (MmD).....	7, 15, 20, 25, 26, 48, 57, 64
Modification :.....	13, 66, 68, 74, 76, 77, 84, 88
ARNm.....	12, 13, 14
Myopathie à multi-minicores (MmD).....	7, 15, 20, 25, 26, 48, 57, 64
Types de muscle.....	8, 14, 24, 27, 40, 41, 43
Contraction musculaire.....	32, 33, 34, 35, 94
Mutation.....	7, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 24, 25, 26, 28, 30, 35, 36, 37, 38, 39, 40,
Mutation (continued).....	41, 43, 44, 48, 55, 63, 91, 92, 93
Myalgie :.....	36
Myopathie :.....	7, 15, 22, 25, 26, 34, 35, 37, 44, 48, 57, 64, 87

N

Néonatal :.....	22
Neurologue.....	28, 29, 30
Maladie neuromusculaire :.....	22, 23, 28, 58, 60
Nucleotides.....	90, 98
Nutritioniste :.....	62, 64

O

Ergothérapeute	62, 65, 66, 73
Spécialiste orthopédique	55, 57, 58, 60

P

Pathogenic variant.....	11
Pénétration :	62
EFR :.....	46, 48
Trouble pharmacogénétique :	22, 36
Physiatrist.....	28
Ergothérapeute.....	29, 73, 87, 89
Polypeptide.....	13
Preventive.....	57
Proactive.....	57
Pronostic :	22
Faiblesse des muscles proximaux :.....	22, 23
Psychologue.....	29, 73, 79
Ptosis.....	8, 22, 23, 26, 27
Exploration fonctionnelle respiratoire.....	46, 48
Pneumologue.....	29, 48, 62, 65

Q

Quadriceps :	22
--------------------	----

R

Radiograph (“X-ray”).....	60, 65
Rehabilitation Physician.....	28
Muscle détendu	33
Respiration :	46, 47

Respiratoire :	46, 48, 50, 52, 62, 64, 65, 66
Insuffisance respiratoire :	46, 48, 52
Restriction :	54, 55, 56, 88
Rhabdomyolyse :	7, 8, 27, 36, 37, 38, 40, 41, 42, 43
RyR1 channel	32, 35
<i>RYR1</i> gene	7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 24, 25, 35, 37, 43, 97
<i>RYR1</i> mutation	14, 17, 18, 20, 24, 26, 28, 37, 38, 39, 40, 41, 44, 48, 63, 91, 92, 93
RYR-1 myopathy	7, 34
protein	12, 14, 32
RYR-1-RD	7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30,
RYR-1-RD (continued)	32, 34, 35, 37, 48, 50, 51, 52, 55, 56, 57, 58, 60, 63, 64, 65,
RYR-1-RD (continued)	66, 72, 81, 82, 84, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 97, 98
Maladies liées au RyR-1	1, 2, 7, 15, 25, 31, 95

S

(sécurité)	83, 88, 90, 91, 94
Sarcoplasmic reticulum (SR)	32, 33, 92, 94
Scoliose	24, 46, 48, 54, 56, 57, 59, 60, 88
ECS :	68, 76, 77
Prise de décision commune :	54
Signe :	8, 16, 20, 23, 24, 36, 37, 40, 43, 62, 67, 90
Muscles squelettiques	23, 32, 35, 38
Apnée du sommeil :	8, 46, 48, 49, 50, 52
(étude à grande échelle)	48, 50
Muscle lisse :	23
Travailleur social	29
Enseignement conçu spécialement	68, 76
Orthophoniste	29, 62, 65, 66, 67, 73
Splicing	12
Réticulum sarcoplasmique	32, 33, 34, 35, 92, 93
Symptômes permanents :	23
Symptômes permanents :	44

Suxaméthonium (ou succinylcholine) :.....	37, 38, 41
Symptôme : ..	2, 7, 8, 9, 14, 16, 18, 20, 23, 24, 27, 28, 30, 36, 37, 38, 40, 43, 44, 48, 49,
Symptom (continued).....	50, 58, 63, 66, 71, 80, 81, 84, 92

T

L'European Malignant Hyperthermia Group soutient la recherche sur l'hyperthermie maligne.....	40, 45
The Malignant Hyperthermia Association of the United States (MHAUS) informe les patients et leurs familles : www.mhaus.org	45
Le registre nord-américain de l'hyperthermie maligne (The North American Malignant Hyperthermia Registry) conserve une trace des personnes qui ont connu des épisodes d'hyperthermie maligne.....	45
Cage thoracique :	46, 47, 48
Syndrome d'insuffisance thoracique :	54, 60
Thymine (T).....	90, 98
Toilet bowl analogy	92
Tolerability	90, 94
Transcription.....	12
Traduction	13

V

Pénétrance variable :	36, 37
Vector	90, 96, 97
Ventilation	52

Lignes directrices en matière de soins cliniques

RyR-1 Références

Pour consulter gratuitement une documentation médicale en ligne sur les maladies liées au RyR-1, aller à : www.ryr1.org/medical-literature.

Introduction

Amburgey K. ABC's of RYR1. Presented at the RYR1 Family Conference.

Jungbluth H, Dowling JJ, Ferreiro A, Muntoni F, RYR1 Myopathy Consortium. 217th ENMC International Workshop: RYR1-related myopathies, Naarden, The Netherlands, 29-31 January 2016. *Neuromuscul Disord*. 2016;26:624-633.

Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:151-167.

North KN, Wang CH, Clarke N, et al. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromuscul Disord*. 2014;24:97-116.

Witherspoon JW, Meilleur KG. Review of RYR1 pathway and associated pathomechanisms. *Acta Neuropathologica Comm*. 2016;4:121.

Chapter 1: The Genetics of RYR-1-RD

Amburgey K. ABC's of RYR1. Presented at the RYR1 Family Conference.

Amburgey K, Bailey A, Hwang JH, et al. Genotype-phenotype correlations in recessive RYR1-related myopathies. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:117.

Bharucha-Goebel DX, Santi M, Medne L, et al. Severe congenital RYR1-associated myopathy: the expanding clinicopathologic and genetic spectrum. *Neurology*. 2013;80:1584-1589.

Chromosome graphic taken from Los Alamos National Laboratory: https://www.lanl.gov/about/_assets/images/timeline-19.jpg.

Genetics Home Reference. What are the different ways in which a genetic condition can be inherited? Accessed 1/14/20 at <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/inheritance/inheritance-patterns>.

Gonorazky HD, Bonnemann CG, Dowling JJ. The genetics of congenital myopathies. In Geschwind DH, Paulson HL, Klein C (eds). *Handbook of Clinical Neurology: Neurogenetics Part II*. Elsevier, 2018. Pp. 549-564.

Jungbluth H, Dowling JJ, Ferreiro A, Muntoni F, RYR1 Myopathy Consortium. 217th ENMC International Workshop: *RYR1*-related myopathies, Naarden, The Netherlands, 29-31 January 2016. *Neuromuscul Disord*. 2016;26:624-633.

Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:151-167.

Klein A, Lillis, Munteanu I, et al. Clinical and genetic findings in a large cohort of patients with ryanodine receptor 1 gene-associated myopathies. *Hum Mutat*. 2012;33:981-988.

Lynch PJ, Tong J, Lehane M, et al. A mutation in the transmembrane/luminal domain of the ryanodine receptor is associated with abnormal Ca²⁺ release channel function and severe central core disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:4164-4169.

Santulli G, Lewis DR, Marks AR. Physiology and pathophysiology of excitation-contraction coupling: the functional role of ryanodine receptor. *J Muscle Res Cell Motil*. 2017;38:37-45

Todd JJ, Sagar V, Lawal TA, et al. Correlation of phenotype with genotype and protein structure in RYR1-related disorders. *J Neurol*. 2018;2506-2524.

Witherspoon JW, Meilleur KG. Review of RYR1 pathway and associated pathomechanisms. *Acta Neuropathologica Comm*. 2016;4:121.

Chapter 2: The Clinical Features of RYR-1-RD

Dowling J. RYR1 myopathies. Presented at the RYR-1 International Family Conference, Baltimore, MD, 2016.

Foley AR. Introduction to RYR1-related diseases. Presented at the RYR-1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Jungbluth H, Dowling JJ, Ferreiro A, Muntoni F, RYR1 Myopathy Consortium. 217th ENMC International Workshop: *RYR1*-related myopathies, Naarden, The Netherlands, 29-31 January 2016. *Neuromuscul Disord*. 2016;26:624-633.

Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:151-167.

Klein A, Lillis, Munteanu I, et al. Clinical and genetic findings in a large cohort of patients with ryanodine receptor 1 gene-associated myopathies. *Hum Mutat*. 2012;33:981-988.

Lynch PJ, Tong J, Lehane M, et al. A mutation in the transmembrane/luminal domain of the ryanodine receptor is associated with abnormal Ca²⁺ release channel function and severe central core disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:4164-4169.

Santulli G, Lewis DR, Marks AR. Physiology and pathophysiology of excitation-contraction coupling: the functional role of ryanodine receptor. *J Muscle Res Cell Motil.* 2017;38:37-45.

Snoeck M, van Engelen BGM, Kusters B, et al. RYR1-related myopathies: a wide spectrum of phenotypes throughout life. *Eur J Neurol.* 2015;22;1094-1112.

Wang CH, Dowling JJ, North K, et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. *J Child Neurol.* 2012;27:363-382.

Wicklund MP. Myopathies and muscular dystrophies. Presented at the RYR1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Witherspoon JW, Meilleur KG. Review of RYR1 pathway and associated pathomechanisms. *Acta Neuropathologica Comm.* 2016;4:121.

Chapter 3: The Role of Calcium and the Ryanodine Receptor in RYR-1-RD

Dirksen R. Role of calcium in RYR-1 myopathy, made ridiculously simple. Presented at the RYR-1 International Family Conference, Baltimore, MD, 2016.

Interview of Robert Dirksen by Nicole Wallace: Role of Calcium in RYR-1 Myopathy.

Jungbluth H, Dowling JJ, Ferreira A, Muntoni F, RYR1 Myopathy Consortium. 217th ENMC International Workshop: RYR1-related myopathies, Naarden, The Netherlands, 29-31 January 2016. *Neuromuscul Disord.* 2016;26:624-633.

Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction. *Nat Rev Neurol.* 2018;14:151-167.

National Organization for Rare Disorders. Rare Disease Database: RYR-1-Related Diseases. Accessed 11/21/19 at <https://rarediseases.org/rare-diseases/ryr-1-related-diseases/>.

Santulli G, Lewis DR, Marks AR. Physiology and pathophysiology of excitation-contraction coupling: the functional role of ryanodine receptor. *J Muscle Res Cell Motil.* 2017;38:37-45
Witherspoon JW, Meilleur KG. Review of RYR1 pathway and associated pathomechanisms. *Acta Neuropathologica Comm.* 2016;4:121.

Chapter 4: Malignant Hyperthermia (MH)

Alvarellos ML, Krauss RM, Wilke RA, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: Very Important Pharmacogene information for RYR1. *Pharmacogenet Genomics.* 2016;26:138-144.

Interview of Sheila Riazzi by Nicole Wallace.

Jungbluth H, Dowling JJ, Ferreira A, Muntoni F, RYR1 Myopathy Consortium. 217th ENMC International Workshop: RYR1-related myopathies, Naarden, The Netherlands, 29-31 January 2016. *Neuromuscul Disord.* 2016;26:624-633.

Knoblauch M, Dagnino-Acosta A, Hamilton SL. Mice with RyR1 mutation (Y524S) undergo hypermetabolic response to simvastatin. *Skelet Muscle*. 2013;3:22.

Litman R. Malignant hyperthermia. Presented at the RYR-1 International Family Conference, Baltimore, MD, 2016.

Lotteau S, Ivarsson N, Yang Z, et al. A mechanism for statin-induced susceptibility to myopathy. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4:509-523.

National Organization for Rare Disorders. Rare Disease Database: Malignant hyperthermia. Access 11/21/19 at <https://rarediseases.org/rare-diseases/malignant-hyperthermia>.

Riazi S. Malignant hyperthermia. Presented at the RYR-1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Rosenberg H, Sambuughin N, Riazi S, Dirksen R. Malignant hyperthermia susceptibility. In Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (eds). *GeneReviews®* [Internet]. Seattle, Washington: University of Washington, Seattle, 1993-2017.

Santulli G, Lewis DR, Marks AR. Physiology and pathophysiology of excitation-contraction coupling: the functional role of ryanodine receptor. *J Muscle Res Cell Motil*. 2017;38:37-45.

Voermans NC, Snoeck M, Jungbluth H. RYR-1 related rhabdomyolysis: a common but probably underdiagnosed manifestation of skeletal muscle ryanodine receptor dysfunction. *Revue Neurologique*. 2016;172:546-558.

Witherspoon JW, Meilleur KG. Review of RYR1 pathway and associated pathomechanisms. *Acta Neuropathologica Comm*. 2016;4:121.

Chapter 5: The Lungs/Pulmonology

Foley AR. Introduction to RYR1-related diseases. Presented at the RYR-1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Mayer H. Preventative respiratory care in congenital muscular dystrophy. Presented at the RYR-1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Wang CH, Dowling JJ, North K, et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. *J Child Neurol*. 2012;27:363-382.

Chapter 6: The Bones and Joints/Orthopedics

Jungbluth H, Dowling JJ, Ferreira A, Muntoni F, RYR1 Myopathy Consortium. 217th ENMC International Workshop: RYR1-related myopathies, Naarden, The Netherlands, 29-31 January 2016. *Neuromuscul Disord*. 2016;26:624-633.

Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excita-

tion-contraction coupling and muscle contraction. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:151-167.

National Organization for Rare Disorders. Rare Disease Database: RYR-1-Related Diseases. Accessed 11/21/19 at <https://rarediseases.org/rare-diseases/ryr-1-related-diseases/>.

Spiegel D. Orthopaedic considerations in RYR1 myopathies: contractures, hip, and spine. Presented at the RYR1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Wang CH, Dowling JJ, North K, et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. *J Child Neurol*. 2012;27:363-382.

Chapter 7: Eating, Swallowing, and Speaking

Foley AR. Introduction to RYR1-related diseases. Presented at the RYR-1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Johns Hopkins Medicine. Swallowing exercises: closure of the larynx exercises. Accessed 2/17/20 at <https://www.hopkinsmedicine.org/health/treatment-tests-and-therapies/swallowing-exercises-closure-of-the-larynx-exercises>.

Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:151-167.

Miller K, Plowman EK, Gray LT. Living with ALS: adjusting to swallowing changes and nutritional management. *Living with ALS Resource Guide*. Accessed 2/17/20 at http://www.alsa.org/assets/pdfs/living-with-als-manuals/lwals_08_2017.pdf.

National Institute of Neurological Diseases and Stroke. Motor neuron diseases fact sheet. Accessed 2/17/20 at <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Motor-Neuron-Diseases-Fact-Sheet>.

National Organization for Rare Disorders. Rare Disease Database: RYR-1-Related Diseases. Accessed 11/21/19 at <https://rarediseases.org/rare-diseases/ryr-1-related-diseases/>.

Reference. How many muscles does it take to speak? Accessed 2/17/20 at <https://www.reference.com/science/many-muscles-speak-f1459ad6bd92c8b8>.

Wang CH, Dowling JJ, North K, et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. *J Child Neurol*. 2012;27:363-382.

Witherspoon JW, Meilleur KG. Review of RYR1 pathway and associated pathomechanisms. *Acta Neuropathologica Comm*. 2016;4:121.

Chapter 8: Considerations for School

Hughes T. School-based services for children with RYR-1. Presented at the RYR-1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Hughes T, Mazzotta M. Targeted and intensive mental health services. In Suldo PL, Doll B (eds). *Accessing Targeted and Intensive Mental Health Services: A School-Based Approach*. United Kingdom: Oxford University Press. (in press)

Lee AMI. The 13 disability categories under IDEA. Accessed 2/18/20 at <https://www.understood.org/en/school-learning/special-services/special-education-basics/conditions-covered-under-idea>.

What is a 504 plan? Accessed 2/18/20 at <https://www.understood.org/en/school-learning/special-services/504-plan/what-is-a-504-plan>.

Office of Special Education and Rehabilitative Services, U.S. Department of Education. Dear Colleague. Accessed 2/18/20 at <https://www.wrightslaw.com/law/osers/fape.acad.content.close.gap.1117.2015.pdf>.

Wright P. Advocating for your child—getting started. Accessed 2/19/20 at <https://www.wrightslaw.com/advoc/articles/advocacy.intro.htm>.

Chapter 9: Physical Activity and Physical Therapy (PT)

Hedermann G, Vissing CR, Heje K, Preisler N, Witting N, Vissing J. Aerobic training in patients in congenital myopathy. *PLoS One*. 2016;11:e0146036.

Muscular Dystrophy News. 3 types of exercises for slow-progressing muscular dystrophy. Accessed 2/12/20 at <https://muscular dystrophynews.com/social-clips/2016/12/21/3-types-of-exercises-for-slow-progressing-muscular-dystrophy/>.

Salanova M, Schiffli G, Rittweger J, Felsenberg D, Blottner D. Ryanodine receptor type-1 (RyR1) expression and protein S-nitrosylation pattern in human soleus myofibres following bed rest and exercise countermeasure. *Histochem Cell Biol*. 2008;130:105-118.

Spiegel D. Orthopaedic considerations in RYR1 myopathies: contractures, hip, and spine. Presented at the RYR1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Wang CH, Dowling JJ, North K, et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. *J Child Neurol*. 2012;27:363-382.

Weil R. Resistance training. *eMedicineHealth*. Accessed 2/12/20 at: https://www.emedicine-health.com/strength_training/article_em.htm#facts_you_should_know_about_resistance_training.

Chapter 10: Is There a Treatment for RYR-1-RD?

Andersson DC, Betzenhauser MJ, Reiken S, et al. Ryanodine receptor oxidation causes intracellular calcium leak and muscle weakness in aging. *Cell Metab*. 2011;14:196-207.

Bellinger AM, Reiken S, Dura M, et al. Remodeling of ryanodine receptor complex causes “leaky” channels: a molecular mechanism for decreased exercise capacity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:2198-2202.

Jungbluth H, Dowling JJ, Ferreiro A, Muntoni F, RYR1 Myopathy Consortium. 217th ENMC International Workshop: RYR1-related myopathies, Naarden, The Netherlands, 29-31 January 2016. *Neuromuscul Disord*. 2016;26:624-633.

Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:151-167.

Kushnir A, Todd JJ, Witherspoon JW, et al. Intracellular calcium leak as a therapeutic target for RYR1-related myopathies. *Acta Neuropathologica*. 2020 March 31. doi: 10.1007/s00401-020-02150-w. Epub ahead of print.

Lagor WR. Targeted removal of pathogenic RYR1 alleles. Presented at the RYR SAB Meeting, December 7, 2019.

Lawal TA, Todd JJ, Meilleur KG. Ryanodine receptor 1-related myopathies: diagnostic and therapeutic approaches. *Neurotherapeutics*. 2018;15:885-899.

Rees HA, Liu DR. Base editing: precision chemistry on the genome and transcriptome of living cells. *Nat Rev Genet*. 2018;19:770-788.

Todd JJ, Lawal TA, Witherspoon JW, et al. Randomized controlled trial of N-acetylcysteine therapy for RYR1-related myopathies [abstract]. *Neurology*. 2020 Jan 15. Online ahead of print.

Urnov FD. Prime time for genome editing? *N Engl J Med*. 2020;382:481-484.

