

Dystrophie Myotonique

Deuxième Edition

Peter S. Harper

Professeur de Recherche (Emeritus) de Génétique Humaine à L'Université de Cardiff, Cardiff, UK

Traduction réalisée par:

Geneviève Gourdon

Directeur de recherche Inserm

Inserm U781, Université Paris Descartes-Sorbonne Paris Cité,
Institut *Imagine*, Hôpital Necker-Enfants Malades,
75015 Paris, France

Alain Geille

Groupe Steinert

AFM - Groupe Steinert, 1 rue de l'Internationale,
BP 59, 91002 EVRY CEDEX, FRANCE

Avec la participation de

Gérard Rivière

Groupe Steinert

AFM – Groupe Steinert, 1 rue de l'Internationale,
BP 59, 91002 CEDEX, FRANCE

Céline Dogan

Ingénieure recherche clinique (PhD)

Centre de référence des maladies neuromusculaires-
CHU Henri Mondor,

51 av du Mal de Lattre de Tassigny-94010 Créteil, FRANCE

TOUTES LES INFORMATIONS NÉCESSAIRES DIRECTEMENT DES EXPERTS

Dédicace

Au groupe d'intérêt pour la Dystrophie Myotonique, dont les actions ont aidé tant de patients et leurs familles au Royaume-Uni et au delà.

Avant-propos

J'aurais aimé avoir une copie du livre "Les faits" quand mon mari et mon fils de 12 ans ont été diagnostiqués atteints de la dystrophie myotonique en 1985.

Je suis sortie de la salle de consultation, soulagée d'avoir enfin un diagnostic pour mon fils qui a connu 9 ans de problèmes dans sa vie de tous les jours.

Après avoir obtenu le diagnostic pour mon fils et pour mon mari - aussi diagnostiqué pendant la même consultation - je ne savais pas où m'adresser pour mieux connaître cette maladie dont je n'avais jamais entendu parler. Mon mari et mon fils ont été rapidement entraînés pour prendre des photos à l'hôpital. Plus tard ce jour là, je suis allée dans une clinique de soins anténataux et j'ai discuté avec un médecin, étant moi-même sage-femme. Je me suis confiée à lui et il a alors consulté un livre médical afin d'obtenir plus d'information sur la dystrophie myotonique. Le paragraphe consacré à cette maladie ne faisait que 4 lignes et était rempli de jargon médical.

Cette constatation m'a amenée directement au livre "Les faits".

C'est avec satisfaction que je peux maintenant recommander ce livre aux familles qui viennent d'être diagnostiquées pour la dystrophie myotonique (dystrophy myotonica); elles peuvent obtenir ainsi elles-mêmes des informations sur la maladie ou bien plonger dans le livre à la recherche d'un sujet qui les concernent directement, comme par exemple: "Pourquoi mon enfant est-il né avec la dystrophie myotonique ?" ou "Pourquoi suis je toujours fatigué(e)?"

La réponse est dans un langage accessible à tous. Quelque soit la question sur la dystrophie myotonique, la réponse sera dans le livre "Les faits".

Les illustrations sont faciles à suivre, les titres aident à trouver l'information appropriée, le texte est compréhensible - le livre encourage les lecteurs à trouver comment certaines complications de la dystrophie myotonique peuvent être évitées, et explique leurs effets sur nos vies.

Je suis surprise qu'un éminent professeur ait compris la nécessité d'écrire un livre pour les familles qui ont la dystrophie myotonique. Un sincère "Merci!" pour le Professeur Harper qui a rendu ce livre possible et pour son engagement personnel à aider les personnes atteintes de la dystrophie myotonique, dans le monde entier.

Margaret Bowler SRN SCM

Coordinatrice nationale

Groupe d'intérêt pour la dystrophie myotonique; UK

Préface et remerciements pour la Deuxième Edition

Je suis heureux que des personnes aient trouvé ce livre utile, et qu'il ait été possible de le traduire dans différentes langues pour les non anglophones. En préparant cette nouvelle édition, j'ai évité de faire des modifications sauf si elles étaient nécessaires, mais j'ai donné plus de poids à la forme de "type 2" de la dystrophie myotonique qui était peu définie lorsque j'ai écrit le premier livre. J'ai aussi essayé d'inclure toutes les nouvelles avancées.

Je dois remercier tous mes collègues de Cardiff, et spécialement le Dr Mark Rogers, pour leur aide et leur soutien. Je suis particulièrement reconnaissant envers Margaret Bowler, Shannon Lord et Maggie Wahl pour leurs commentaires précieux sur le manuscrit et pour leurs suggestions sur les informations supplémentaires ainsi qu'à Michele Matthews pour avoir tapé et organisé le texte.

2009 est l'année du "centenaire" de la dystrophie myotonique et il est satisfaisant de voir une augmentation de l'investissement et de l'intérêt que suscite cette maladie aussi bien auprès des cliniciens que des chercheurs, donnant de réels espoirs pour un traitement efficace.

Peter Harper
Cardiff, 2009

Préface de la Première Edition

L'idée d'écrire ce livre m'est venue rapidement après avoir terminé la 3ième édition de mon plus grand livre, Myotonic dystrophy. Celui-ci était écrit pour les professionnels, principalement cliniciens et chercheurs, mais quand les premières éditions sont apparues, un certain nombre de patients et de membres de leurs familles m'ont dit qu'ils en avaient trouvé certaines parties très utiles pour eux-mêmes. Une fois ce livre terminé (après un long délai), j'étais conscient qu'il y avait besoin d'écrire quelque chose plus spécifiquement pour les familles atteintes de la dystrophie myotonique, et j'ai pensé que je devais essayer de leur fournir.

On pourrait penser qu'Internet et les informations disponibles par ailleurs rendraient un livre de ce type inutile, mais j'en doute. Peut-être suis-je un peu démodé mais il y a de réels avantages d'avoir la plupart des informations nécessaires ensemble sur un support solide comme un livre, surtout si il est court et facile à lire. Le timing semblait correct alors que j'avais pratiquement tous les détails dans ma tête suite à l'écriture du grand livre dont les épreuves étaient entre mes mains. J'ai eu aussi l'opportunité d'un séjour sur une île isolée au large des côtes du Pays de Galles, libre de téléphone, d'électricité et de tout autre tracas et interruptions de la vie moderne.

Ainsi, avec seulement pour décor la mer, les phoques et les oiseaux qui accompagnaient paix et tranquillité, j'ai écrit ce petit livre et j'espère que les patients atteints de dystrophie myotonique et leurs familles le trouveront utile.

Peter Harper

Ynys Nelly, Bardsey Island, Summer 2001

Contents

1. Qu'est-ce que la dystrophie myotonique?	1
2. Symptômes musculaires et dystrophie myotonique	7
3. Voir plus loin	13
4. Pas seulement une maladie musculaire	17
5. Les enfants atteints de dystrophie myotonique	24
6. La Dystrophie de type 2	31
7. Les aspects familiaux et les risques génétiques	35
8. Les avancées de la recherche	48
9. Assistance et information	55
10. Prise en charge et traitements actuels	61
11. Le futur - vers une prévention efficace et un traitement de la dystrophie myotonique	70
12. Conclusiones	77
<i>Appendice 1</i>	78
<i>Appendice 2</i>	80
<i>Appendice 3</i>	83
<i>Lectures Supplémentaires</i>	86
<i>Indice</i>	91

1

Qu'est-ce que la dystrophie myotonique?

Quelques informations pour ceux qui n'y connaissent rien ou presque rien

La plupart des gens qui commencent par lire ce livre connaissent peu de chose ou rien sur la dystrophie myotonique. Ils viennent peut-être seulement d'être diagnostiqués ou viennent d'apprendre qu'un de leurs proches est atteint, mais ils ne vont avoir qu'une idée floue des conséquences pour eux-mêmes. Si cela s'applique à vous, ce chapitre est un bon point de départ. Si vous avez déjà un certain nombre d'information, vous pouvez aller aux chapitres suivants.

Pourquoi ce nom?

Heureusement, au contraire d'autres maladies, la *dystrophie myotonique* est un nom raisonnablement facile à retenir et à expliquer. Le terme *myotonia* est utilisé pour décrire une raideur musculaire particulière, alors que le terme *dystrophie* est le nom de toutes les maladies musculaires héritées qui montrent une détérioration progressive des muscles. La *dystrophie myotonique* combine ces deux caractéristiques - d'où son nom.

Malheureusement, les médecins ont utilisé d'autres noms pour la dystrophie myotonique ce qui peut rendre les choses confuses. Ces noms sont résumés dans le tableau 1.1 mais demandent certaines explications. Dans le passé, les médecins aimaient utiliser des noms latins et vous pouvez ainsi trouver les noms *dystrophia myotonica*, *myotonia dystrophica* ou *myotonia atrophica*. Il existe d'autres noms pour la dystrophie myotonique, le mieux est de les éviter.

Table 1.1 Différents noms pour la dystrophie myotonique - et maladies similaires

Autres noms pour la dystrophie myotonique
Maladie de Steinert
Dystrophie musculaire myotonique
Dystrophia myotonica (DM)
Myotonia dystrophica
Dystrophie myotonique de type 1 ou de type 2

DM1/DM2
Noms similaires mais différents de la dystrophie myotonique
Dystrophies musculaires (beaucoup de types différents)
Myotonie congénitale (maladie de Thomsen's)

Si vous habitez en Europe continentale, on vous a peut-être donné le nom de maladie de Steinert. Steinert, un médecin allemand du dix-neuvième siècle, en était l'un des découvreurs, et la maladie de Steinert n'est pas différente de la dystrophie myotonique. Malgré tout, il est préférable de garder le seul nom de dystrophie myotonique. Quand la maladie a commencé à la naissance ou tôt pendant l'enfance, les médecins utilisent les termes de *dystrophie myotonique congénitale ou infantile*.



Figure 1.1 Les découvreurs de la dystrophie myotonique comme maladie spécifique. (a) Hans Steinert Leipzig (1875-1911). (b) William Batten, London (1866-1918)

Maintenant qu'un deuxième type de dystrophie myotonique a été identifié, vous pouvez rencontrer les termes dystrophie myotonique de *type 1* (ou *type 2*), ou leurs abréviations *DM1* et *DM2*. Cependant, la plupart des malades auront la forme de type 1 la plus commune, et nous parlerons de cette forme dans le livre sauf quand le type sera spécifié.

Les autres maladies différentes mais avec des noms similaires incluent la *myotonie congénitale* appelée aussi maladie de *Thomsen* (voir la note à la fin de ce chapitre), dans laquelle il n'y a pas de dystrophie ni de changement des muscles pendant toute la vie. Le terme *dystrophies musculaires* se réfère à toutes les maladies qui montrent une faiblesse progressive des muscles et ce terme général inclut, parmi d'autres, la *dystrophie myotonique*. La plupart des patients avec une dystrophie musculaire auront d'autres types de maladie mais *pas* la dystrophie myotonique. Il est aussi important de savoir que la *dystrophie musculaire congénitale* n'est *pas* la même chose que la *dystrophie myotonique congénitale* (voir Chapitre 5). Pour plus d'informations sur les autres dystrophies musculaires voir *Muscular Dystrophy: the facts* dans cette série.

Les différences entre les dystrophies myotoniques de «type 1» et de «type 2» sont expliquées Chapitre 6. Si vous êtes déjà sûr d'avoir le «type 2», vous préférerez peut-être aller directement à ce chapitre puisque les quelques chapitres suivants concernent principalement la forme de «type 1».

Quels sont les principaux problèmes?

Maintenant que le nom qui vous a été donné pour votre maladie est plus clair (je l'espère), il est temps de souligner les principales caractéristiques de la dystrophie myotonique; les chapitres suivants vont rentrer un peu plus dans les détails. Gardez en mémoire que la dystrophie myotonique est extrêmement variable et que les caractéristiques décrites ne vont pas toujours correspondre aux problèmes que vous, ou vos proches, allez rencontrer.

Cependant, si il n'y absolument aucune similarité, il est raisonnable de se poser des questions sur le diagnostic. Le Tableau 1.2 liste certains des problèmes majeurs observés chez les adultes avec dystrophie myotonique qui les conduisent à rechercher une aide médicale. Bien sûr, de nombreuses personnes trouvent difficile de mettre des mots précis sur leurs symptômes, par exemple "faiblesse" peut être exprimée comme "fatigue" et la difficulté spécifique de relâchement des muscles causée par la myotonie est généralement assimilée comme raideur générale associée aux articulations plutôt qu'aux muscles.

Table 1.2 Dystrophie myotonique-les symptômes majeurs chez l'adulte

Symptômes musculaires
Faiblesse musculaire
Raideur musculaire (myotonie)
Autres symptômes
Problèmes intestinaux et douleur abdominale
Somnolence diurne
Cataracte

Les symptômes peuvent être classés, de façon utile, en symptômes des muscles eux-mêmes et ceux touchant d'autres parties du corps. Comme ces derniers peuvent être aussi importants, voire plus importants, que les symptômes touchant les muscles, il est essentiel de reconnaître dès le début que la dystrophie myotonique n'est pas seulement une maladie des muscles, c'est une maladie dite "multisystémique". Le Chapitre 4 couvre ces différents symptômes en détail.

A cette étape, il est important de souligner que la dystrophie myotonique est très variable, non seulement au niveau de la sévérité mais aussi au niveau de la nature des symptômes et de leur âge d'apparition. En fait, il s'agit certainement de la maladie la plus variable connue en médecine à ce jour, ce qui pose souvent problèmes aux médecins pour la reconnaître ainsi qu'aux malades et leurs familles. Le Tableau 1.3 résume ceci, mais il est important pour tout ceux qui lisent ce livre de reconnaître que tous les problèmes décrits n'arriveront pas tous chez la même personne, que différents membres de la même famille peuvent être atteints de façon différente et que d'autres personnes avec une dystrophie myotonique reconnue plus tard au cours de la vie peuvent ne développer aucun problème médical sérieux. Au contraire, ceux qui vont développer une forme précoce, notamment avec des problèmes dès la naissance (dystrophie myotonique congénitale) peuvent montrer un ensemble de problèmes un peu différent de celui observé chez les personnes qui développeront la maladie plus tard au stade adulte.

Table 1.3 Dystrophie myotonique - une maladie très variable

Age d'apparition	0-80 ans
Sévérité des problèmes musculaires	Aucun à sévère
Autres problèmes	Peuvent être absents, ou peuvent être plus gênants que les problèmes musculaires
Relation avec l'âge d'apparition	En général les symptômes sont plus sévères quand la maladie commence plus tôt
Dans une même famille	Symptômes très variables, surtout entre les générations

La transmission de la dystrophie myotonique est toujours un sujet important et préoccupant une fois le diagnostic établi, et lorsque les membres de la famille ont reconnu son caractère génétique. Encore une fois, c'est un point suffisamment important pour mériter un chapitre séparé (Chapitre 6), et beaucoup de personnes ont trouvé difficile d'avoir accès à des informations précises sur les risques encourus par leurs proches.

Notre capacité à répondre aux questions concernant le risque génétique et à entreprendre des tests qui peuvent déterminer qui dans la famille est susceptible ou non de développer la dystrophie myotonique s'est grandement améliorée ces dernières années. Les recherches

en génétique ont permis d'identifier le gène impliqué (ainsi que celui responsable de la forme plus rare de «type 2») et sa modification (ou «mutation») responsable de la maladie. Ces recherches nous ont aidés à comprendre comment cette mutation génétique entraîne un changement au niveau des muscles, du coeur et au niveau d'autres organes qui peuvent être affectés. Quand on réfléchit à la complexité de tous ces organes, on peut se rendre compte que la compréhension des différentes étapes de la maladie et de leurs interactions se révèle difficile, longue (et coûteuse); malgré tout, par rapport à la situation 10 ans en arrière, notre compréhension a progressé de façon considérable, comme j'ai essayé de l'expliquer dans le Chapitre 8.

Enfin, dans ce chapitre d'introduction, se posent les questions les plus importantes pour les esprits. Que peut-il être fait actuellement en terme de traitements médicaux, de prévention et de guérison ? Ou bien, si cela n'est pas possible pour le moment, comment les patients peuvent être certains de recevoir les meilleurs soins disponibles, la meilleure attention et le meilleur soutien? Il faut avouer que beaucoup reste à faire et j'espère que ce livre pourra aider, ne serait-ce qu'un peu, à améliorer la situation. Les derniers chapitres traiteront de cet aspect.

Pour ceux qui aiment les approches historiques, le Tableau 1.4 donne les repères principaux de la découverte et de la compréhension de la dystrophie myotonique. On peut voir qu'un siècle s'est écoulé depuis la première description de la maladie en 1909, mais notre compréhension a vraiment progressé ces 10 dernières années ainsi que dans les années 90. Espérons que cela continue et que l'amélioration des connaissances conduira bientôt à un traitement.

"

J'espère que tout ceux qui auront lu ce chapitre, et qui ne connaissait rien à la dystrophie myotonique, se sentiront un peu plus familier avec le sujet. Maintenant il est important de considérer chaque partie en détails.

Myotonie congénitale (une note sur la maladie de Thomsen)

Dans cette maladie, auparavant, il n'y a pas de faiblesse musculaire mais la raideur musculaire provoquée par la myotonie est souvent beaucoup plus sévère que dans la dystrophie myotonique. Si vous avez cette maladie, ce livre n'est pas écrit pour vous.

Table 1.4 Dystrophie myotonique - quelques repères

1909	Premières descriptions de la dystrophie myotonique comme maladie spécifique
1911	Première association entre dystrophie myotonique et cataracte
1916	Description détaillée des anomalies musculaires analysées par microscope

1947	Première étude familiale et génétique
1960	Première reconnaissance de la forme congénitale
1971	Cartographie initiale du gène de la dystrophie myotonique
1992	Le gène responsable de la dystrophie myotonique est identifié sur le chromosome 19
1994	La dystrophie myotonique de type 2 est reconnue
2000	La dystrophie myotonique est pour la première fois reproduite dans un modèle animal
2001	Le gène responsable de la dystrophie myotonique de type 2 est isolé
2003	Démonstration que la dystrophie myotonique est due à des “ARN toxiques” dans le muscle et ailleurs
2012	Démonstration que la dystrophie myotonique est due à des “ARN toxiques” dans le muscle et ailleurs

Malheureusement je ne connais pas de source d'informations appropriée, à part Internet qui peut éventuellement aider. Vous serez peut-être intéressés de savoir que le Dr Julius Thomsen, un clinicien Danois qui décrivit la maladie quelques années avant que la dystrophie myotonique ne soit reconnue, était lui même atteint. Il publia sa description car son fils, lui aussi atteint, eqwtckyle risque d'être enrôlé dans l'armée, personne ne voulant croire qu'il était malade. Il est important de savoir que cette maladie ne progresse pas et reste à peu près la même tout au long de la vie.

2

Symptômes musculaires et dystrophie myotonique



Points clés

- ◆ Les symptômes musculaires sont très variables dans la dystrophie myotonique.
- ◆ Le diagnostic est souvent retardé ou erroné car la dystrophie myotonique n'est pas considérée comme possibilité.
- ◆ La raideur musculaire (myotonie) est importante pour le diagnostic, mais moins importante que la faiblesse musculaire pour les malades.
- ◆ Les deux formes de dystrophie myotonique (types 1 et 2) montrent une atteinte différente de la faiblesse musculaire.
- ◆ Une étude clinique approfondie (incluant l'histoire de la famille) est l'étape la plus importante pour établir le diagnostic.

Etablir le diagnostic – et comment le patient le voit – il ?

Le premier diagnostic de la dystrophie myotonique chez le malade peut être fait par une multitude de médecins différents, selon le type de symptômes à l'origine des troubles qui conduisent une personne à consulter. A part les spécialistes, un médecin de famille alerté peut suspecter la maladie; un pédiatre, si la maladie commence chez l'enfant ou un généticien qui a vu d'autres membres de la famille, peuvent être aussi les premières personnes impliquées - vous pouvez aussi la reconnaître vous-même. Comme la plupart des malades ont des symptômes musculaires, c'est en général le neurologue - un spécialiste des maladies du cerveau, des nerfs et des muscles - qui sera impliqué dans la plupart des cas. Il est donc logique de commencer ici, de regarder la situation du point de vue de la personne qui vient juste de consulter ou qui a été adressée à un neurologue et de souligner le processus probable des événements - à quoi pouvez vous vous attendre ?

J'ai déjà indiqué dans le chapitre d'introduction que la faiblesse et la raideur sont les deux principaux symptômes de la dystrophie myotonique. Pour la plupart des malades, c'est la faiblesse qui est la plus handicapante, et vous pouvez trouver irritant que les médecins paraissent plus concernés par la raideur (myotonie) plutôt que par la faiblesse. Cependant, pour établir un diagnostic de la dystrophie myotonique, c'est la présence des deux qui est importante; il y a plusieurs causes possibles à la faiblesse ou à la myotonie, mais

l'observation des deux ensemble chez un malade indique de façon quasi certaine que le diagnostic est la dystrophie myotonique et ceci avant que les tests ne soient réalisés.



FAQ

Si c'est si simple, pourquoi autant de malades avec la dystrophie myotonique attendent des mois, voire des années, avant d'avoir le diagnostic, et pourquoi un nombre important d'entre eux reçoit un premier diagnostic erroné ?

La réponse à cette question n'est pas totalement la faute ou l'ignorance des médecins, à partir du moment où le diagnostic ne sera fait que lorsque le médecin l'aura à l'esprit; cela va dépendre non seulement de son savoir, mais aussi des symptômes qui seront décrits; même les neurologues (à part un petit nombre avec un intérêt particulier) ne vont voir qu'un faible nombre de malades atteints de dystrophie myotonique en un an, pendant que des médecins d'autres domaines ne vont les croiser que très rarement; donc, sauf si les symptômes sont très clairs, ils ont peu de chance de penser à la dystrophie myotonique. En fait, les symptômes sont souvent exprimés par les malades de façon vague (certains les minimisent voire les dénie). Tous ces différents facteurs font que l'on ne pense pas souvent à cette maladie. J'expose certaines de ces raisons dans le Tableau 2.1.

Comment allez-vous donc être certain d'éviter cette situation malheureuse pour vous ou vos proches ? Le tableau 2.1 peut vous guider; vous pouvez vous assurer d'éviter le problème dans la seconde partie du tableau, pendant qu'avec patience et persévérance vous vous assurez que le médecin reçoit l'information clé, surtout si un autre membre de votre famille est reconnu comme atteint de cette maladie.

Il est important de souligner ici quelles caractéristiques particulières de la faiblesse musculaire conduisent au diagnostic de la dystrophie myotonique et aident à exclure d'autres formes de dystrophies musculaires ou de maladies neurologiques. Premièrement, il y a la *faiblesse musculaire* (voir Tableau 2.2). Les muscles atteints par la faiblesse sont très caractéristiques et comprennent en particulier les muscles de la face et des mâchoires, incluant les muscles des paupières (en terme médical - ptosis), les muscles du cou ainsi que les muscles des mains et ceux de la partie inférieure des jambes. Il est important aussi de reconnaître les muscles qui sont épargnés, au moins dans un premier temps; ceux-ci incluent les grands muscles des cuisses, des épaules, du tronc, muscles qui sont souvent affectés dans d'autres types de dystrophies musculaires. Il faut noter ici que dans la dystrophie

myotonique de «type 2» les muscles atteints sont assez différents (voir chapitre 6).

Table 2.1 Raisons pour lesquelles la dystrophie myotonique n'est pas diagnostiquée

Médecin
◆ Pas familial avec la maladie
◆ Voit rarement de personnes atteintes
◆ N'écoute pas le témoignage du malade
◆ Ne prend pas en compte l'histoire familiale
Patient
◆ Ne décrit pas clairement les symptômes
◆ Minimise ou dénie les symptômes musculaires
◆ Ne mentionne pas les autres membres de la famille qui sont atteints

La myotonie, quand elle est présente avec la faiblesse musculaire, est très caractéristique, et c'est pourquoi il est important de mentionner toutes difficultés pour relâcher les muscles, surtout au niveau des mains même si cela ne vous gêne pas trop. La myotonie est testée en demandant au patient de serrer fermement le pouce et de la relâcher rapidement et en leur demandant aussi de presser fermement le pouce. Certains malades, peu nombreux, ont seulement des problèmes de raideur dus à la myotonie mais peu de faiblesse. Il est alors difficile ici de faire la distinction avec d'autres maladies avec myotonie mais sans (ou peu) de faiblesse musculaire, maladies qui sont distinctes avec des modes de transmission différents.

Ces autres maladies avec myotonie sont toutes très rares; la plus fréquente est appelée la *myotonie congénitale* ou la maladie de Thomsen. Comme la plupart des malades atteints de dystrophie myotonique ont des symptômes dans différentes parties du corps, il est important de les mentionner même s'ils ne paraissent pas reliés aux problèmes musculaires. En fait, ils peuvent se révéler très importants, comme je vais le montrer dans le chapitre suivant.

Si vous avez un membre de la famille diagnostiqué avec la dystrophie myotonique - ou si les symptômes le suggèrent - il est important de mentionner cette information même si elle n'est pas demandée. Cela peut vous éviter de longs délais ou difficultés, même si, bien sûr, il pourrait s'avérer que vos symptômes ne soient pas reliés. Si vous avez la permission de vos proches pour que leurs dossiers médicaux soient vérifiés, cela peut être très utile et pourrait éviter de répéter sur vous-même un certain nombre de tests.

Toutes ces différentes étapes peuvent aider à ce que le diagnostic de la dystrophie myotonique soit fortement suspecté (ou au contraire écarté) après une simple consultation.

Cela implique aussi que les tests qui seront demandés auront plus de chance d’être les tests appropriés, et d’éviter d’autres tests qui pourraient rendre les choses plus confuses.

Table 2.2 Dystrophie myotonique (de type 1) - les groupes musculaires les plus touchés

Muscle ou groupe musculaire impliqué	Termes médicaux des muscles	Conséquences pour le malade
Élévateur des paupières	Levator palpebrae	Paupières
Muscles de la face		Visage inexpressif
Muscles de la mâchoire	Temporalis; Masseters	Bouche ouverte, respiration par la bouche (enfants surtout); parole mal articulée; Craquement ou déplacement de la mâchoire
Muscles du cou (surtout pour mouvement vers l’avant)	Sternomastoidiens	Difficulté pour lever la tête, Risque de blessure “coup du lapin”
Muscles des avant-bras et des poignets	Supinateur ; Fléchisseur dorsal du poignet	Difficulté à soulever des poids; maladresse
Petits muscles des mains	Muscles interosseux Fléchisseur du pouce	Difficulté pour écrire, ou pour Faire des mouvements précis (exemple: appuyer sur un bouton). Raideur (due à la myotonie)
Muscles inférieurs des jambes et chevilles	Tibialis antérieur; peronier; Fléchisseur dorsal des chevilles	Déséquilibre; trébuchement

Les effets de la faiblesse musculaire

Le territoire spécifique de la faiblesse musculaire n’est pas seulement important pour aider le médecin à établir un diagnostic précis, il détermine aussi ce que le malade est incapable ou a du mal à faire; c’est donc l’un des principaux aspects de la dystrophie myotonique en tant que maladie musculaire. Quelques unes des conséquences principales de la faiblesse musculaire de certains muscles sont listées sur le Tableau 2.2; les noms anatomiques des muscles sont aussi indiqués car ils sont souvent mentionnés dans les comptes-rendus médicaux. Vous allez peut-être reconnaître certaines de vos propres difficultés dans le tableau, mais il faut encore souligner ici la variabilité de la dystrophie myotonique. Par exemple, alors que pour la plupart des malades se lever d’une chaise ou se tenir debout seul (ce qui met en jeu les grands muscles anti-gravité) n’est pas un problème précoce, pour d’autres,

surtout ceux atteints de la dystrophie myotonique de type 2, cela va se révéler très difficile. Vous devez aussi garder en tête que les symptômes principaux d'une personne vont refléter partiellement son travail et ses activités et donc le même degré de faiblesse musculaire va gêner certaines personnes plus que d'autres.

Il y a des tas de muscles auxquels on ne pense jamais - jusqu'à ce qu'ils aillent mal. Les muscles impliqués dans la respiration et la déglutition sont vitaux, mais les symptômes qui y sont liés ne vont pas être reconnus comme symptômes musculaires. Par conséquent, beaucoup des symptômes généraux qui sont abordés dans le chapitre suivant ont réellement pour origine une faiblesse musculaire, même si les malades (et les médecins) ne le réalisent pas.

Tout muscle qui est faible, que ce soit à cause d'une maladie musculaire, d'une mauvaise utilisation ou parce que le nerf associé est atteint, va s'atrophier; c'est ce qui est observé chez la plupart des malades atteints de dystrophie myotonique et parfois avant que les symptômes ne deviennent handicapants. De vieilles photographies vont souvent montrer la perte musculaire et la faiblesse, surtout au niveau du visage; celles-ci peuvent donc être très utiles aux médecins pour dater l'âge d'apparition de la maladie ou bien pour déterminer si quelqu'un qui n'est plus vivant était lui aussi atteint.

Investigations

Tous les points soulignés ci-dessus peuvent faire partie de la consultation médicale et ne demandent pas de matériel particulier ni de tests. Il devrait être possible à ce stade d'établir, dans la majorité des cas, un diagnostic de la dystrophie myotonique si une analyse rigoureuse de l'histoire du patient et de sa famille et si des examens approfondis sont réalisés. Cela en surprendra beaucoup de savoir que ceci est plus important que les tests pour établir le diagnostic; si un médecin rate les principales caractéristiques historiques et l'examen, alors les mauvais tests seront prescrits et les résultats pourront être erronés.

Malgré tout, certains patients vont subir différents tests, soit pour confirmer le diagnostic clinique soit lorsque les résultats de l'examen sont faibles ou atypiques ou bien lorsque d'autres maladies ne peuvent être exclues. Heureusement ils sont maintenant moins nombreux et moins désagréables qu'il y a quelques années grâce au développement de tests génétiques précis de la dystrophie myotonique et d'autres maladies musculaires. D'autres tests peuvent être nécessaires, non pas pour le diagnostic mais pour la prise en charge; ils seront abordés plus tard dans le Chapitre 10.

Les tests peuvent être divisés en deux: les tests sanguins et les tests musculaires.

Tests sanguins

Le test sanguin le plus important est le test génétique qui recherche la modification particulière du gène de la dystrophie myotonique présente dans pratiquement tous les malades atteints de la forme typique de «type 1». Ce test est expliqué en détail plus tard du point de vue de la famille. Il va confirmer (ou exclure) le diagnostic de la dystrophie myotonique chez la plupart des malades avec des symptômes suggérant la maladie. Un test génétique différent permet d'identifier la modification du gène responsable de la forme de type 2 plus rare.

Un autre test sanguin permet de mesurer le niveau de la protéine musculaire créatine kinase, qui est généralement augmenté dans de nombreuses maladies musculaires et qui peut donner une indication sur l'avancement de la maladie. Un résultat normal *ne veut pas dire* que la personne n'a pas la dystrophie myotonique.

Tests musculaires

Tests électrophysiologiques (électromyographie (EMG))

Ils vont montrer les caractéristiques typiques des «décharges électriques» qui sont observées dans les vraies myotonies mais pas dans les autres cas de raideurs musculaires. Lorsqu'ils sont enregistrés avec un amplificateur ils ont un son de «bombardier». Une fine aiguille doit être placée dans le muscle pour l'enregistrement, ce qui peut être douloureux mais pas trop tout de même (j'ai eu moi-même ce test). De nos jours, ce test est réalisé principalement quand il y a des incertitudes ou lorsque personne d'autre dans la famille n'a reçu le diagnostic. Cependant, l'EMG n'est pas infaillible dans ses résultats. Si le patient est peu atteint, la myotonie peut ne pas être révélée par ce test.

Biopsies musculaires

La biopsie musculaire consiste à prélever un morceau de muscle pour des études sous microscope ou pour des analyses chimiques. Cela peut demander une petite incision ou bien un prélèvement avec une aiguille (assez large). Une anesthésie locale permet de la rendre indolore mais cela reste désagréable (j'en ai eu une aussi!).

La biopsie musculaire montre des changements caractéristiques dans la dystrophie myotonique mais c'est un élément rarement essentiel maintenant pour le diagnostic. Elle peut être très importante pour la recherche et si tel est le cas on doit vous demander votre autorisation.

Nous avons atteint maintenant le stade pour lequel un diagnostic certain de la dystrophie myotonique a été établi et confirmé pour vous (ou un parent). Vous allez donc vouloir savoir ce que cela implique pour vous et votre famille et en particulier quel futur vous attend, notamment pour la faiblesse musculaire. J'ai essayé de couvrir cet aspect dans le chapitre suivant.

3

Voir plus loin



Points clés

Une fois qu'une personne a été diagnostiquée avec la dystrophie myotonique et qu'elle a accepté d'avoir cette maladie, il est naturel que les questions suivantes se posent et demandent des réponses:

- ◆ Jusqu'à quel point ma faiblesse musculaire va t-elle s'aggraver ?
- ◆ A quelle vitesse ?
- ◆ Va t-elle atteindre d'autres muscles qui sont pour le moment normaux?
- ◆ Vais-je avoir besoin d'un fauteuil roulant?
- ◆ Est-ce que je vais être plus ou moins atteint que mes proches?

Comme vous le verrez, il n'est pas facile de répondre à ces questions, mais il est toutefois possible de donner quelques éléments de réponse qui peuvent guider la personne atteinte. Je vais aborder ici uniquement les symptômes musculaires; les autres effets de la maladie seront décrits dans le chapitre suivant.

Dans un premier temps, il est facile de discuter les perspectives de la raideur musculaire ou de la myotonie - elle devient rarement plus sévère qu'au moment du diagnostic et peut même s'améliorer plus tard. Cela n'est cependant pas d'une grande aide pour les malades puisque la plupart d'entre eux sont rarement gênés par elle. Alors, quelles sont les perspectives de la faiblesse musculaire?

A ce stade, beaucoup de médecins, surtout ceux qui ont beaucoup d'expérience dans le domaine de la dystrophie myotonique comme moi-même, vont commencer à être très prudents et imprécis, ce qui va vous sembler peu utile. Le fait est que nous savons que la dystrophie myotonique est extrêmement variable et que si nous sommes trop précis dans nos prédictions celles-ci auront toutes les chances d'être fausses. Il est donc préférable de

Si vous avez la dystrophie myotonique et déjà une faiblesse musculaire importante elle va certainement s'aggraver (sauf si un traitement efficace est découvert d'ici là). L'étendue de l'aggravation va dépendre de votre âge; si vous avez déjà passé 50 ans et que vous avez une faiblesse légère, elle peut progresser seulement légèrement le reste de votre vie. Si vous n'avez pas de faiblesse à cet âge, mais que vous avez été diagnostiqué par test génétique

ou à cause d'une cataracte, vous pouvez ne jamais développer de faiblesse musculaire. Au contraire, si vous avez une faiblesse qui s'est manifestée tôt au cours de la vie adulte, elle va certainement s'aggraver et pourra devenir sévère après plusieurs années. Cependant si vous avez été diagnostiqué jeune à cause d'une myotonie, mais pas à cause d'une faiblesse, ou parce qu'un de vos proches est atteint, il est moins certain que la faiblesse devienne aussi un problème.

Les jeunes enfants atteints de la maladie vont s'améliorer pendant une période (voir Chapitre 5). A la question de savoir si la détérioration va être rapide certains pourraient répondre catégoriquement non. La dystrophie myotonique ne change jamais subitement (comme par exemple la sclérose en plaques), et, généralement, elle ne change pas de vitesse dans sa progression. La meilleure indication est donc de savoir comment la maladie a évolué les dernières 3, 5 ou 10 ans; ceci peut aider à se projeter dans l'avenir, au moins approximativement. Certaines personnes vont changer très peu pendant une période de 5 à 10 ans, d'autres plus, mais les changements s'effectuent sur des années non des mois. Beaucoup de patients vont certainement survivre à leurs médecins.

La plupart des malades ne vont pas avoir besoin de fauteuil roulant, au moins à la maison. Ceci parce que les grands muscles nécessaires au maintien et à la marche ne sont généralement que modérément atteints, sauf dans la forme de «type 2». Il est important de noter ici que la dystrophie myotonique est très différente pour cela de la myopathie de Duchenne et des autres maladies musculaires similaires. D'un autre côté, la faiblesse d'autres muscles peut être un sérieux problème à un moment où la mobilité est toujours correcte.

Il est très difficile de prédire la sévérité à partir de ce qui est observé chez un parent, nous savons que cela est dû au fait que la modification génétique est elle-même variable dans une même famille, pouvant être minime à sévère.

Est-ce que la dystrophie myotonique diminue l'espérance de vie ? La réponse simple est que c'est possible mais pas obligatoire et que beaucoup de complications fatales peuvent être évitées. La plupart des malades atteints de dystrophie myotonique ne meurent pas de leurs symptômes musculaires mais à cause de problèmes plus généraux décrits dans le chapitre suivant, comme les problèmes cardiaques, pulmonaires ou les complications opératoires. Le chapitre 10 renseigne comment les éviter et il est essentiel pour vous de savoir que les causes précoces de mortalité dans la dystrophie myotonique peuvent être prévenues.

Si l'âge d'apparition de la maladie est tardif, alors la durée de vie sera certainement inchangée. C'est seulement dans la forme sévère congénitale que la mortalité est importante dans les premiers mois de la vie. La conclusion est que si vous êtes un malade récemment

diagnostiqué, vous devriez avoir de nombreuses années devant vous d'une vie active et productive surtout si vous apprenez à connaître votre maladie, à vous ménager, à éviter les problèmes et à respecter un bon suivi médical. Une vision positive de la vie vous aidera certainement dans ce sens.

Tableau clinique dans la famille

C'est tout naturel de penser que si quelqu'un de votre famille a une forme sévère - ou modérée - de la dystrophie myotonique, vous aurez une forme équivalente. Mais ceci est souvent loin d'être le cas; l'une des principales caractéristiques de cette maladie est sa grande variabilité au sein d'une même famille. J'expliquerai quelles en sont les raisons dans un autre chapitre. En général, la dystrophie myotonique montre plus de similarité entre frères et soeurs (fratrie) qu'entre les différentes générations, et le contraste est frappant entre les enfants atteints de la forme congénitale (voir chapitre 5) et leurs mères souvent peu atteintes. Toutes les notions de risques génétiques seront traitées dans le chapitre 7.

Qu'est ce qui peut rendre les choses meilleures - ou pires ?

A l'heure actuelle, il n'y a pas de traitement qui puisse diminuer la progression de la maladie, mais un certain nombre d'essais cliniques sont en cours ou en préparation; Il n'y a pas non plus d'évidence claire sur les effets de régimes ou d'exercices physiques (voir chapitre 10). D'un autre côté, un certain nombre de facteurs peuvent aggraver votre maladie, il est important de les connaître.

En haut de la liste se trouvent les blessures, surtout si elles impliquent une jambe dans le plâtre ou bien une immobilisation au lit pendant quelques semaines. Il est impressionnant de voir combien un muscle peut s'affaiblir et s'atrophier seulement à la suite d'une brève période d'inactivité. Vous devez donc faire très attention afin d'éviter toutes blessures, surtout les chutes et, si elles arrivent, essayez d'être le plus mobile possible.

Table 3.1 Facteurs qui peuvent aggraver la dystrophie myotonique

◆ Les blessures
◆ L'immobilité
◆ Les opérations et anesthésies non planifiées
◆ Le surpoids
◆ L'ignorance (consciente ou non) des complications connues
◆ Etre traité pour un mauvais diagnostic

Evidemment, certaines blessures sont complètement incontrôlables et il n'y a pas lieu de vous isoler de toutes causes possibles, mais de nombreux accidents sont réellement évitables lorsqu'on y prête plus d'attention.

Regardez dans votre maison:

- ◆ Vos escaliers sont ils sécurisés ?
- ◆ Avez-vous des rampes, des poignées ou d'autres systèmes d'aide installés (chapitre 10) ?

Peut-être avez vous refusé de faire les choses nécessaires ? Peut-être ne voulez vous pas admettre que vous avez un problème, (trop fier ou têtu sont des termes que j'ai souvent entendus utiliser par les proches!)

La maladie au travail ou au volant sont aussi des aspects sur lesquels vous devez réfléchir, et vous aurez peut-être besoin d'aide pour changer certaines choses, mais le message important est: *éviter à tout prix d'être blessé.*

L'immobilité à la suite d'une infection ou de blessures peut aggraver la dystrophie myotonique. Dans cette situation, le corps souvent casse et utilise ses propres protéines et ceci inclus les muscles.

Le poids est important et un problème difficile; être en surpoids n'affecte probablement pas la progression de la maladie (bien qu'il puisse prédisposer aux blessures), mais il rend certainement la faiblesse plus visible - vous sollicitez des muscles déjà faibles à supporter une charge supplémentaire, ce qui n'est pas anodin.

La grossesse n'est probablement pas un facteur aggravant, sauf en cas de complication qui entraînerait une immobilité. Cela peut certainement rendre une personne beaucoup plus fatiguée, de même que le fait d'avoir à s'occuper de jeunes enfants.

L'exercice est supposé ne pas être un facteur aggravant sauf s'il entraîne probablement plus de blessures - et de toute façon il n'est pas possible d'améliorer la progression naturelle de la faiblesse.

Dans l'ensemble, il y a peu de «faites» ou «ne faites pas» qu'une personne avec la dystrophie myotonique doit suivre sauf pour ce qui fait appel au sens commun, comme mentionné ci-dessus. Malgré tout, j'ai vu beaucoup de patients ignorer ces conseils et en subir les conséquences et je ne regrette pas de souligner ici ces points qui peuvent paraître évidents.

4

Pas seulement une maladie musculaire



Points clés

La dystrophie myotonique peut aussi poser des problèmes dans d'autres parties du corps tels que:

- ◆ Le cœur
- ◆ Les poumons
- ◆ Les mâchoires et la langue (entraînant des troubles de déglutition)
- ◆ L'abdomen (surtout les intestins)
- ◆ Les yeux
- ◆ Le cerveau (causant souvent une impression de somnolence)
- ◆ Les taux d'hormones dans le corps

Les nombreux effets de la dystrophie myotonique

Si vous avez été récemment diagnostiqué avec la dystrophie myotonique, il est déjà difficile d'admettre être atteint d'une maladie musculaire qui peut causer de sérieux problèmes dans les années à venir. S'entendre dire que vous pouvez aussi développer des symptômes cardiaques ou autres est un choc supplémentaire pour les malades, surtout si cette liste semble longue et grave. Je vais essayer, dans ce chapitre, d'aborder ces aspects de façon positive et surtout de montrer que le fait d'admettre ces effets possibles est très utile afin d'éviter de sérieux problèmes de santé, et que c'est l'élément principal pour qu'une personne organise positivement le contrôle de sa propre santé. Avant cela, les patients et les médecins ensemble doivent accepter que la dystrophie myotonique n'est pas seulement une maladie des muscles.

Dans le Tableau 4, j'ai listé certains des problèmes principaux qui peuvent être associés à la dystrophie myotonique. Cette liste peut paraître, de façon alarmante, très longue mais je dois signaler que la plupart des patients ne présentent que certains d'entre eux, d'autres n'en auront aucun et que, et c'est le plus important, certains de ces problèmes peuvent être évités, prévenus ou traités de façon appropriée, *s'ils sont reconnus*. Comme déjà mentionnés auparavant, certains de ces problèmes peuvent être liés à la faiblesse musculaire; d'autres sont le résultat de processus différents. Les enfants avec dystrophie myotonique

montrent des caractéristiques un peu différentes qui seront décrites dans le Chapitre 5. Ces problèmes non musculaires, pour la plupart, ne sont observés que rarement dans la dystrophie myotonique de type 2 (voir Chapitre 6). Bien sûr, les malades atteints de la dystrophie myotonique peuvent développer des maladies complètement différentes, il faut donc faire très attention avant de relier un symptôme particulier à la dystrophie myotonique ou non.

Table 4.1 Dystrophie myotonique : les problèmes de santé généraux

Coeur	Anomalie du rythme
Poitrine	Infections fréquentes
Déglutition	Blocage - Fausses routes
Troubles intestinaux	Constipation, Diarrhée
Douleur	Souvent associée aux troubles intestinaux
Faible vue	Peut être due à une cataracte
Somnolence	Surtout la journée

Le coeur

A partir du moment où le coeur est aussi un muscle, ce n'est pas surprenant qu'il soit atteint dans la dystrophie myotonique, mais il faut souligner que par certains côtés, il ne l'est pas. Par exemple, le risque de maladie coronarienne (la cause principale de décès dans de nombreuses populations), l'hypertension ou la crise cardiaque ne sont pas augmentés. En fait, la pression sanguine est souvent basse dans la dystrophie myotonique; ceci est sans conséquences sauf si les médecins essaient de la corriger (par exemple après opération). Il est important de noter votre faible tension de façon à pouvoir informer vos médecins, si nécessaire. Le problème majeur qui peut survenir dans la dystrophie myotonique vient des troubles de conduction du battement cardiaque. Cela provient de petites régions du muscle cardiaque (les tissus conducteurs) qui sont atteintes même lorsque le reste du coeur est normal. Cela peut entraîner un battement du coeur trop rapide, trop lent ou irrégulier. Chacune de ces anomalies peut affecter la fonction cardiaque et provoquer essoufflement, malaise, perte de connaissance ou palpitations. Les douleurs dans la poitrine sont plus rares.

Chacun de ces problèmes doit être considéré sérieusement et toujours suivi par électrocardiogramme (ECG, EKG) et, selon la situation, d'autres investigations cardiaques peuvent être nécessaires. Si un spécialiste du coeur (le cardiologue) ou un clinicien hospitalier (interne) est impliqué, il faut qu'il sache que vous avez une dystrophie myotonique (il peut ne pas être familier avec cette maladie, c'est pourquoi il faut lui donner les informations pertinentes). Si vous êtes suivi par un neurologue, il est important qu'il n'oublie pas le coeur (qui ne rentre pas dans sa spécialité).

La plupart des troubles de conduction cardiaque peuvent être traités de façon satisfaisante

(voir Chapitre 10), mais il est toujours préférable de les prévenir. Heureusement, l'ECG est un moyen simple de détecter de possibles problèmes, surtout s'il y a un faible ralentissement de la conduction. Pour cette raison, il devrait être effectué sur chaque patient au moment du diagnostic puis régulièrement tous les ans. Un ECG réduit les risques (mais ne les exclut pas totalement) de problèmes de conduction majeurs à venir et il peut être comparé d'année en année. Il est important de noter que ces anomalies cardiaques peuvent survenir même chez des patients chez qui les problèmes musculaires sont faibles.

Poitrine et poumons

Bien que les poumons ne soient pas directement atteints dans la dystrophie myotonique, les muscles respiratoires (diaphragme et muscles intercostaux) le sont. Cela entraîne des problèmes de plusieurs façons. Premièrement, des muscles respiratoires faibles peuvent rendre difficile l'action de tousser et de nettoyer les sécrétions de la poitrine, ce qui peut entraîner des infections respiratoires à répétition. C'est un problème généralement rencontré chez les malades les plus atteints mais qui peut être encore aggravé si les troubles de déglutition entraînent des fausses routes de la nourriture dans les poumons. Si vous avez à la fois une dystrophie myotonique et une infection respiratoire, la fonction respiratoire et la déglutition doivent être toutes deux examinées; des examens spécifiques peuvent être alors nécessaires.

Le deuxième problème qui peut résulter d'une faiblesse des muscles respiratoires est une diminution du taux d'oxygène dans le sang, surtout la nuit, ce qui peut provoquer engourdissement et migraine; encore une fois ces aspects doivent être considérés avec attention. Comme pour l'ECG, des tests respiratoires simples réalisés régulièrement peuvent indiquer si des problèmes sont susceptibles d'arriver alors que des tests normaux vont les rendre plus improbables.

Problèmes de déglutition

De nombreux malades atteints de dystrophie myotonique ont remarqué que leurs mâchoires et leur langue peuvent être parfois raides, entraînant une difficulté pour mâcher et pour avaler; les mâchoires peuvent se déboîter, mais retournent généralement à leur place. Cette difficulté à mâcher est probablement due à la myotonie dans les muscles mais ceci est moins grave que ce qui peut arriver lorsqu'on avale involontairement un aliment et qu'il quitte la bouche pour descendre dans l'oesophage avant d'atteindre l'estomac.

Ici, les muscles «involontaires» ou muscles «lisses» sont impliqués dans le processus et s'ils sont atteints, comme parfois dans la dystrophie myotonique, la nourriture ou la boisson peut être alors coincés ou bien prendre le mauvais chemin vers les poumons plutôt que vers l'estomac. Ceci peut entraîner des infections pulmonaires (voir ci-dessus) mais aussi peut faire tousser ou cracher une personne lorsqu'elle mange ou boit. Si ces problèmes de

déglutition sont importants, ils doivent être examinés par radiographie, et de précieux conseils peuvent être obtenus de spécialistes de la parole et de la déglutition. Les approches de prise en charge sont expliquées dans le Chapitre 10, mais comme pour le coeur, il est important que les patients et les médecins reconnaissent que ces problèmes font partie de la dystrophie myotonique.

Douleur abdominale et problèmes intestinaux

Ils sont très fréquents dans la dystrophie myotonique et peuvent être extrêmement gênants pour les malades, bien qu'ils soient rarement dangereux. Le réel danger est qu'ils soient mal interprétés par les médecins ou les chirurgiens qui peuvent ne pas réaliser qu'ils sont liés à la dystrophie myotonique - ou bien qui peuvent ne pas reconnaître que le patient ait cette maladie. Généralement, ces problèmes ne nécessitent pas d'opération qui pourrait être dangereuse et inutile.

Ceci est un excellent exemple pour montrer combien il est important, pour tous les malades atteints de dystrophie myotonique, de bien connaître les conséquences générales de leur maladie et d'être prêts à informer leurs médecins quand c'est nécessaire. La douleur abdominale dans la dystrophie myotonique est souvent accompagnée de colique, elle est centrale mais variable dans sa localisation. Elle est probablement due à une mauvaise coordination de la contraction des muscles de la paroi intestinale et est similaire à la maladie connue sous le nom de «intestin ou colon irritable». Ces douleurs peuvent passer avec les médicaments relaxant les muscles intestinaux (voir chapitre 10), mais peuvent être sévères chez certaines personnes. Les antidouleurs puissants doivent être évités car ils peuvent être addictifs. Un régime sain, riche en fibre, est aussi une mesure à prendre. La douleur peut être parfois confondue avec une appendicite, une occlusion intestinale, ou une inflammation de la vésicule biliaire pouvant conduire à une intervention chirurgicale. Bien sûr, les patients avec dystrophie myotonique ne sont pas immunisés contre ces problèmes sérieux, mais vous ne devez pas laisser un chirurgien vous opérer sans savoir que vous avez la dystrophie myotonique et les problèmes intestinaux qui vont avec; il est toujours mieux d'éviter autant que possible une opération, surtout si elle est programmée en urgence.

Des épisodes de diarrhée et de constipation peuvent aussi être problématiques, surtout la constipation chez les jeunes enfants. Ces symptômes doivent être examinés afin d'exclure tout autre maladie du système digestif, comme le cancer des intestins, mais encore une fois, les médecins impliqués doivent tout d'abord être avertis du diagnostic de la dystrophie myotonique.

Problèmes oculaires

Les paupières tombantes ont déjà été mentionnées, mais sont rarement un problème sévère. Des opérations peuvent être réalisées mais ne donnent pas toujours de résultats durables.

Un problème plus important est la cataracte, qui peut survenir relativement tôt. L'apparence de la cataracte précoce dans la dystrophie myotonique est caractéristique et les médecins spécialistes des yeux (ophtalmologues) peuvent être les premiers à établir le diagnostic. Heureusement, les résultats de l'opération de la cataracte sont excellents et cette opération est pratiquement sans risque puisqu'elle est réalisée sous anesthésie locale. Depuis de nombreuses années, il est connu que de nombreux patients atteints de dystrophie myotonique n'auront comme symptôme qu'une cataracte et peu ou pas de symptômes musculaires. Ceci est particulièrement le cas pour les personnes qui ont un développement très tardif de la maladie et qui ne savaient pas qu'ils avaient la maladie jusqu'à ce qu'un des membres de leurs familles soit diagnostiqué à cause de symptômes musculaires. Ceci est resté longtemps un mystère, jusqu'à ce qu'on puisse l'expliquer en fonction de la variabilité de la modification génétique responsable de la maladie (voir Chapitre 8).

Bien que la cataracte soit le problème principale des yeux dans la dystrophie myotonique, d'autres symptômes peuvent apparaître - le plus fréquent étant une humidification excessive et une irritation des yeux - il est donc raisonnable de faire un examen approfondi des yeux au moment du diagnostic et de le répéter régulièrement surtout s'il y a des signes de cataracte. Autrefois, un examen des yeux était utilisé pour détecter les membres d'une famille susceptibles de développer la maladie; ce test n'était pas toujours précis et est remplacé de nos jours par le test génétique.

Somnolence et symptômes liés

Les malades atteints de la dystrophie myotonique se plaignent souvent de somnolence - elle est aussi souvent observée par leurs familles. Beaucoup de malades tombent littéralement de sommeil à la moindre occasion, même s'ils dorment bien la nuit ou s'ils ne sont pas particulièrement actifs pendant la journée. Bien que de nombreux médicaments aient été testés, ils ne sont pas toujours très utiles et beaucoup de personnes seront soulagées de savoir que cela fait partie de leur maladie. Récemment, le médicament modafinil® s'est avéré efficace pour de nombreux patients mais pas pour tous. Un essai clinique pour ce médicament est nécessaire (voir Chapitre 10). Il est toujours important d'exclure les défauts respiratoires comme une cause de la somnolence, ils le sont rarement sauf chez les personnes les plus atteintes.

Les problèmes de somnolence proviennent probablement du cerveau, plutôt que des muscles, et d'autres malades peuvent montrer d'autres symptômes, comme un manque d'énergie ou un manque de motivation, dont l'origine est cérébrale. Ces problèmes sont plus fréquents lorsque la maladie touche les enfants mais peuvent arriver à tout âge. Ceci peut être un problème aussi pour les parents et les accompagnants et interfère souvent dans la vie de tous les jours de façon plus importante que les symptômes musculaires. Il faut cependant souligner que de nombreuses personnes atteintes de la dystrophie myotonique

ne rencontrent pas ces difficultés, peuvent réussir parfaitement leur vie professionnelle et assumer diverses responsabilités souvent élevées.

Problèmes hormonaux

Ceux-ci peuvent arriver aussi bien chez les hommes que chez les femmes et sont certainement sous-estimés. Le diabète (très commun dans la population générale) a une fréquence probablement un peu plus élevée mais est souvent peu sévère. La plupart des patients montrent plutôt une tendance au diabète lors des examens mais ne vont pas le développer. Une fertilité réduite peut être observée chez les hommes et provient d'une atrophie des testicules. L'impuissance et autres problèmes sexuels chez les hommes sont certainement sous-estimés à cause de l'embarras causé par le sujet. Comme pour le diabète, il est difficile de connaître leurs fréquences par rapport à la population générale. La fertilité est moins réduite chez les femmes, mais plusieurs difficultés peuvent être rencontrées au cours de la grossesse, elles sont décrites dans le Chapitre 7. Divers problèmes gynécologiques de la menstruation ou autres sont aussi peut-être plus fréquents. Des examens approfondis ou des analyses hormonales ne sont peut-être pas nécessaires pour tous les patients mais le sont pour ceux qui ont des symptômes suggestifs ou lorsque les tests simples (comme pour le diabète) montrent qu'une analyse plus détaillée est requise.

Je n'ai pas tenté de couvrir tous les problèmes rares qui peuvent être occasionnellement rencontrés dans la dystrophie myotonique et qui ne sont pas liés aux défauts musculaires. Peut-être la meilleure des choses à faire, lorsque vous avez un nouveau problème, est de demander à votre médecin de réfléchir si ce problème pourrait être lié à la maladie, surtout avant d'être adressé à un chirurgien. Si vous avez besoin de consulter un spécialiste, assurez-vous qu'il n'oublie pas «le reste» de votre maladie.

N'oubliez pas - il est important d'être informé pour être votre meilleur avocat. Les spécialistes sont des experts dans un domaine précis et peuvent ne pas savoir beaucoup de choses en dehors.

Dans la mesure du possible, vous devriez être suivi par quelqu'un qui connaît la maladie dans son ensemble et qui peut coordonner les activités des différents spécialistes. Un médecin de famille bien informé est probablement le mieux placé pour cela, ou le pédiatre pour les enfants. Le mieux est une clinique spécialisée pour la dystrophie myotonique ou autres maladies similaires mais il en existe très peu. Ce thème est abordé Chapitre 10.

En attendant, la conclusion est que vous devez connaître le mieux possible votre maladie

et les problèmes possibles qui en découlent. Après avoir lu ce livre, et n'ayant pas d'autre choix que de vivre avec, vous en saurez certainement plus dessus que la plupart des médecins. Eviter les problèmes généraux de santé, à part les problèmes musculaires, est pour une grande part entre vos mains.

5

Les enfants atteints de dystrophie myotonique



Points clés

- ◆ Les premiers signes de la dystrophie myotonique congénitale chez l'enfant peuvent être des problèmes respiratoires ou d'alimentation. Ils sont dus à une faiblesse des muscles respiratoires.
- ◆ Ceci est difficile pour les parents qui connaissent peu de choses (voire rien) sur la maladie, mais essayez d'avoir autant d'information que possible, cela aidera lorsqu'il faudra prendre des décisions sur le suivi médical de votre enfant.
- ◆ Les problèmes chez l'enfant sont inconnus dans le cas de la dystrophie myotonique de type 2.

Jusqu'à présent dans ce livre, la dystrophie myotonique a été considérée comme maladie de l'adulte, et c'est comme cela qu'elle était perçue par la plupart des médecins et par les malades jusqu'à récemment. Certaines caractéristiques mineures peuvent être observées chez certains enfants plus grands, lorsqu'on les cherche, mais elles ne seront problématiques qu'une fois l'enfant devenu adulte. La plupart des adultes atteints de dystrophie myotonique étaient des enfants en bonne santé. Il faut souligner ici que les anomalies chez l'enfant sont pour le moment inconnues dans la forme plus rare de «type 2».

Cependant, il existe un nombre important de malades, complètement différents, chez qui la dystrophie myotonique peut engendrer de graves problèmes chez les nouveaux-nés ou les jeunes enfants. Grands nombres de ces problèmes sont assez différents de ceux observés chez l'adulte et ils méritent un chapitre séparé. Je l'ai écrit du point de vue des parents de ces enfants, surtout de la mère, au contraire du reste du livre dans lequel «vous» signifie vous, le patient.

Commençons là où la plupart des parents commencent. Vous ne connaissez rien à la dystrophie myotonique, il n'y a aucune maladie musculaire connue dans votre famille, mais votre enfant a de sérieux problèmes de respiration et d'alimentation et est sans doute en soins intensifs avec une assistance respiratoire. Les médecins ont peut-être hésité sur la cause de ces troubles mais ont maintenant établi le diagnostic de dystrophie myotonique. Pour rendre les choses encore plus difficiles, vous, la mère, avez été aussi diagnostiquée

avec une forme légère de la maladie alors que vous pensiez être en bonne santé. Maintenant, il se trouve que vous avez transmis une forme plus sévère de la maladie à votre enfant. Toute personne qui s'est trouvée dans cette situation va inévitablement ressentir que sa vie part en morceau, et un mélange de chagrin, de culpabilité et de colère vont faire que vous allez retenir très peu d'informations de ce qui va vous être dit initialement. La lecture de ce chapitre ne va pas vous aider beaucoup au départ. Mais avec le temps, ces émotions vont commencer à changer et vous allez ressentir le besoin d'en savoir plus sur ce fléau qui a frappé votre famille, et de pouvoir faire quelque chose si possible. C'est alors le moment pour vous d'avoir des informations précises et exactes sur la dystrophie myotonique et sur ses effets chez l'enfant et sur vous-même.

A présent, vous avez sans doute lu des choses sur la dystrophie myotonique, mais cela ne vous a peut-être pas appris grand chose sur les enfants qui sont atteints. Les problèmes de votre bébé vont sembler différents; vous allez avoir des questions différentes qui auront des réponses différentes. Commençons par le nom - *dystrophie myotonique congénitale (ou néonatale)*. «Congénitale» veut dire simplement présente à la naissance, et c'est la caractéristique principale de la dystrophie myotonique congénitale bien que, chez certains enfants, les signes à la naissance soient légers et non détectés. En fait, la maladie peut avoir commencé *avant* la naissance et a pu engendrer des problèmes pendant la grossesse sur lesquels je vais revenir.

Quels sont les principaux problèmes rencontrés par un bébé atteint de la dystrophie myotonique congénitale? J'en ai fait la liste dans le Tableau 5.1, mais ils ont tous un facteur sous-jacent: les muscles sont profondément faibles et sous-développés. Les problèmes respiratoires sont les premiers symptômes dangereux qui vont nécessiter le transfert du bébé dans le service de soins intensifs. Dans le passé, beaucoup de bébés mourraient à ce stade, en partie parce que les soins de réanimation étaient moins développés mais aussi parce que la dystrophie myotonique congénitale n'était pas reconnue, et qu'à l'époque beaucoup d'enfants mourraient après la naissance de toute façon. La principale cause des problèmes respiratoires vient du fait que les muscles respiratoires sont très faibles et mal développés; normalement les bébés sains «respirent» déjà dans le ventre de la mère ce qui aide au développement des muscles et à la maturation des poumons. Les nouveaux-nés avec la dystrophie myotonique ont une faiblesse des muscles respiratoires et une difficulté à gonfler les poumons - la combinaison des deux peut entraîner le décès. La déglutition et l'alimentation sont les prochains obstacles que va rencontrer le nouveau-né; encore une fois, cela nécessite des muscles bien développés et bien coordonnés, et dans la dystrophie myotonique congénitale ce sont justement ceux qui sont le plus affectés (face, mâchoire et palais). Comme chez l'adulte, la nourriture peut pénétrer dans les poumons et causer des problèmes pulmonaires même chez l'enfant qui initialement pouvait respirer normalement.

Table 5.1 La dystrophie myotonique congénitale - les principaux problèmes du nouveau-né

Problème	Origine
Respiration anormale	Muscles respiratoires mal développés
Difficulté pour se nourrir et téter	Faiblesse des muscles de la face et de la déglutition
Diminution du tonus, mouvements spontanés réduits	Muscles généralement faibles et immatures
Peu ou pas de mouvements faciaux	Muscles de la face particulièrement faibles
Pieds-bots ("talipes")	Déséquilibre musculaire dans l'utérus

Des biberons spéciaux peuvent aider les nouveaux-nés prématurés. Beaucoup de bébés avec la maladie bougent très peu et lorsqu'ils sont portés paraissent tout mous (le terme médical est hypotonique). Vous avez peut-être aussi noté, en tant que mère, que votre bébé bougeait aussi très peu dans votre ventre. Ce manque général de mouvements reflète le fait que la plupart des muscles sont faibles et peu développés: sous microscope, ils apparaissent comme s'ils avaient arrêté de se développer tôt au cours de la vie foetale.

Ce faible développement général des muscles peut avoir un certain nombre de conséquences qui, à première vue, pourraient paraître sans lien avec la maladie. Par exemple, les pieds peuvent être tordus et fixes, ce que l'on appelle «talipes» ou pieds-bots. Parfois, d'autres articulations peuvent aussi être atteintes. Ceci reflète le fait que le bébé n'a pas bougé normalement dans le ventre de sa mère; le déséquilibre de certains groupes musculaires entraîne une position fixe. J'ai déjà mentionné que certaines mères avaient déjà noté des problèmes en fin de grossesse, comme le manque de mouvement. L'échographie permet maintenant de détecter les positions anormales des membres. Un autre problème pendant la grossesse est parfois un excès du fluide amniotique dans le ventre (terme médical - hydramnios ou polyhydramnios). Cet excès est sans doute produit parce que le bébé n'avale pas correctement le liquide qui l'entoure.

FAQ

Jusqu'où doit-on aller et pendant combien de temps doit-on continuer l'assistance respiratoire ?

Les parents et les médecins ont à faire face à cette question rapidement. Il n'y a pas de réponse facile, mais je pense personnellement que tous les parents qui se trouvent dans cette situation doivent être impliqués dans la prise de décision avec les médecins. Quelque soit la décision, elle va dépendre d'une part de la sévérité de la maladie chez l'enfant à ce moment là et d'autre part aux choix personnel, éthique et religieux de vous, les parents.

J'ai décrit ici un tableau sévère de la dystrophie myotonique congénitale - et c'est en effet une maladie sévère pour les bébés qui développent la combinaison des problèmes que j'ai mentionnés - et vous en avez peut être déjà fait l'expérience. Malgré tous les efforts et tous les progrès des centres de réanimation néonatale, beaucoup de nouveaux-nés périssent encore, et pour ceux qui survivent la situation est loin d'être bonne. En général, plus les problèmes initiaux sont sévères et plus le bébé nécessite une assistance respiratoire, alors plus les chances de survie sont faibles.

Un autre facteur important est la connaissance de la progression probable de la maladie, aussi bien à long terme que dans l'immédiat. Il est difficile pour les parents qui connaissent peu ou pas du tout la maladie et qui sont inévitablement en détresse quand tout cela arrive, de prendre une décision éclairée qui peut avoir de profondes conséquences à long terme. Malgré tout, quelque soit votre décision elle doit être acceptée et soutenue par tous les professionnels impliqués.

Le diagnostic de la dystrophie myotonique congénitale

Comment pouvez-vous être sûr que votre enfant est atteint de la dystrophie myotonique congénitale et non pas d'une des nombreuses maladies du muscle ou du système nerveux qui peuvent toucher les enfants à la naissance ? La réponse est qu'il peut être difficile de trancher, ce qui explique que parfois le diagnostic est retardé. Heureusement, ceci s'améliore d'une part parce que les pédiatres qui voient les nouveaux-nés connaissent mieux la maladie et d'autre part parce qu'un test génétique sur le sang va permettre de détecter non seulement l'anomalie génétique responsable mais aussi si elle est importante comme c'est le cas dans la forme sévère. La troisième raison, plus inquiétante, est que l'on va retrouver chez vous, la maman, des signes mineurs de la maladie dont vous n'aviez peut-être pas conscience. L'histoire familiale, avec la dystrophie myotonique déjà présente dans une branche de la famille, peut aussi donner la clé. Cependant, la détection d'une légère myotonie et peut-être d'une faiblesse musculaire légère chez vous-même, en même temps que les problèmes de votre bébé, vont conduire au test génétique qui va confirmer que la dystrophie myotonique en est bien la cause. Ces aspects familiaux seront couverts dans le Chapitre 7.

Les quelques années suivantes

Si votre bébé a survécu aux sérieux problèmes des premières semaines de vie après la naissance, ou si la maladie n'a pas été trop sévère à ce stade, que pouvez-vous attendre pour votre enfant dans les années qui suivent ? Premièrement, et c'est très important, il est très peu probable que votre enfant décède pendant cette période, sauf s'il reste des séquelles très importantes d'une période prolongée en soins intensifs. En fait, les choses vont plutôt s'améliorer en terme de capacités respiratoires et d'alimentation, même s'il reste certains problèmes. Les étapes normales, comme s'asseoir ou marcher, vont certainement être retardées mais elles vont être atteintes. Les problèmes de pieds-bots peuvent nécessiter des soins ou une opération, mais

votre enfant va pouvoir marcher sans aide. C'est assez différent de ce que l'on observe pour d'autres maladies musculaires de l'enfant, et il est donc important que vous, et les professionnels impliqués, en ayez conscience. Une approche active va être nécessaire et il ne faut pas que vous soyez bloqué parce qu'on vous aura dit que votre enfant ne marchera jamais, il ou elle marchera même si cela prend plus de temps.

La souplesse anormale (hypotonie) du nouveau-né va petit à petit disparaître et une raideur (myotonie) va apparaître à la place, bien qu'elle soit rarement importante. Si un bébé ou un enfant a une myotonie très marquée, il est peu probable qu'elle soit due à une dystrophie myotonique mais plutôt à une autre maladie myotonique ; le diagnostic doit alors être remis en cause. Un certain nombre de problèmes physiques ont tout de même des risques de persister et de devenir plus marqués. Parfois, le diagnostic est seulement reconnu à ce stade. La faiblesse des muscles de la face et des mâchoires peut être très visible; cela peut rendre la parole imprécise et le manque d'expression peut être interprété à tort comme manque de compréhension.

Un point important a récemment émergé: celui du développement intellectuel qui est certainement autant, voire plus préoccupant, pour les parents que les problèmes physiques. Malheureusement, contrairement à la forme adulte de la maladie, la plupart des enfants atteints de la dystrophie myotonie congénitale vont, en effet, avoir des troubles intellectuels importants. Ceux-ci semblent présents dès la naissance, voire avant, et sont souvent accompagnés d'anomalies visibles en imagerie cérébrale. En général, ces anomalies ne progressent pas et sont très variables d'un enfant à l'autre. Elles ne sont pas uniquement le résultat des problèmes respiratoires à la naissance et elles sont souvent difficiles à mesurer à cause des problèmes musculaires d'élocutions et d'inexpressivité du visage. Ce sont en général des problèmes importants que l'on commence à prendre en considération, surtout en ce qui concerne l'éducation et la vie à venir.

De façon compréhensible, de nombreux parents refusent d'accepter que leur enfant doive faire face à ce fardeau supplémentaire, en plus des problèmes physiques. Il faut pourtant l'accepter, au moins en tant que possibilité, et s'assurer que des bilans physiques et psychologiques soient réalisés suffisamment tôt pour déterminer rapidement la part des problèmes physiques et mentaux dans le retard de développement de l'enfant.

L'adolescence et au delà

Notre connaissance à long terme des enfants nés avec la dystrophie myotonie congénitale est limitée par le fait qu'elle était jusqu'à présent méconnue. La plupart de ceux qui sont nés il y a 30 ans aurait de nos jours survécu jusqu'à l'âge adulte. Donc ce que nous connaissons aujourd'hui doit être vu comme provisoire.

Encore une fois, peu vont décéder dans l'enfance, adolescence ou dans la vie de jeune adulte. Donc, en tant que parents, vous devez vous préparer pour du long terme. Comme dans les autres familles non malades, vous mourrez probablement avant votre enfant. En terme de santé physique, les symptômes caractéristiques de la forme adulte de la dystrophie myotonique vont se développer tard pendant l'enfance pour être plus prononcés chez l'adolescent. Une fois adultes, ils auront une maladie musculaire plus sévère que la moyenne, mais elle ne paraît pas se détériorer plus rapidement que lorsque la maladie débute chez l'adulte. Il est important que les contacts médicaux ne soient pas rompus lorsque l'enfant quitte pour une question d'âge les soins pédiatriques; c'est ici qu'un centre spécialisé dans les maladies musculaires doit prendre le relais pour assurer une continuité dans le suivi médical.

Les problèmes généraux de santé impliquant la déglutition et les intestins peuvent être très inconfortables, comme la constipation, et peuvent entraîner une accumulation des matières fécales. De plus, il est important de noter que les muscles anaux peuvent être très lâches entraînant une incontinence. Ce relâchement des muscles anaux peut parfois être interprété à tort par les médecins comme marque d'abus sexuel. J'ai pu voir dans une famille que cela avait causé une grande détresse et les médecins doivent savoir qu'il y a un lien direct entre les problèmes de constipation et la détérioration des muscles de l'intestin dans la région anale comme ailleurs.

Un électrocardiogramme (ECG) doit être réalisé de façon régulière et ceci est très important pour suivre les troubles de conduction, comme chez l'adulte. Les parents ont plus de difficultés à faire face aux conséquences du déficit mental. Une étude réalisée par mes collègues et moi-même a montré que très peu de patients atteints de la dystrophie myotonique congénitale étaient capables d'atteindre une vie indépendante et d'assumer un métier sans aide. Ceci est probablement le résultat d'handicaps combinés physiques et mentaux et cela impose une prise en charge à long terme pour les familles. Cela implique qu'une réflexion et une planification soient réalisées avec l'aide des autorités locales, des écoles et autres établissements afin d'assurer un suivi à long terme, le mieux possible.

Enfin, qu'en est-il du reste de votre famille ? Vous, en temps que mère, avez aussi très certainement la maladie. Quand votre enfant est né, c'était peut-être insignifiant, mais il est tout de même important que vous preniez des précautions lors d'opération et pour les autres aspects décrits dans d'autres parties de ce livre. Lorsque votre enfant aura 20 ans, vous aurez alors probablement des problèmes plus marqués et vous devrez vous assurer que vous êtes suivie régulièrement comme patiente et non pas uniquement comme mère. Évitez les tâches physiques comme porter des charges lourdes, et prenez aussi soin de vous plutôt que de laisser votre vie tourner uniquement autour de votre enfant malade. Après tout, on a encore plus besoin de vous et vous devez, pour vous-même et votre famille, rester

en forme le mieux possible.

Si vous avez des enfants, ils peuvent ou non être atteints, garçons comme filles. La question du risque génétique est abordée dans le Chapitre 7. Il est important que vous, en tant que malade et parent, soyez le mieux informé possible sur les risques possibles pour que d'autres membres de votre famille soient aussi atteints de la dystrophie myotonique.

Dystrophie myotonique apparaissant chez l'enfant

Elle représente un groupe intermédiaire entre la forme de la maladie apparaissant chez le nouveau-né (forme congénitale) et la forme adulte. Ces enfants n'ont pas les problèmes sévères rencontrés à la naissance dans la forme congénitale, et le père ou la mère peut être le parent atteint. Généralement, ce sont des problèmes de développement mental ou de comportement qui sont les plus proéminents; les symptômes musculaires peuvent ne pas être remarqués jusqu'à ce qu'il devienne évident que l'enfant a des difficultés physiques et intellectuelles. Les problèmes médicaux sévères sont peu nombreux, mais il faut souligner l'importance d'un suivi médical, comme un suivi cardiaque, et les précautions à prendre en cas d'opération.

6

Dystrophie myotonique de type 2



Points clés

- ◆ Le gène pour la dystrophie myotonique de type 2 a été découvert en 2000, et cette découverte a été très importante pour la compréhension de la dystrophie myotonique dans son ensemble.
- ◆ Cette maladie est souvent modérée et peu progressive.
- ◆ En particulier, elle est rarement observée chez les enfants et il n'y a pas de forme congénitale comme pour la dystrophie myotonique de type 1.

En 1993, un expert des maladies musculaires travaillant en Allemagne, le Dr Kenneth Ricker, identifia une nouvelle maladie parmi les nombreux patients qui lui étaient envoyés de toute l'Europe. Ils avaient une faiblesse et une perte musculaire, mais l'atteinte musculaire était différente de celle généralement observée pour la dystrophie myotonique, avec les grands muscles (proximaux) principalement affectés dans cette nouvelle maladie. Il a

appelé cette maladie la myopathie myotonique proximale (PROMM).

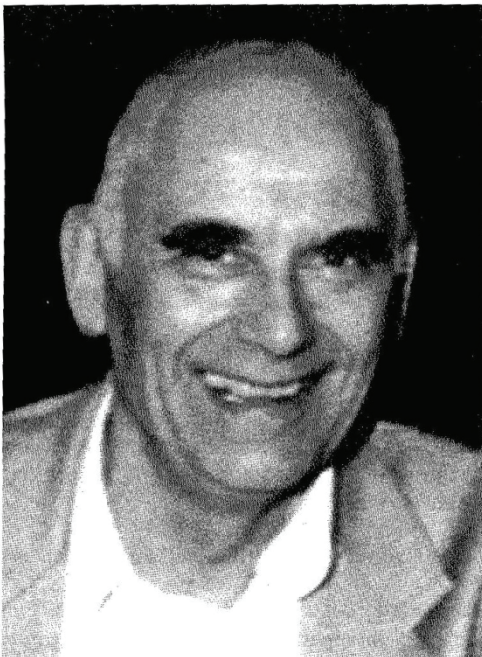


Figura 6.1 Kenneth Ricker

À peu près au même moment, un autre groupe de patients était identifié comme présentant les symptômes de la dystrophie myotonique mais sans le défaut génétique (mutation) identifié récemment sur le chromosome 19. En particulier, une grande famille du Minnesota rentrait dans cette catégorie et présentait aussi des caractéristiques inhabituelles de la dystrophie myotonique.

On réalisa rapidement que ces deux groupes étaient les mêmes et il fut décidé d'appeler cette maladie, la *dystrophie myotonique* de type 2, parfois abrégée *DM2*. Dès lors que le nombre de patients augmenta, les différences avec la forme classique de la dystrophie myotonique (et les similarités) sont devenues plus

claires, je les ai résumées dans le tableau 6.1. Les détails ne sont pas tous encore complètement définis, et ce tableau doit être pris seulement comme référence provisoire.

D'un point de vue pratique, la différence principale est que l'atteinte des muscles de la posture peut entraîner plus rapidement une réduction de la mobilité. D'un autre côté, la maladie est souvent modérée et progresse lentement. En particulier, elle atteint rarement les enfants et aucune forme congénitale n'a été retrouvée, comme c'est le cas pour la dystrophie myotonique de type 1.

Une autre différence importante est que les problèmes dus à d'autres systèmes comme le cerveau, les hormones ou le système digestif sont rares ou absents dans la dystrophie myotonique de type 2. La cataracte est fréquente, ainsi probablement que les problèmes cardiaques, bien que tout ceci ne soit pas encore très précis. Le mode de transmission (dominant) est le même pour les deux maladies, mais l'aggravation de la sévérité de la maladie sur plusieurs générations successives (anticipation) est faible, voire négligeable, dans la dystrophie myotonique de type 2.

Table 6.1 Dystrophie myotonique de type 2 (DM2; PROMM): différences et similarités avec le type 1 (DM1)

Différences
◆ Les grands muscles (e.g. les cuisses)- sont plus touchés que les petits muscles (e.g. muscles des mains)
◆ Souvent modérée et tardive
◆ Les problèmes “non-musculaires” sont rares ou absents (sauf pour la cataracte et le rythme cardiaque)
◆ très rare (et sans doute absente) chez l'enfant
◆ Gène impliqué différent (et différent test génétique)
◆ N'existe pas dans les familles atteintes du type 1
◆ Rare dans le monde (sauf en Allemagne)
Similarités
◆ Les deux montrent une myotonie (raideur musculaire), toutefois plus modérée dans le type 2
◆ Les anomalies musculaires observées par microscopie sont similaires
◆ Même mode de transmission (“dominant”) mais pas d'aggravation (“anticipation”) au cours des générations pour le type 2
◆ Mécanismes similaires du défaut génétique conduisant à la maladie musculaire

Qu'elle est la fréquence de la dystrophie myotonique de type 2? Il était, auparavant, difficile de répondre à cette question tant les symptômes paraissaient diffus et la myotonie discrète, conduisant pendant longtemps à de faux diagnostics. La situation est maintenant plus claire. Dans la plupart des pays, dont le Royaume-Unis et les USA, elle est très rare,

et représente probablement seulement 5%, voire même 1%, des malades atteints de dystrophie myotonique. En Allemagne, elle est cependant beaucoup plus fréquente, probablement aussi fréquente que le type 1, et la plupart des patients dans le monde semble descendre d'un nombre réduit d'ancêtres germaniques.

Le gène de la dystrophie myotonique de type 2 a été découvert en 2000 et cette découverte a été capitale pour la compréhension de la dystrophie myotonique dans son ensemble; ce gène est complètement différent de celui de la dystrophie myotonique de type 1, mais le défaut génétique est similaire (voir Chapitre 8). Il existe maintenant un test génétique spécifique qui permet de confirmer le diagnostic. Ce test devrait être réalisé systématiquement car il est souvent difficile d'établir un diagnostic certain autrement.

Comme la plupart des patients avec la dystrophie myotonique ont été diagnostiqués avant l'identification de la dystrophie myotonique de type 2 sans savoir qu'il y avait plusieurs types de la maladie, cela a conduit parfois à une certaine confusion et les questions les plus fréquentes sont listées ci-dessous.

FAQ

J'ai été diagnostiqué comme porteur de la dystrophie myotonique il y a 10 ans et personne ne m'a parlé du "type 1" ou du "type 2". Comment savoir de quel type je suis atteint?

Vous avez certainement le type 1, surtout si vous (ou un parent) avez eu un test génétique qui montre l'anomalie la plus commune.

Plusieurs membres de ma famille ont la dystrophie myotonique typique, dont un avec de sévères problèmes pendant l'enfance, mais mes symptômes sont beaucoup plus modérés avec cependant une faiblesse des grands muscles. Puis-je avoir "le type 2"?

C'est très peu probable; les deux types sont en général observés dans des familles différentes. Comme la forme de "type 1" est plus commune et très variable, vous avez sans doute cette forme; cependant, s'il y a un doute, le test génétique permettra d'en être certain.

J'ai la dystrophie myotonique de type 2; ma fille de 10 ans semble en

bonne santé mais elle a des problèmes de comportement et des difficultés à l'école. Est ce que cela peut être les premiers signes de la maladie et doit-elle avoir un test génétique?

Il n'y a probablement aucun rapport. Il serait cependant avisé de l'emmener voir un médecin mais tant qu'elle est en bonne santé, le test génétique doit être évité. Cela n'aidera pas à résoudre votre inquiétude, quelque soit le résultat et il est mieux d'attendre qu'elle soit plus âgée afin de décider elle même si elle veut savoir. **J'ai la dystrophie myotonique de "type 2", mais les médecins ne semblent pas sûrs des complications possibles et des examens que je dois faire.**

Vous ne devriez pas être surpris car la dystrophie myotonique de "type 2" est rare dans la plupart des pays et il y a encore certainement beaucoup de choses que nous ignorons sur cette maladie. Il est avisé d'avoir un suivi médical régulier et de prendre les précautions nécessaires pour les anesthésies et le suivi cardiaque, comme pour le "type 1", même si ces problèmes sont moins probables. Restez en contact avec votre groupe d'intérêt pour une mise à jour de ce qui est connu sur votre maladie.

D'après ce que j'ai écrit ci-dessus, vous pouvez constater qu'il reste de nombreuses inconnues sur la dystrophie myotonique de «type 2». Parce qu'elle n'est pas fréquente, cela va demander plusieurs années avant que l'on soit certain de différents aspects. Sauf si vous habitez en Allemagne ou si vous avez un ancêtre allemand, la forme de votre maladie est très rare en comparaison avec la forme de «type 1». Vous devez donc vous rappeler que tout ce que vous entendrez ou lirez sur la dystrophie myotonique concerne le type 1, ne s'applique peut être pas à vous et que la plupart des médecins n'ont jamais entendu parler de votre type de maladie. Ceci ne va peut-être pas être d'un grand réconfort, mais la meilleure réponse est d'être patient et d'accepter de faire partie des études menées actuellement sur la dystrophie myotonique de type 2, études qui devraient à long terme apporter des réponses à vos questions.

7

Les aspects familiaux et les risques génétiques



Points clés

- ◆ Dans la dystrophie myotonique de type 1 (la plus commune), un seul gène est spécifiquement altéré.- Dans la dystrophie myotonique de type 2, moins fréquente, un gène différent est altéré.
- ◆ Les gènes responsables de la dystrophie myotonique peuvent être détectés par un test génétique.
- ◆ Les dystrophies myotoniques de type 1 et de type 2 sont des maladies génétiques et sont héritées d'un parent. Par conséquent, d'autres membres de la famille peuvent aussi être atteints.
- ◆ Il y a 50% de risque pour qu'un enfant hérite de la dystrophie myotonique si un de ces parents est atteint.

Jusqu'à présent dans ce livre, nous avons considéré la dystrophie myotonique du point de vue des personnes atteintes et de leurs problèmes - le diagnostic, les symptômes et la progression de la maladie, les conséquences plus larges et la question particulière de l'atteinte chez l'enfant. Mais à un stade précoce pendant votre évaluation médicale, vous avez peut-être entendu les termes «génétique» et «héréditaire». Des questions sur les membres de votre famille vous ont peut-être été posées par les médecins, vous donnant l'impression que l'on s'attend à ce qu'ils soient aussi atteints même s'ils ne sont pas malades. Il est possible que vous ayez déjà connaissance que certains membres de votre famille ont la dystrophie myotonique ou une maladie qui lui ressemble. Avec votre diagnostic, vous avez peut-être, et c'est plus chagrinant encore, connecté vos problèmes avec ceux de votre enfant ou bien à ceux de proches parents.

C'est un lourd fardeau que nous avons déjà un peu abordé avec le cas des enfants sévèrement atteints et de leurs mères. Il touche de nombreux domaines sensibles: les familles sont très différentes les unes des autres et différentes branches peuvent être très éloignées. Certaines familles sont éclatées dans le monde entier et n'ont plus beaucoup de contact. «Les enfants» grandissent rapidement et doivent prendre leurs propres décisions dans la vie, alors que les grands-parents peuvent être vieux, fragiles et réfractaires à l'idée qu'une maladie existe dans la famille. De nombreuses difficultés qui doivent donc être prises en compte.

Ce chapitre est aussi écrit pour les proches qui, même s'ils ne sont pas atteints eux-mêmes, viennent d'apprendre que la dystrophie myotonique a été diagnostiquée dans la famille. Quels sont les risques que cette information - souvent arrivée brutalement - entraîne pour vous dans cette situation et pour votre propre famille?

Certains à ce stade préfèrent fermer les yeux sur ces risques familiaux parfois lointains et préfèrent enterrer le sujet. C'est tout à fait compréhensible mais cela n'est pas raisonnable, d'une part car de réels dommages peuvent être causés par l'ignorance, et d'autre part parce que la vraie situation va émerger tôt ou tard. Les proches peuvent être alors en colère et amers de ne pas avoir reçu une information aussi importante. Encore plus important, une aide professionnelle en génétique médicale est maintenant disponible et peut soulager ce fardeau en apportant des réponses aux questions que vous, en tant que patient ou en tant que personne non atteinte, vous vous posez sans pouvoir y répondre.

Ayant travaillé comme généticien - médecin spécialiste des maladies héréditaires et de leurs risques - pendant 40 ans sur de nombreuses maladies génétiques en plus de la dystrophie myotonique, j'ai rencontré la plupart de ces questions et des nombreuses difficultés qui en résultent et je vais essayer d'en rapporter les principales dans ce chapitre. J'ai remarqué que, même si on ne peut pas répondre aussi bien qu'on le souhaiterait ou si les réponses semblent décourageantes, la plupart des gens trouvent utile d'avoir pu poser leurs questions et de pouvoir exposer en détail leurs inquiétudes.

Un mot sur l'hérédité

La dystrophie myotonique est, en effet, une maladie qui résulte d'un défaut génétique qui peut être hérité, il est donc important de savoir comment il est hérité avant d'aller plus loin dans les risques génétiques.

Le fonctionnement de notre corps est, en grande partie, déterminé par des facteurs génétiques ou «gènes» (environ 25000 en tout). Si l'un d'eux ne fonctionne pas, cela peut conduire à une maladie héréditaire. Dans la dystrophie myotonique de «type 1» (la plus commune) seulement un gène spécifique est altéré (les détails sont rapportés Chapitre 8); ce gène a maintenant été identifié et le défaut à l'origine de la dystrophie myotonique peut être détecté par un test génétique. Pour la dystrophie myotonique de «type 2», moins fréquente, un autre gène est altéré mais le mode de transmission est le même que celui qui est décrit ci-dessous.

Chacun d'entre nous possède deux copies de chaque gène (une copie provenant de chaque parent). Pour certaine maladie génétique (dont la dystrophie myotonique), seulement une seule copie altérée suffit à provoquer la maladie. Cela veut dire que toutes les personnes atteintes ont à la fois une copie normale et une copie altérée. Vous trouverez peut-être le

schéma et l'arbre généalogique (Fig. 7.1) utile pour comprendre ceci et suivre comment la maladie est transmise. J'ai montré les parents et 2 enfants sur cet exemple. Notez que dans les arbres généalogiques, les hommes sont représentés par des carrés et les femmes par des ronds. Dans cet exemple, c'est le père qui est atteint par la dystrophie myotonique, mais vous pouvez voir qu'il possède aussi une copie normale du gène. Quand un enfant est conçu, seulement une copie de chacun des gènes est transmise, la seconde copie de l'enfant provenant de l'autre parent, qui aura lui certainement 2 copies normales. Donc le risque pour l'enfant d'hériter la maladie dépend de la copie qui sera transmise par le parent atteint. Comme elles sont transmises avec la même probabilité, le risque est de 50% ou 50:50.

Table 7.1 Les risques génétiques dans la dystrophie myotonique (s'applique aux types 1 et 2)

Descendants d'un parent atteint	50%
Descendants d'un parent non atteint confirmé	0%

Dans la Figure 7.1, je montre que c'est la fille qui hérite de la maladie, mais le risque est le même pour les filles et les garçons d'hériter de la maladie ou bien de la transmettre. J'espère que cet exemple explique clairement le risque de 50% qui est à la base du risque génétique de la dystrophie myotonique.

Si l'on regarde la figure et que l'on imagine que le fils ou la fille s'intéresse au risque pour leurs propres enfants, on peut voir clairement qu'il n'y a aucun risque pour les enfants du fils car ces deux copies gènes sont normales. En revanche, les enfants de la fille ont aussi un risque de 50%, comme c'était le cas à la génération précédente.

Ce mode de transmission très simple, appelée transmission *autosomique dominante*, est valable universellement pour toutes les familles atteintes de dystrophie myotonique, et toutes les incertitudes décrites par la suite ne sont pas dues au mode de transmission du gène altéré mais à l'altération elle-même qui montre beaucoup de variabilité dans la dystrophie myotonique.

Avant de quitter ce simple modèle, il est important de corriger de fausses idées relatives au risque de 50%. J'ai rencontré les situations suivantes:

1. J'ai 2 enfants et ils ont tous les deux la dystrophie myotonique. Comment cela est-il possible alors que vous avez dit que le risque est de 50%?
2. Je viens juste d'avoir un enfant avec la dystrophie myotonique. Comme le risque est de 50%, est-ce que cela veut dire que je peux avoir un autre enfant sans le risque qu'il soit atteint ?

3. Je suis l'ainé dans ma famille et j'ai hérité la maladie. Est ce que mon premier enfant aura plus de risque d'avoir la maladie?

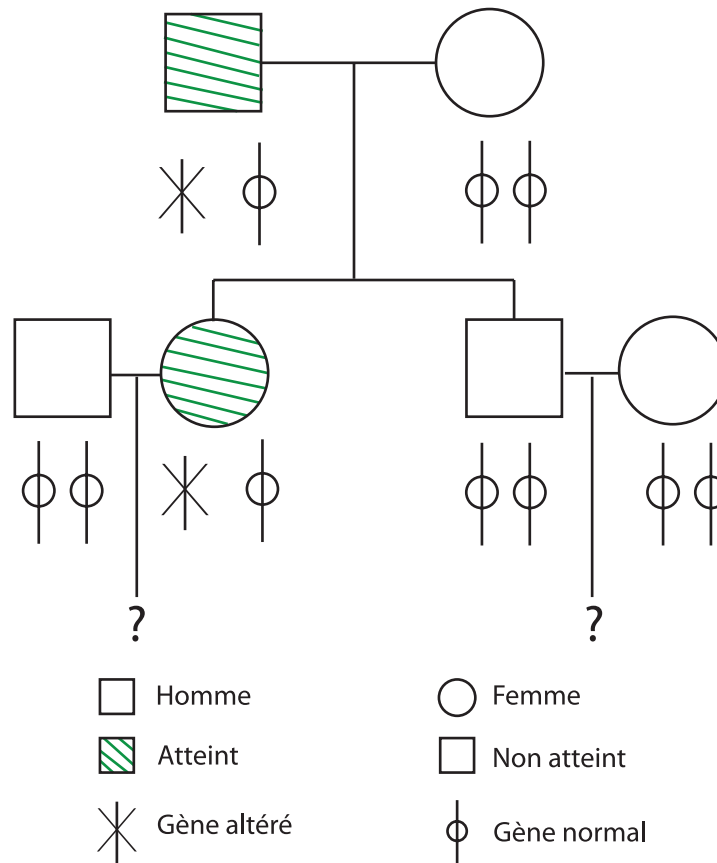


Figure 7.1 Risques génétiques dans la dystrophie myotonique

La réponse à toutes ces questions et aux questions similaires (voir Table 7.2) est que le risque de 50% s'applique pour *chaque enfant* qui est conçu; il n'y a aucun lien entre le fait qu'un enfant soit atteint et le risque pour que les autres le soient, et l'ordre des enfants n'influe pas non plus sur le risque. Ce n'est pas différent de la probabilité pour qu'une pièce lancée en l'air retombe sur le côté face ou le côté pile. Nous pouvons maintenant continuer sur les autres questions que vous avez sur la transmission de la maladie.

Table 7.2 Facteurs qui ne sont pas impliqués dans le risque génétique de la dystrophie myotonique (s'applique aux types 1 et 2)

◆	Ordre de naissance dans la famille
◆	Homme ou femme (parent ou descendant)*
◆	Que l'enfant précédent soit atteint ou non
◆	Degré de sévérité de la maladie chez le parent*

* Ces facteurs peuvent être impliqués dans la sévérité de la maladie (voir le texte) mais pas dans la probabilité du risque génétique

Enfants nés d'un parent atteint

J'ai déjà expliqué que ces enfants avaient 50% de chance de ne pas être atteints de la maladie, que le parent atteint soit un homme ou une femme et quelque soit la sévérité de son atteinte. Mais pour l'enfant qui a hérité le gène altéré, ces facteurs ont une influence sur l'âge d'apparition de la maladie et sur la sévérité des symptômes. A ce stade, l'estimation est beaucoup moins précise, et je ne montre pas de figure, mais vous pouvez bénéficier du conseil génétique d'un expert. (Il faut noter ici que ces aspects concernent essentiellement la dystrophie myotonique de type 1).

En général, les enfants atteints vont souvent développer la maladie plus tôt que leur parent atteint, avec des symptômes plus sévères, mais c'est une moyenne et ce n'est pas toujours le cas. Les raisons de cette observation seront expliquées dans le prochain chapitre, mais schématiquement, l'altération génétique est instable et augmente de génération en génération. C'est ce qu'on appelle «anticipation».

Deuxièmement, une femme atteinte a un risque important d'avoir un enfant atteint de la forme congénitale sévère, alors que celle-ci est très rare quand le père est le parent atteint. La raison de cette différence semble être parce que les spermatozoïdes porteurs de grandes altérations génétiques à l'origine de la forme congénitale ne survivent pas ou sont infertiles. Il faut noter que seules les femmes qui ont des symptômes (même souvent faibles) ont un risque élevé pour que leur enfant atteint ait la forme congénitale. De plus, si cet enfant est déjà né, les autres enfants atteints auront alors très certainement la forme congénitale. (Cela veut dire aussi que les enfants qui ne présentent pas de symptômes *n'ont* sans doute *pas* hérité de la maladie.)

Risques pour les membres sains de la famille

Une fois que la dystrophie myotonique a été diagnostiquée dans une famille, il ne faut pas longtemps pour que les membres de la famille apparemment en bonne santé s'interrogent sur les risques pour eux-mêmes ou pour leurs enfants de développer la maladie ou de la transmettre. L'étendue et la rapidité de ces demandes vont varier grandement selon les familles, ce qui est naturel. Certains membres vont mettre du temps à admettre la possibilité de ce risque, alors que d'autres vont vouloir une réponse le plus rapidement possible. C'est ici aussi que l'aide professionnelle du conseil génétique d'un service médical est nécessaire. Il est très important d'éviter la situation dans laquelle de nombreux membres de la famille sont très inquiets, ont des visions conflictuelles sur ce qui doit être fait et ne savent pas où se tourner pour avoir de l'aide. Donc, si vous êtes un proche parent de quelqu'un qui vient d'être diagnostiqué avec la dystrophie myotonique, par exemple un

frère ou une soeur, comment pouvez-vous obtenir les conseils et l'aide dont vous avez besoin? Voici quelques suggestions.

Il faut d'abord vous demander si vous avez noté des symptômes qui pourraient être dus à la dystrophie myotonique. Clairement, une faiblesse musculaire et une raideur pourraient être pertinentes, comme le serait une cataracte précoce ou des irrégularités du coeur inexplicables. Il se peut que vous vous êtes déjà inquiété pour ces symptômes depuis plusieurs années, que vous n'avez pas cherché un avis médical, ou bien que les médecins n'ont pas reconnu une possible dystrophie myotonique. Si vous êtes dans cette situation, alors un diagnostic de la dystrophie myotonique peut apparaître comme un soulagement et va certainement aider à éviter de potentiels aléas médicaux. Le chemin direct pour vous va être de chercher l'avis médical des experts, d'être complètement examiné et de laisser de côté les questions génétiques jusqu'à ce que vous sachiez définitivement si vous êtes atteint ou non.

Si vous êtes apparemment en bonne santé et si vos symptômes n'ont rien à voir avec la dystrophie myotonique, les questions vont toujours se poser telles que «est-ce que je peux développer la maladie plus tard ?», ou «même si je reste en bonne santé est ce que je peux la transmettre ?». Ici on revient au conseil génétique et un spécialiste en la matière pourra très certainement mieux gérer ces questions qu'un neurologue ou un clinicien qui eux seront plus concernés, et c'est normal, par ceux qui sont malades.

Il peut être utile que je décrive ici ma propre pratique dans cette situation, comme témoignage de ce qui peut se passer. Dans un premier temps, je reconstitue l'histoire, posant des questions sur les inquiétudes des personnes, particulièrement sur les symptômes qui peuvent être reliés à une dystrophie myotonique modérée ou précoce, puis je reconstitue l'histoire de la famille avec le plus de détails possibles sur les autres membres atteints ou pouvant l'être. Ensuite, vient l'examen médical, à la recherche d'une faiblesse musculaire légère et d'une myotonie qui n'ont peut-être pas encore entraîné de symptômes. Puis au final, j'essaie de mettre toutes ces choses ensemble, de les expliquer aux personnes que je vois et de répondre le mieux possible à leurs questions.

Quels peuvent en être les résultats? Premièrement, certaines anomalies typiques peuvent être présentes, même si elles n'avaient pas été remarquées auparavant; cela arrive étonnamment souvent, même si parfois je suspecte certaines personnes de ne pas vouloir les remarquer. Deuxièmement, il peut y avoir des symptômes suspects mais qui restent insuffisants pour que l'on soit certain de la maladie. A ce stade j'explique à la personne la situation et l'informe que des tests vont être nécessaires pour pouvoir trancher. Troisièmement, et c'est le plus fréquent, il n'y a rien d'anormal dans l'histoire ou à l'examen clinique, en d'autres termes, vous n'avez pas la dystrophie myotonique *maintenant*. C'est en général

un grand soulagement, mais cela ne répond pas à la question de savoir si la maladie peut se développer plus tard. C'est à ce niveau que les tests génétiques peuvent aider comme je l'explique plus loin. En fait, on peut tout de même donner quelques indications raisonnables sur ce qui va arriver dans le futur même sans tests. Certaines études ont montré que 90% des adultes qui ont un parent, un frère ou une soeur atteint(e) et qui sont normaux à l'examen clinique vont avoir un test génétique normal; en d'autres termes, la dystrophie myotonique se détecte en général chez le jeune adulte si l'on regarde avec attention. De plus, si elle se développe tard au cours de la vie, elle sera en général modérée, et donc un membre de la famille en bonne santé peut être grandement rassuré sur son propre futur.

Qu'en est-il de vos inquiétudes d'avoir transmis la maladie à vos descendants déjà existants ou à vos prochains enfants? Seul un test génétique peut y répondre avec certitude, et heureusement ce test est maintenant disponible, il est précis, facilement accessible, ce qui n'était pas le cas il y a 15 ans. Avant d'avoir ce test génétique, vous devez tout de même réfléchir à la question à laquelle vous voulez répondre. Voulez-vous savoir si vous-même avez la dystrophie myotonique? Si c'est le cas, vous avez besoin d'un examen clinique et d'un suivi médical si vous avez des signes typiques ou évocateurs de la maladie. Si votre question est de savoir si vous pouvez transmettre la maladie, dans ce cas un test génétique sera plus utile.

Sommairement, les questions médicales ont besoin de réponses médicales; les questions génétiques ont besoin d'approches génétiques. Bien sûr, beaucoup, voire la plupart des personnes, seront aidées par une combinaison des deux.

Les tests génétiques pour la dystrophie myotonique

C'est un domaine qui s'est développé radicalement ces 10 dernières années, à la suite de l'identification de l'anomalie génétique responsable de la dystrophie myotonique et qui est décrite dans le prochain chapitre. Avant celui-ci, les anciens tests utilisaient des «marqueurs génétiques» proches du gène et des tests au niveau des yeux, des muscles qui pouvaient montrer des changements précoces avant qu'apparaissent les premiers symptômes. Toutes les personnes à qui l'on a dit vous êtes atteintes ou non, à la suite de ces premiers tests, doivent être conscientes que ces tests ont une marge d'erreurs. Depuis 1993, la plupart des tests génétiques sont spécifiques du gène altéré et sont très précis (bien qu'aucun test ne soit infaillible). Un test spécifique existe maintenant pour la forme plus rare de type 2, mais l'expérience de ce test est plus récente et les résultats parfois plus difficiles à interpréter.

Le défaut génétique responsable de la dystrophie myotonique est présent chez une personne atteinte toute sa vie, de la naissance à la mort, qu'elle ait développé ou non des symptômes. Ceci est assez différent des autres tests médicaux qui sont anormaux seulement lorsque la personne est déjà concernée par la maladie ou est sur le point de la développer. Il est impor-

tant que toute personne qui a un test génétique pour la dystrophie myotonique comprend qu'avoir l'anomalie génétique *n'est pas pareil* qu'avoir la maladie.

Les tests génétiques pour la dystrophie myotonique peuvent être utilisés dans différentes situations, et même si les aspects techniques de laboratoire sont similaires entre tous ces tests leur utilisation n'est pas la même. Le tableau 7.3 résume leurs différents objectifs.

Table 7.3 Les tests génétiques pour la dystrophie myotonique

Diagnostic	Permet de déterminer si une personne avec des symptômes évocateurs de la dystrophie myotonique est atteinte
Présymptomatique (prédictif)	Indique si un membre de la famille en bonne santé peut développer ou transmettre la maladie
Prénatal	Va déterminer si un fœtus a hérité de la maladie
Préimplantatoire	Indique si un embryon a hérité de la maladie avant sa réimplantation dans l'utérus

Comme je l'ai déjà dit, le défaut génétique varie dans son étendue et ceci est plus ou moins relié à la sévérité et à l'âge d'apparition de la maladie. Les enfants atteints de la forme congénitale montrent les plus grands défauts, alors que les patients qui ont seulement une cataracte montrent les plus petits. Entre les deux, la relation avec la maladie est plus floue et le résultat du test ne permet pas de prédire l'évolution de la maladie chez un seul individu. En revanche, pour confirmer ou exclure la dystrophie myotonique, ce test est très précis. La forme de type 2, plus récemment identifiée et plus rare, peut aussi être déterminée à l'aide d'un test génétique fait à partir du sang, mais ce test est différent et moins accessible. En général, il est nécessaire seulement quand le test classique (de type 1) est de façon inattendue normal, ou lorsqu'il y a des signes cliniques spécifiques qui évoquent plus particulièrement cette forme. Bien sûr, si un membre de la famille a déjà eu le test pour le type 2 anormal, seulement celui-ci a besoin d'être réalisé.

Test présymptomatique

J'ai déjà dit que le test génétique va détecter le défaut génétique de la dystrophie myotonique que la personne testée ait développé ou non des symptômes. Ce test va donc pouvoir grandement aider les membres de la famille en bonne santé qui veulent savoir s'ils portent ce défaut et donc s'ils peuvent le transmettre et développer la maladie eux-mêmes plus tard. Le test génétique pour les personnes en bonne santé mais à risque de développer la maladie tardivement, a soulevé d'importantes considérations et est toujours quelque chose de relativement nouveau dans la pratique médicale. En général, un spécialiste en génétique médicale sera le mieux placé pour gérer ce type de test et les questions parfois difficiles et

complexes qui en découlent. C'est différent du test diagnostique réalisé chez des personnes qui ont déjà des symptômes, test généralement demandé par les neurologues ou autre spécialiste de la maladie.

Avant d'avoir le test, il est très important que vous, personne en bonne santé mais à risque, ayez une description précise de ce test et de ses conséquences ainsi qu'un moment de réflexion pour savoir si vous le souhaitez vraiment ou non. Le test ne devrait jamais être réalisé à la légère, en routine, seulement parce que les médecins pensent que c'est une bonne idée ou parce que d'autres membres de la famille pensent que vous devriez le faire. C'est une décision importante et c'est à vous seul de la prendre. Une lettre de consentement devrait vous être remise - mais celle-ci ne doit pas remplacer les explications détaillées et l'information.

Bien sûr, lorsque quelqu'un demande un test présymptomatique, c'est qu'il espère qu'on lui dira qu'il n'a pas le défaut génétique, auquel cas il sera rassuré de ne pas développer la maladie ni de la transmettre. Mais vous devez vous souvenir que vous pouvez recevoir un résultat anormal (bien qu'étant en bonne santé, vous ayez moins de risque comme décrit auparavant) et vous devez vous préparer à l'avance et ne pas compter uniquement sur votre chance. Voici quelques points auxquels vous devrez réfléchir.

1. Êtes-vous suffisamment familier avec la maladie, l'étendue de sa sévérité et ses conséquences? (Certaines personnes n'ont peut-être pas d'expérience personnelle, n'ayant pas de proches atteints).
2. Êtes-vous prêt à vivre en sachant que vous avez hérité du défaut génétique, plutôt que de savoir seulement que c'est une possibilité?
3. Un résultat anormal du test peut-il y avoir des conséquences sur votre travail ou vos assurances?
4. Qu'elle va être la réaction de votre famille devant votre résultat?
5. Allez-vous dire à vos enfants qu'ils ont un risque de 50% d'avoir aussi le défaut génétique si votre résultat est anormal?
6. Si vous planifiez d'avoir d'autres enfants, est-ce que vous souhaitez avoir un test pendant la grossesse?

Vous pouvez voir que toutes ces considérations méritent réflexion - avant le test, pas après. Prendre une décision va être difficile et vous allez avoir besoin de toutes les informations et du temps nécessaires. C'est ici qu'un conseil génétique peut être très utile. Les généticiens

étant familiers avec toutes ses questions, ils pourront vous aider à y réfléchir, sans vous mettre la pression ni dans un sens, ni dans l'autre. C'est très rare pour un neurologue ou autre clinicien d'avoir l'expérience et le temps nécessaires, c'est pourquoi je suis persuadé que le test présymptomatique devrait être réalisé par un service de génétique. Quel que soit le lieu où il sera réalisé, vous devez vous assurer que tous ses aspects sont abordés correctement avec le temps adéquat. Si le médecin que vous consultez n'est pas préparé à ceci, vous devez vous tourner vers un autre médecin qui lui en a l'expérience.

Test chez l'enfant

C'est un sujet difficile qui nécessite une réflexion poussée. Comme pour tous les tests génétiques, la règle est de réfléchir avant et de tester après - pas l'inverse! Si un nouveau-né ou un jeune enfant est suspecté d'avoir la maladie par un pédiatre ou un neurologue, alors le test génétique peut être très utile; le test va alors confirmer ou rejeter le diagnostic clinique, comme pour les adultes. En revanche, tester un enfant en bonne santé avec une histoire familiale de dystrophie myotonique est une toute autre affaire.

J'ai déjà indiqué que pour une adulte en bonne santé, la décision d'un test génétique demande réflexion; certaines personnes préfèrent ne pas être testées. Les jeunes enfants ne peuvent pas prendre de telles décisions ni donner un consentement donc, sauf si il y a une indication médicale, la plupart des professionnels pensent qu'il est mieux de ne pas tester l'enfant et d'attendre qu'il soit assez grand pour prendre sa propre décision ou au moins y participer. Les parents sont en général d'accord avec cette démarche, une fois qu'on la leur a bien expliquée.

Toutefois, certains pensent qu'ils ont le devoir - voire le droit - d'avoir leurs jeunes enfants testés, quelque soit le conseil des professionnels. Selon ma propre expérience, cela arrive seulement rarement et je ne pense pas qu'il doit y avoir de règle rigide sur le test chez les enfants. Je pense cependant qu'il doit être exceptionnel et que les parents doivent prendre le temps de bien y réfléchir. Généralement, les parents sont inquiets pour la santé de leur enfant et un examen médical approfondi pourra les rassurer. Les tests génétiques sont nécessaires essentiellement pour les décisions génétiques qui deviennent plus pertinentes lorsque l'enfant grandit. Il est évident qu'aucun médecin ne devrait conseiller de tester un enfant en bonne santé juste parce que c'est techniquement possible.

Les adolescents qui ont besoin d'un test représentent une catégorie à part. La plupart voudront savoir s'ils sont en bonne santé, ce à quoi un examen médical pourra répondre. Si un jeune souhaite avoir le test après y avoir longuement réfléchi, de préférence lui-même, alors je pense qu'il doit pouvoir le faire; mais souvent certains jeunes sont satisfaits d'avoir pu en discuter avec un conseiller génétique et préfèrent repousser le test à plus tard.

Grands-parents et autres membres de la famille

Il est très fréquent qu'une personne diagnostiquée avec la dystrophie myotonique avec éventuellement aussi un enfant atteint ne sache pas si un de ses parents est atteint. On sait maintenant que le défaut génétique a été transmis par l'un ou l'autre des parents de la génération précédente; décider de faire quelque chose ou non à ce propos demande beaucoup de tact et de considération.

Parce que la dystrophie myotonique a tendance à apparaître de plus en plus tôt au fur et à mesure des générations, les grands-parents sont souvent très peu atteints, avec seulement une cataracte mais pas de signes musculaires. Certains peuvent être tout à fait normaux mais porteurs d'un défaut génétique d'une forme mineure. Ces personnes vont, de façon compréhensible, se sentir contrariées et coupables lorsqu'elles réaliseront qu'elles ont transmis une maladie qui a engendré de sérieux problèmes chez leurs enfants et qui a pu être fatale pour l'un de leurs petits enfants.

Parfois on demande aux grands-parents de donner un échantillon de sang pour des études familiales sans avoir eu l'opportunité de penser aux implications ou sans avoir pu donner les explications sur l'importance d'une telle étude. Ceci ne devrait pas arriver, et si un test doit être réalisé, alors ces personnes plus âgées doivent recevoir la même considération que leurs proches plus jeunes. Il est possible que les grands-parents ne souhaitent pas être testés, surtout si aucun d'eux n'a de symptôme. Pour les personnes âgées qui veulent être testées, on peut être confiant sur le fait que leur santé ne sera pas affectée de manière significative, surtout si le défaut génétique est minimal dans sa taille. Il est important qu'ils le sachent. De la même façon, si des problèmes musculaires mineurs sont présents sans avoir été reconnus, savoir que l'on est atteint de la dystrophie myotonique même modérée peut aider à prévenir d'éventuels soucis au moment d'une anesthésie ou d'une opération.

Test pendant la grossesse

Le test génétique peut déterminer pendant la grossesse si un fœtus a hérité du défaut responsable de la dystrophie myotonique; celui-ci peut être réalisé très tôt pendant la grossesse et ceux qui veulent avoir un enfant sans transmettre la maladie peuvent avoir un avortement si leurs propres opinions éthiques et religieuses et si la loi de leur pays le permettent. Comme pour le test présymptomatique, c'est une décision très personnelle et individuelle qui ne doit être influencée ni par les médecins ni par d'autres professionnels. Actuellement, peu de personnes demandent le test prénatal et ceux qui le font ont souvent déjà un enfant atteint de la forme congénitale sévère. Comme tous les tests prénataux présentent le risque d'un avortement spontané, il n'est pas raisonnable d'envisager le test si un avortement thérapeutique n'est pas souhaité au cas de résultat anormal.

Le diagnostic prénatal pour la dystrophie myotonique est préférable à 10 semaines de gros-

sesse selon la procédure de «prélèvement de villosités choriales» (PVC), qui consiste à prélever un morceau de la membrane qui entoure l'embryon à l'aide d'une aiguille, soit à travers l'abdomen soit par le vagin. Le résultat prend en général 1-2 semaines. Le test peut être réalisé plus tard vers 15 semaines par amniocentèse, procédure qui consiste à prélever un peu de liquide dans l'utérus puis à cultiver les cellules contenues dans le liquide pendant 2-3 semaines.

Table 7.4 Risque pendant la grossesse pour les mères atteintes de la dystrophie myotonique

◆ Excès de fluide dans l'utérus-"hydramnios"
◆ Accouchement prématuré
◆ Hémorragie après accouchement
◆ Risque à l'anesthésie et à la chirurgie en cas de césarienne
◆ Difficulté respiratoire en cas de sédation

Dès que c'est possible et si vous décidez d'avoir un test prénatal il faut le planifier en avance et en discuter les conséquences avec un généticien, *avant d'être enceinte*. Cela vous permettra, le moment venu, d'avoir un contact avec quelqu'un qui vous connaît déjà et qui est au courant de la dystrophie myotonique. Une fois que vous êtes enceinte et que vous avez décidé d'avoir un test prénatal, vous devez prévenir ce contact le plus rapidement possible, car l'organisation du test avec le laboratoire peut prendre du temps. N'attendez pas d'être orientée vers une clinique prénatale et n'attendez pas de votre gynécologue/obstétricien de connaître la dystrophie myotonique, sauf si vous en avez déjà discuté.

Comme la plupart des femmes qui demandent un diagnostic prénatal sont elles-mêmes atteintes de la dystrophie myotonique, il est important qu'en tant que mère vous ne soyez pas oubliée dans le processus. Il y a un certain nombre de problèmes importants qui peuvent vous toucher généralement en fin de grossesse ou pendant l'accouchement. Ils sont listés dans le tableau 7.4; assurez-vous que votre obstétricien soit au courant et préparé. Ces problèmes peuvent survenir même si votre bébé n'a pas la maladie. Si votre enfant a la dystrophie myotonique, alors tout doit être préparé en conséquence et un pédiatre compétent doit être prévenu par avance. Bien sûr, si c'est votre partenaire, et non vous, qui est porteur de la maladie, alors il n'y a aucune raison pour que vous ayez des risques particuliers lors de la grossesse ou de l'accouchement. Ceci implique que toute mère atteinte de la dystrophie myotonique doit avoir un suivi prénatal et un accouchement dans un hôpital pourvu de toutes les dispositions nécessaires pour le bébé mais aussi pour la mère en cas de problèmes.

Diagnostic génétique préimplantatoire

Le diagnostic génétique préimplantatoire (DPI) vient tout juste d'être rendu possible. Es-

sentiellement, il consiste à mélanger spermatozoïdes et ovules en dehors de l'utérus (fécondation *in vitro*, FIV) et de tester quelques embryons dans l'espoir d'en trouver au moins un qui ne soit pas porteur du défaut génétique et qui puisse être réimplanté dans l'utérus. Cela permet d'éviter un avortement, mais il faut se souvenir que le procédé de FIV est complexe et a un faible taux de réussite (environ 20% chaque fois) et qu'il n'est pas toujours facilement disponible. Cela devrait changer dans un futur proche.

Les aspects techniques de ce procédé en laboratoire sont aussi difficiles et il y a jusqu'à présent peu de centres de référence dans le monde que je pourrais recommander. Il y a certains centres qui débutent dans ces tests et d'autres (malheureusement) qui prétendent pouvoir les faire, sans réelles garanties. Si vous envisagez un DPI, vous devriez d'abord rencontrer un conseiller généticien et vous devriez alors lui demander de vous indiquer les centres qui existent dans votre région et dans votre pays et ce qu'ils peuvent (ou non) faire pour vous. Il n'est pas raisonnable de vous adresser directement vous-même aux centres à partir du moment où différents aspects doivent être d'abord considérés.

J'espère que dans ce chapitre j'ai abordé la plupart des questions difficiles que vous et vos proches souhaitez connaître sur votre famille et sur les implications génétiques. Malheureusement, ces questions suscitent toujours moins l'attention des médecins que les aspects médicaux de la dystrophie myotonique. Si vous sentez que c'est le cas pour vous, vous devrez alors demander d'être redirigé vers un service de conseil génétique, où on doit vous laisser le temps et la liberté d'y réfléchir sans pression. De plus en plus de neurologues en reconnaissent l'importance, mais, en général, ils ne sont pas toujours les mieux placés pour répondre aux demandes sur les membres en bonne santé de la famille. Un lien étroit existe entre les neurologues et les généticiens dans la plupart des régions et, dans la plupart des pays, il existe des réseaux de services de génétique qui peuvent vous soulager du fardeau et de l'inquiétude concernant ces aspects familiaux.

8

Les avancées de la recherche



Points clés

- ◆ La dystrophie myotonique est une des maladies les plus complexes connues en médecine.
- ◆ il y a de nombreux travaux de recherche en cours sur la dystrophie myotonique.
- ◆ Il a fallu 10 ans de recherches laborieuses avant que le gène soit finalement identifié en 1992.
- ◆ Les recherches sur comment et pourquoi le défaut génétique cause les problèmes musculaires, et autres, progressent rapidement.

Que connaît-on réellement sur les causes de la dystrophie myotonique?

Jusqu'à présent, j'ai dit très peu de choses sur la recherche, et je me suis concentré sur les aspects pratiques du diagnostic de la maladie, ces problèmes cliniques impliquant les muscles et les autres organes, sur les conséquences chez l'enfant et sur les aspects génétiques. La plupart des personnes vont être plutôt concernées par les objectifs à long terme de la recherche - à savoir trouver un traitement efficace et prévenir les symptômes - que par les détails des travaux de recherche. Mais vous voulez certainement savoir où en sont les choses à présent, connaître les domaines qui avancent le plus rapidement et qui peuvent donner des pistes pour de futurs traitements, et si vous pouvez y contribuer. Je vais essayer de résumer les choses simplement dans ce chapitre - une tâche difficile devant la complexité de cette maladie. Ce que je vais dire ici sera définitivement une vue très simplifiée qui va être très certainement vite dépassée - ce qui doit vous encourager car cela veut dire que les choses progressent rapidement!

Pour commencer, je voudrais insister sur le fait que beaucoup des travaux de recherche dépendent directement de vous, en tant que patients et membres de la famille. Ce n'est pas seulement à travers les levées de fonds pour la recherche, bien que cela soit aussi très important car les travaux de laboratoires coûtent très chers. Votre implication directe est aussi très importante et elle a été essentielle pour toutes les avancées majeures qui ont été obtenues ces dernières années. Cette une chance pour moi de dire «merci» à tous ceux qui ont pu fournir des échantillons de sang ou de tissus, des informations familiales ou autres, non seulement pour mes collègues et moi-même, mais aussi pour tous les groupes de re-

cherche dans le monde entier.

Il est impossible de sous-estimer la valeur d'une telle implication, maintenant et dans l'avenir. Vous pouvez avoir un aperçu de la progression de la recherche dans mon plus grand livre *Myotonic Dystrophy* car je ne peux pas tout couvrir ici. Vous devriez aussi être encouragé devant l'étendue des informations partagées entre les différents groupes de recherche dans le monde; une information obtenue par un groupe est très vite rendue disponible pour les autres, et il y a un réseau étroit entre les chercheurs des laboratoires scientifiques et cliniques qui se rencontrent très régulièrement pour discuter de leur progrès et de leurs idées.

Alors pourquoi, si tel est le cas, est-il si long de comprendre la complexité de la dystrophie myotonique et de trouver un traitement efficace? Je vais essayer ici de vous en donner une explication. La dystrophie myotonique est, en effet, une des maladies les plus complexes connues en médecine, et vous avez déjà pu apprécier sa variabilité et l'étendue des différents organes qui peuvent être touchés.

Si on retourne aux premières années de la recherche, elle impliquait essentiellement les caractéristiques cliniques, les modifications des muscles observables sous le microscope, le coeur, les autres organes et le mode de transmission dans les familles. Tout ceci était important, mais nous étions encore loin de comprendre la cause initiale de la maladie. La première grande découverte remonte à environ 25 ans quand de nouvelles techniques génétiques ont permis de localiser des gènes particuliers sur des chromosomes, de les identifier, de déterminer les modifications de ces gènes responsables de maladies, de comprendre leur rôle dans le corps et pourquoi leurs modifications entraînent des maladies. Je vais essayer de vous expliquer ceci étape par étape, et je me sens très privilégié d'avoir pris part à cet effort au cours de ma vie professionnelle, et d'avoir pu y contribuer. Dès le début des années 80, nous savions déjà que la dystrophie myotonique était causée par un gène principal et qu'il était localisé sur le chromosome 19. Toutefois, même si ce chromosome est petit, il contient plusieurs centaines de gènes et il y avait encore un long chemin à parcourir. Il a fallu 10 ans de travail acharné pour que le gène responsable de la dystrophie myotonique soit enfin identifié en 1992. Enfin, la recherche pouvait réellement décoller.

A ce moment là, de nouvelles données très importantes ont commencé à émerger. En premier lieu, l'altération génétique (en terme scientifique - mutation) était la même chez pratiquement tous les malades atteints de la dystrophie myotonique dans le monde entier - ce qui n'est pas toujours le cas dans les autres maladies génétiques pour lesquelles on trouve parfois jusqu'à plusieurs centaines de mutations distinctes, réparties différemment dans les diverses populations. Par ailleurs, cette mutation était *instable*, avec une tendance à s'accroître de génération en génération. Ceci expliquait les questions concer-

nant l'*anticipation* - la tendance pour la maladie à apparaître de plus en plus tôt au cours des générations successives, phénomène décrit depuis de nombreuses années mais sans explication.

J'ai déjà mentionné que les patients les plus sévèrement atteints avec un début des symptômes précoce sont généralement ceux qui ont les plus grandes modifications dans le gène; ici était un autre lien entre le défaut génétique et les signes cliniques donnant une explication de la variabilité de la maladie.

Toutes ces révélations ont résolu la plupart des aspects génétiques étranges de la dystrophie myotonique, et un autre point clé a été la découverte que la partie «instable» du gène était une série de «triplets» répétés, assemblages répétées de trois motifs (chimiques) qui rentrent dans la composition de la séquence d'ADN du gène. Alors que la plupart des personnes dans la population générale ont une répétition de ces triplets inférieure à 30, celles qui sont atteintes de la dystrophie myotonique ont plus de 50 répétitions, souvent quelques centaines, et les enfants atteints de la forme congénitale, plusieurs milliers. Ce «nombre de répétitions» peut être mesuré et est maintenant à la base des tests génétiques pour la dystrophie myotonique.

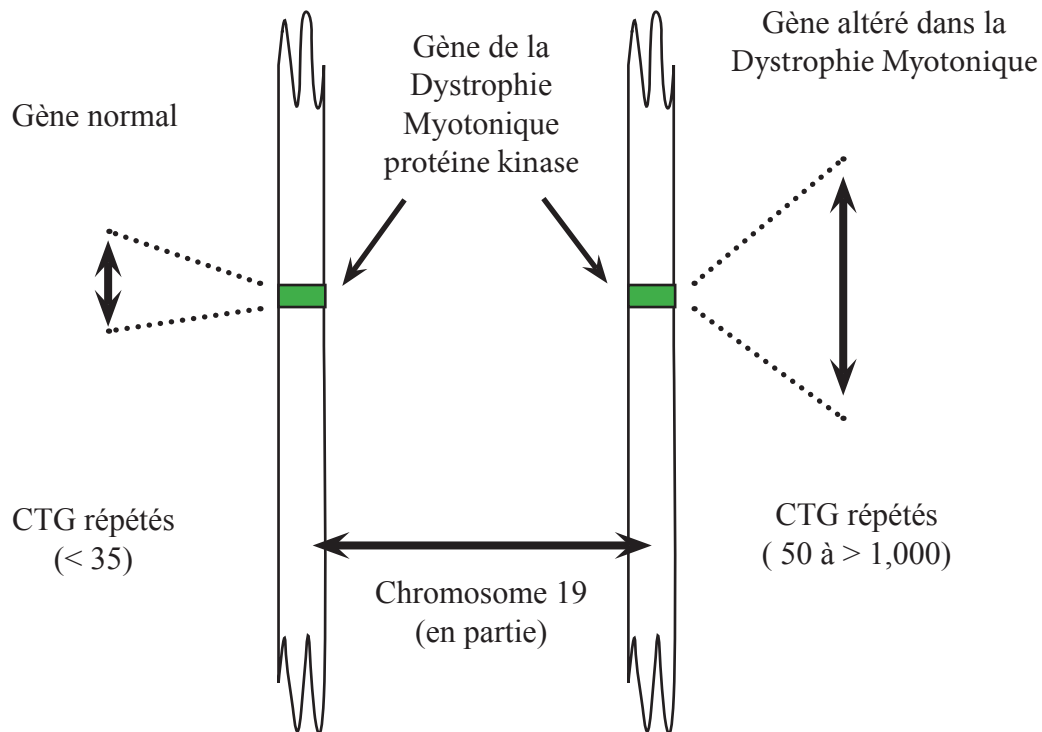


Figure 8.1 Le défaut génétique responsable de la Dystrophie Myotonique

Les composants de ces triplets sont les motifs C, T et G, donnant donc le triplet CTG. La Figure 8.1 montre (très schématiquement) la différence entre une situation normale et cet allongement ou «expansion» de la répétition dans la dystrophie myotonique.

Les chercheurs ont réalisé maintenant que la dystrophie myotonique n'était pas la seule maladie causée par une modification génétique de ce type. Plusieurs autres maladies génétiques ont montré, à peu près à la même période, qu'elles étaient aussi causées par des triplets répétés qui, comme pour la dystrophie myotonique, étaient instables dans les familles. Ces autres maladies de nature très différentes incluent, parmi d'autres, le syndrome de l'X Fragile et la chorée de Huntington.

Un à deux ans après l'identification du gène responsable de la dystrophie myotonique, nous avons une explication claire de la variabilité de la maladie, de l'anticipation d'une génération à l'autre et un test génétique précis, tout ceci étant très important pour les familles. Ensuite, il est apparu que les quelques malades qui n'avaient pas le défaut génétique sur le chromosome 19 montraient un défaut similaire sur le chromosome 3. Ces patients sont ceux qui ont la dystrophie myotonique de type 2 et l'identification de ce second gène a permis d'importantes avancées pour la compréhension de la dystrophie myotonique dans son ensemble.

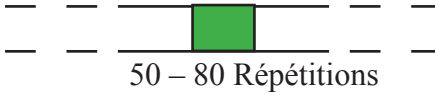


	Problèmes cliniques	Défaut dans le gène (type1)
Génération 1	Forme tardive. Cataracte et problèmes musculaires modérés ou absents.	 50 – 80 Répétitions
Génération 2	Forme "classique"; problèmes musculaires et autres avec apparition chez l'adulte jeune ou d'âge moyen	 100 – 500 Répétitions
Génération 3	Forme congénitale de la Dystrophie Myotonique	 >1000 Répétitions

Figure 8.2 Anticipation dans la Dystrophie Myotonique de type 1 (voir le texte pour les explications.)

De quelles manières ces nouvelles informations nous aident-elles à mieux comprendre ce que le gène fait réellement et comment son défaut conduit à la dystrophie myotonique ? Ceci s'est révélé en fait beaucoup plus complexe et a seulement été récemment résolu. Ne vous inquiétez pas si vous trouvez les prochaines pages difficiles à comprendre - tout le

monde a trouvé ce domaine très confus jusqu'à très récemment.

Lorsque des chercheurs trouvent un gène, la première chose qu'ils font est de déterminer sa séquence, c'est à dire la succession des motifs A, C, G et T (adénine, cytosine, guanine et thymine) qui constituent la molécule d'ADN que l'on retrouve dans les noyaux de toutes les cellules. Si l'on introduit cette séquence dans un ordinateur, on peut prédire le type de protéine que le gène peut produire et le genre de fonction que celle-ci peut avoir dans le corps. Quand ceci fut réalisé pour le gène de la dystrophie myotonique, certaines caractéristiques de la protéine indiquaient qu'elle appartenait à la famille des «protéines kinases»; elle fut donc appelée Dystrophie Myotonique Protéine Kinase ou DMPK dans son abréviation.

Cela paraissait prometteur, mais les propriétés de la DMPK étaient peu spécifiques et confuses. Certains chercheurs trouvaient que sa quantité était diminuée, d'autres qu'elle était augmentée. Il était difficile de savoir si elle était présente uniquement dans le muscle ou dans tout le corps, si elle était modifiée ou non et comment elle pouvait expliquer tous les symptômes de la maladie. Démêler toutes ces différentes questions prit plusieurs années et il subsiste toujours des points à éclaircir. Le Tableau 8.1 montre comment l'on peut étudier les anomalies à plusieurs niveaux.

Ce qui est à peu près défini maintenant, c'est que la protéine se trouve essentiellement dans le muscle et le coeur, peu ailleurs et que son absence dans les modèles animaux ne cause pas de maladie musculaire ressemblant à la dystrophie myotonique, bien qu'il y ait quelques effets sur la conduction cardiaque. La conclusion doit être que bien que l'anomalie génétique responsable de la dystrophie myotonique soit de façon certaine dans le gène *DMPK*, la protéine elle-même ne peut pas expliquer, à elle seule, tous les symptômes cliniques. Une avancée majeure dans le domaine a été l'étude de modèles de souris «transgéniques», dans lesquels un gène humain normal ou altéré a été introduit dans l'ADN de la souris, permettant aux chercheurs d'en étudier les conséquences en détail. En introduisant des expansions de séquences répétées chez la souris, nous avons compris de façon très significative comment la dystrophie myotonique apparaît. Cette approche est aussi précieuse pour tester l'efficacité et la toxicité de nouveaux traitements, comme on le verra dans le Chapitre 11.

Table 8.1 Qu'est qui ne va pas dans la dystrophie myotonique? Le défaut basique est vu à différents niveaux (voir aussi la Fig. 8.1)

Le gène (ADN)	Expansion d'un "triplet répété" sur le chromosome 19
Le "messager" intermédiaire (ARN)	Séquestré dans le noyau. Affecte aussi d'autres ARN

Les protéines (les constituants principaux de notre corps)	Production de certaines autres protéines altérées (dans le muscle, le coeur et d'autres organes)
Le muscle (et autres organes altérés)	Protéines clés défectueuses ou déficientes Dommages secondaires d'autres facteurs en cause

Ces souris montrent à la fois une myotonie et une maladie musculaire, avec des modifications des muscles qui ressemblent à celles observées dans le muscle des malades atteints de la dystrophie myotonique. De façon importante, l'effet des répétitions ne semble pas affecter uniquement DMPK, mais aussi toute une série de protéines différentes. Le processus selon lequel cela se produit est résumé ci-dessous et est schématisé sur la Figure 8.3.

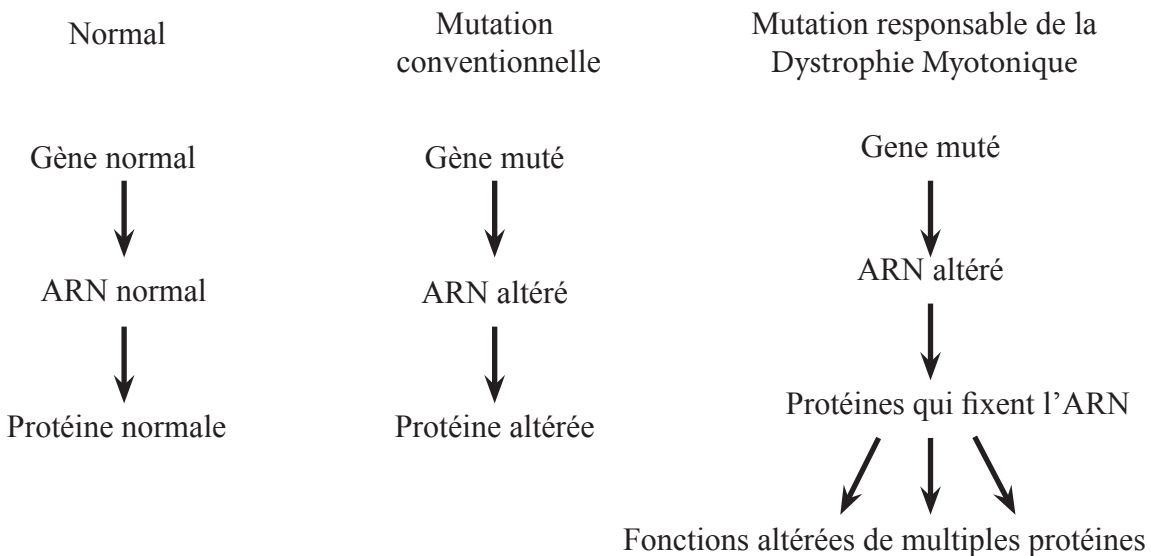


Figure 8.3 ARN toxiques et mutation de la Dystrophie Myotonique

La répétition contenue dans l'ADN du gène lui-même devient une répétition comparable dans les molécules intermédiaires que l'on appelle molécules d'ARN et qui sont utilisées par la cellule pour fabriquer les protéines. Plusieurs molécules d'ARN sont produites par un gène. Les motifs CTG sont un peu modifiés dans les molécules d'ARN et deviennent des motifs CUG très similaires. Les molécules d'ARN altérées avec des expansions CUG sont retenues à l'intérieur du noyau de la cellule, ne peuvent plus produire de protéines et vont affecter à leur tour d'autres types d'ARN et donc d'autres types de protéines; elles deviennent en quelque sorte toxiques pour la cellule. Ce processus n'affecte pas seulement les muscles; d'autres protéines importantes sont aussi affectées dans le coeur, dans le métabolisme de l'insuline et dans d'autres systèmes et organes. Ceci explique pourquoi autant de

symptômes différents sont observés dans la dystrophie myotonique. Ces autres protéines vont en effet être affectées par les ARN toxiques sans que leurs gènes respectifs le soient directement. Ce mécanisme à l'origine de la maladie a été confirmé par l'identification du gène pour la dystrophie myotonique de type 2. Le gène est sur un chromosome différent (le chromosome 3), il ne ressemble pas au gène *DMPK* ni à ses gènes voisins mais il contient une grande répétition (CCTG) chez les malades, suggérant que comme pour le type 1 c'est le type de mutation qui est important plutôt que le gène lui-même. Les similarités (et les différences) résultent probablement des protéines particulières qui sont affectées par les ARN séquestrés dans le noyau.

Ce qui est important maintenant, c'est que les recherches sur les conséquences de ces altérations génétiques dans le muscle et dans les autres parties du corps progressent très rapidement et nous conduisent aux cibles potentielles pour de nouvelles approches thérapeutiques. Si vous vous projetez 15 ans en arrière lorsque nous ne connaissions pratiquement rien sur les processus à l'origine de la dystrophie myotonique, alors je pense que vous reconnaîtrez que nous avons déjà parcouru un long chemin. Avec l'aide et l'encouragement de tous, cela peut continuer jusqu'au point d'apporter une aide réelle aux malades.

Plutôt que d'essayer d'expliquer en détail toutes ces avancées récentes, j'ai donné quelques références de revues scientifiques dans la section 'Lectures supplémentaires' à la fin de ce livre.

9

Assistance et information



Points clés

- ◆ Il y a un grand nombre de groupes d'intérêt et d'associations qui peuvent vous aider à comprendre et vous débrouiller avec la dystrophie myotonique.
- ◆ Ces groupes peuvent aider à la fois la personne qui a été diagnostiquée ainsi que ses proches.
- ◆ La caractéristique essentielle des groupes d'intérêt est qu'ils sont à la fois conduits « par » et « pour » les patients et leurs familles.

Si vous avez lu ce livre jusqu'ici, vous devriez avoir appris beaucoup sur la dystrophie myotonique, les problèmes qui lui sont associés, ses aspects génétiques et même quelques éléments sur ses causes. Mais vous n'aurez pas encore grand-chose sur ce qui peut être fait pour aider à résoudre les différents problèmes que la dystrophie myotonique induit, pas plus que sur sa prise en charge globale et les traitements. Les 3 prochains chapitres essaient de couvrir ce sujet, le plus important pour vous en tant que patient. J'ai écrit ce chapitre sur l'information et l'assistance de manière séparée des autres, car il est souvent négligé ou omis dans les travaux à visée médicale. L'assistance peut être obtenue à partir d'une gamme étendue de sources (table 9.1) et je dirai quelque chose sur chacune d'entre elles.

Assistance de la part des familles et des amis

C'est la forme la plus naturelle d'assistance que les personnes atteintes de dystrophie myotonique puissent recevoir, en fait tellement naturelle qu'elle est le plus souvent oubliée ou considérée comme acquise. Si toute l'assistance donnée quotidiennement par les familles au fil des années devait être soudainement enlevée, la société s'effondrerait rapidement. Malheureusement, toutes les personnes ne bénéficient pas de cette assistance, ou bien elle peut être perdue suite au décès du parent ou partenaire, ou à cause d'un divorce. Quelques personnes éprouvent des difficultés pour accepter aide et assistance en particulier de la part d'une famille élargie ou d'amis.

D'où l'importance de reconnaître que les soignants et les membres des familles nécessitent également de l'assistance. Ils peuvent se sentir menacés de courir le risque de la maladie pour eux-mêmes, par une perte de revenus dans la famille, ou parce qu'ils sont liés à un patient sévèrement atteint, sans possibilité de soulagement. Il est naturel que les gens souhaitent atteindre leurs buts dans la vie, sans que tout tourne autour de la maladie. Il est

souvent difficile de résoudre une telle situation, mais cela aide au moins à l'identifier. Je souhaite aussi que ce livre soit de quelque utilité aux familles et soignants en clarifiant les problèmes liés à la dystrophie myotonique.

Les amis peuvent trouver particulièrement difficile de continuer de rester aux côtés de quelqu'un qui puisse être incapable de participer à des activités partagées. Ils peuvent ne pas savoir quand mentionner la dystrophie myotonique ou s'inquiéter de causer de la peine. J'insiste, les amis proches tireront généralement bénéfice d'en savoir plus sur les troubles.

Table 9.1 Dystrophie myotonique - sources d'assistance

◆ Famille et amis
◆ Groupes d'intérêt
◆ Associations élargies aux dystrophies musculaires
◆ Groupes de malades
◆ Agences sociales d'assistance

Groupes d'intérêt

Je n'ai aucun doute sur le fait que l'information et le développement des groupes d'intérêt a été de la plus haute importance pour beaucoup de maladies, particulièrement celles qui sont moins fréquentes et moins bien reconnues. La dystrophie myotonique est un excellent exemple de cela et je n'ai aucune hésitation pour affirmer que la plupart des patients et leurs familles tireront autant de bénéfice en rejoignant un tel groupe que tout ce que les médecins pourront leur offrir. Mon expérience personnelle est issue de l'activité du groupe anglais, mais des groupes similaires se développent de manière incroyable dans d'autres pays. Quelles spécificités ces groupes d'intérêt ont-ils à offrir?

D'abord, la prise de conscience que l'on n'est plus seul, et que la dystrophie myotonique est un problème qui affecte beaucoup d'autres personnes et familles. Cela se traduira non seulement par un soulagement, mais souvent comme une surprise, étant donné que la plupart des familles n'auront pas rencontré de familles concernées dans leur voisinage immédiat ou leur ville. Même si l'on reste là, le seul fait de savoir qu'on appartient à un groupe plus vaste de gens dans le même état que vous peut être une aide appréciable.

Le bénéfice suivant est l'accès à une information précise et pertinente. Le groupe d'intérêt est souvent la première source de cela ou du moins la première source d'information qui vous concerne clairement. Cela s'applique même à l'âge de l'Internet (voir plus bas), par l'intermédiaire duquel les personnes peuvent recevoir une information potentiellement confuse ou difficile à interpréter.

Une troisième et profitable aide que les groupes d'intérêt peuvent apporter consiste en des suggestions pratiques pour traiter les problèmes liés à la maladie tels que la mobilité, les autres activités journalières ou des problèmes plus spécifiques. Etant donné que plusieurs de ces problèmes ne peuvent pas recevoir d'aide par des mesures d'ordre médical, l'expérience de la prise en charge apportée par les patients individuels et par les familles peut être d'une particulière aide. L'aide se présente souvent comme des contributions ou notes relevées dans des bulletins d'information ou des réunions. Le contact personnel sous la forme de réunions élargies ou plus locales est un des rôles importants des groupes d'intérêt. Une grande réunion annuelle est souvent perçue comme un événement social festif dans le calendrier, et peut aussi se traduire par le resserrement de liens d'amitié individuels. Naturellement, certaines personnes ont un tempérament plus sociable que d'autres et dans un premier temps il peut être déroutant de rencontrer un groupe d'autres personnes dans le même état que vous, particulièrement s'ils sont plus sévèrement atteints, mais globalement, beaucoup de personnes tirent un réel profit de ces réunions.

Une des plus importantes fonctions des groupes d'intérêt est de fournir un réseau d'informations sur les disponibilités médicales ou autres installations dans une zone donnée et de promouvoir leur amélioration. Alors que l'action de plus grandes associations est usuellement requise si les changements doivent venir de manière nationale, les groupes d'intérêt sont les mieux placés pour exploiter l'expérience des malades et des familles pour ce qui est des médecins et cliniques situés dans une zone particulière, qui sont les plus compétents et serviables, et ceux qui sont le plus à éviter. Il est souvent possible pour une ou deux familles actives de créer un réel intérêt parmi les médecins et autres professionnels qui manquent auparavant par méconnaissance ou manque d'informations sur la dystrophie myotonique. Il est toujours meilleur d'utiliser une approche graduelle et pleine de tact en faisant cela, et si l'on a le soutien et l'information en provenance d'un groupe d'intérêt, cela rend la tâche plus simple.

La caractéristique essentielle d'un groupe d'intérêt est qu'il est piloté « par » mais aussi « pour » les patients et familles. Ils peuvent avoir des professionnels qui les conseillent ou qui les aident de manières spécifiques, mais il est important que ceux-ci ne dominent pas le groupe ou interfèrent avec son fonctionnement. De la même manière, les groupes d'intérêt auront souvent beaucoup de membres motivés pour promouvoir et participer à la recherche, mais il est essentiel que les chercheurs ne tirent pas d'avantage abusif de cela. Etant donné que les groupes d'intérêt ont généralement des liens personnels et une taille relativement petite en possibilités d'aide, il s'ensuit qu'il y a des fonctions qui sont mieux entreprises par des organisations plus grandes possédant plus d'infrastructure et de support administratif. C'est là que les associations élargies impliquées dans les dystrophies musculaires en général ont un rôle particulièrement important à jouer.

En France, il existe un groupe d'intérêt pour la dystrophie myotonique composé d'une vingtaine de personnes, malades ou parents de malades, des diverses régions de France. Ce groupe mène des actions d'information et de sensibilisation auprès des malades et de leurs familles, tout en étant en contact étroit avec les médecins et les chercheurs. Le groupe organise régulièrement des journées d'informations pour les familles à Paris et en Province, a mis en place des "clubs de discussions" entre malades dans différentes villes de France, dispose d'un "blog" d'information sur le site de l'AFM (<http://steinert.blogs.afm-telethon.fr>) et d'un numéro de téléphone pour les contacts (33 679 596 749), ainsi que d'une boîte de courrier électronique (steinert@afm.genethon.fr). Le groupe organise annuellement une rencontre avec les médecins et les chercheurs pour faire le point sur les avancées de la recherche et de la prise en charge des différents symptômes de la maladie. L'adresse postale du groupe est : AFM - Groupe Steinert, 1 rue de l'Internationale, BP 59, 91002 EVRY CEDEX, FRANCE.

Associations élargies consacrées aux dystrophies musculaires

L'assistance disponible pour les patients et membres des familles en provenance de celles-ci est complémentaire des fonctions des groupes d'intérêt. Elles sont généralement organisées à une échelle nationale, et les exemples sont la Muscular Dystrophy Association américaine, l'Association Française contre les Myopathies (AFM, France) et la Muscular Dystrophy Campaign (UK). Elles sont particulièrement importantes dans les petits pays comprenant peu de familles pour chaque type de dystrophie. Les adresses Web et postales sont données dans l'annexe 1. En raison de leurs revenus plus élevés et de leurs activités aptes à lever des fonds, ces entités sont mieux placées que les groupes d'intérêt pour financer la recherche, particulièrement la recherche en laboratoire onéreuse. De plus, elles auront généralement un comité scientifique indépendant pour être sûr que les candidatures en vue des financements soient évaluées minutieusement.

La production documentaire est aussi possible sur une plus grande échelle que les groupes d'intérêt ne peuvent usuellement piloter. Ainsi, au Royaume Uni, des fascicules très utiles sur la dystrophie myotonique sont disponibles en même temps que des livres généraux sur les aides aux handicapés. La formation de soignants familiaux dans différentes régions s'est avérée d'une grande valeur en tant que lien entre les patients et les structures médicales. L'inconvénient de ces associations élargies est qu'elles doivent couvrir une large gamme de maladies musculaires très différentes, ainsi est-il difficile de se focaliser sur l'une d'entre elle ; c'est pourquoi les groupes d'intérêt et les structures élargies ont chacun des rôles profitables et distincts.

Autres entités utiles

Au niveau international, il est important d'avoir des liens étroits entre les pays, particu-

lièrement en aidant les plus petits pays ou ceux qui ont des structures moins bien développées. L'Alliance Européenne des Associations pour la Dystrophie Musculaire (EAM-DA) agissant en tant que fédération en compagnie du Centre Européen Neuromusculaire (ENMC) a été précieuse en organisant des réunions de petits groupes d'experts de différentes dystrophies musculaires, incluant la dystrophie myotonique. Ces structures internationales apportent une aide en augmentation pour aider à promouvoir et standardiser les essais cliniques des possibles nouvelles thérapies. Quand on en vient au lobbying politique, une approche combinée est aussi plus efficace que des approches séparées par de nombreuses petites sociétés. Au Royaume Uni, le Genetic Interest Group (GIG) qui représente plus de 100 associations séparées de maladies a été extrêmement efficace pour promouvoir des services pour les maladies génétiques, tandis que plusieurs groupes de handicap se sont mobilisés fortement sur les problèmes communs à différentes maladies, tels que la mobilité, l'accès et l'éducation.

Internet et l'information

Avec beaucoup (probablement la plupart dans certains pays) de familles ayant accès à Internet, on est en présence d'un outil puissant au service des patients atteints de dystrophie myotonique. Au niveau pratique, le web permet de faire ses courses et d'acheter très facilement une large gamme de produits pour ceux dont la mobilité est restreinte. Egalement, il est en train de devenir le principal fournisseur d'informations sur les aspects médicaux liés à beaucoup de maladies, incluant la dystrophie myotonique. L'annexe 1 donne quelques unes des adresses web les plus utiles.

Cette immense quantité d'informations signifie que, aujourd'hui, très peu de gens sont complètement démunis d'informations, mais le problème est maintenant de savoir comment les trier et comment reconnaître ce qui est précis, approprié, et applicable à votre propre cas. Un collègue a décrit la situation comme essayer de « boire à une bouche d'incendie », vous pouvez être renversé par le volume et la pression des informations.

En utilisant ces données, vous devez vous souvenir qu'elles ne sont pas filtrées, vérifiées ou censurées, aussi peuvent-elles être précises ou pas. Vous devriez être très prudent en rendant une information qui vous concerne visible sur Internet, elle va être accessible au monde entier. De même, alors que des groupes de conversation informelle peuvent être très profitables pour des personnes qui ont des problèmes de mobilité, qui habitent dans des contrées isolées, ou qui ont peur du contact frontal au sein des groupes d'intérêt, vous devriez être prudent dans l'utilisation que vous en faites.

En conclusion, il y a maintenant une grande quantité d'assistance et d'informations accessibles pour vous et votre famille. La plupart de cette information est claire et profitable, et il y a un grand nombre de personnes bien informées et serviables qui peuvent vous aider.

Vous ne devriez plus vous sentir seul et, en utilisant judicieusement l'assistance vous serez à la fois capable d'en tirer bénéfice et d'aider les autres dans des situations similaires.

10

Prise en charge et traitements actuels



Points clés

- ◆ Bien qu'il n'y ait pas de traitement spécifique de la dystrophie myotonique, beaucoup de choses peuvent être faites pour la prise en charge et le traitement des aspects particuliers de la dystrophie myotonique qui peuvent grandement vous aider.
- ◆ Chaque cas de dystrophie myotonique est différent et différents patients nécessiteront différentes approches selon la sévérité des problèmes particuliers rencontrés et leur âge.
- ◆ L'information de ce chapitre peut être utilisée lorsque vous rencontrez des médecins ou des professionnels pour discuter de la prise en charge.
- ◆ Il est certes important de se maintenir en bonne santé générale et de rester mobile, mais les activités épuisantes peuvent faire plus de mal que de bien.
- ◆ Regardez autour de vous, à la maison et au travail et voyez comment votre environnement peut être adapté pour vous aider.

Beaucoup de personnes ayant une dystrophie myotonique récemment diagnostiquée et qui ont demandé quels traitements pouvaient être donnés, ont été découragées d'entendre la réponse « rien ». Bien que cela reste actuellement vrai en ce qui concerne un médicament ou un traitement médical susceptible de radicalement affecter le cours de la maladie, ce n'est absolument pas vrai en terme de mesures qui peuvent être bénéfiques, voire même sauver la vie, à plusieurs moments au cours de la maladie. Les symptômes spécifiques peuvent aussi être traités au fur et à mesure de leur survenance. Le chapitre 11 traite des perspectives pour un traitement définitif ou curatif, mais dans ce chapitre, je traite de ce qui peut être fait ici et maintenant et qui est accessible à tous les patients ayant une dystrophie myotonique.

En plusieurs endroits de ce livre, j'ai mis l'accent sur la variabilité de la dystrophie myotonique; cela signifie que différents patients auront besoin de différentes approches en fonction de la sévérité de leurs problèmes particuliers et aussi de leur âge. Etant donné que l'âge apporte une considérable différence, j'ai considéré de manière séparée la prise en charge des adultes et des enfants bien qu'il y ait un recouvrement considérable. J'ai syn-

thétisé la plupart des informations dans des tables et références croisées avec les chapitres précédents qui couvrent les différents problèmes. Il peut être utile de faire des copies de certaines de ces tables à conserver avec vous lorsque vous rencontrez les médecins ou les professionnels pour discuter de la prise en charge.

Symptômes musculaires

Voir table 10.1. Actuellement, la raideur due à la myotonie est le seul symptôme musculaire qui requiert et répond à un traitement médicamenteux spécifique, et seule une minorité de personnes en a besoin. Rappelez-vous que la myotonie va vous accompagner pendant de nombreuses années, et que même si les effets annexes sont peu fréquents, ils peuvent se produire sur une grande période de temps. Le médicament le plus utilisé maintenant est la mexilétine, mais quelques patients continuent d'utiliser des médicaments plus anciens tels que la phénytoïne, la quinine ou la procaïnamide. Les doses sont à déterminer par votre médecin. La plupart de ces médicaments peuvent avoir un effet dépressif sur la conduction cardiaque (bien qu'ils soient aussi utilisés en dehors des maladies du muscle pour traiter des problèmes cardiaques), donc si vous avez une maladie cardiaque, il vaut mieux les éviter, ou les utiliser seulement sous une stricte surveillance.

La phénytoïne en excès peu causer des déséquilibres, elle peut aussi être dommageable au fœtus pendant la grossesse, aussi si vous êtes enceinte ou, (c'est au moins aussi important), si vous envisagez de le devenir à court terme, il vaut mieux éviter tout médicament contre la myotonie. La faiblesse musculaire n'est actuellement aidée par aucun médicament, bien que des produits en cours d'essai ou émergents dans l'avenir vont fort heureusement modifier cette situation. Il est sage d'avertir ici qu'il vaut mieux ne pas utiliser de médicaments qui ont été déclarés utiles pour d'autres maladies musculaires dans l'espoir qu'ils pourraient vous aider également. Rien ne dit qu'ils le feront, et il est même tout à fait possible qu'ils vous fassent du mal. C'est le cas des stéroïdes de différents types, certaines fortes doses de vitamines et minéraux et des herbes et remèdes traditionnels. Rappelez-vous que les médecines dites « naturelles » peuvent être aussi toxiques que les « artificielles ». La digitale et la belladone en sont des exemples mortels.

Table 10.1 Traitement des symptômes musculaires dans la dystrophie myotonique

Raideur musculaire	Médicaments uniquement si les symptômes sont gênants
Faiblesse des jambes et des pieds	Attelles de cheville en plastique, releveurs de pieds
Faible du cou	Minerves, appui-tête dans les voitures, chaises
Paupières tombantes	Lunettes élévatrices (rarement chirurgie)
Faiblesse générale	Fauteuil roulant (électrique pour l'usage extérieur)

Faire un régime déjà a été mentionné au chapitre 3 pour lutter contre l'excès de poids ; il n'y a pas de preuve que des facteurs diététiques puissent particulièrement améliorer la force musculaire, et, alors qu'un régime alimentaire nourrissant est raisonnable, il n'y a pas de raison de dépenser de l'argent en plus pour des régimes spéciaux dans l'espoir qu'ils amélioreront vos muscles.

On a souvent posé la question de l'exercice physique et, là encore, cela a déjà été mentionné plus tôt. Il est certes important de rester en bonne santé et mobile, mais les activités exténuantes telles que la course à pied sur de grandes distances ou le soulèvement de poids sont de nature à faire plus de mal que de bien (bien que je doive dire qu'il y ait relativement peu de preuves objectives de cela). La natation est jugée profitable par beaucoup dans la mesure où elle soulage l'essentiel du poids du corps. N'essayez pas de perdre du poids en augmentant l'exercice comme une alternative à la réduction de votre prise calorique, c'est rarement bénéfique.

Si vous ne pouvez pas rendre vos muscles plus forts, vous pouvez, au moins, par une organisation soignée, diminuer une partie de leurs sollicitations. Là, nous revenons vers les mesures de bon sens, mais il est surprenant de voir comme elles ne sont pas fréquemment utilisées. En terme de mobilité générale, les besoins des patients atteints de dystrophie myotonique sont jusqu'à un certain point semblables à ceux d'autres patients ayant des problèmes musculaires et sont mieux évalués par un expert dans ce domaine ; ce sera souvent un thérapeute professionnel en lien étroit avec un kinésithérapeute. Souvent, aujourd'hui, de tels experts sont localisés dans des centres où les besoins peuvent être mieux évalués que dans une clinique, et où une gamme complète d'appareils et d'aide au handicap peut être essayée. Il est important pour toutes les personnes concernées de savoir que la dystrophie myotonique pose des problèmes de mobilité plus par le biais d'une faiblesse des membres inférieurs et des pieds qu'au travers de l'implication des grands muscles porteurs. Cela peut influencer l'approche requise.

La conduite est de la plus grande importance si votre faiblesse musculaire vous empêche de marcher sur de longs trajets et si les transports publics sont peu développés. Vous devriez réfléchir soigneusement pour savoir si votre véhicule nécessite une adaptation ; avant de le changer, essayez d'obtenir un avis d'expert sur le type de voiture la mieux adaptée. Rappelez vous aussi que la faiblesse des muscles du cou rend particulièrement important d'avoir un bon appuie-tête, ceci est vrai pour les passagers comme pour le conducteur.

La faiblesse de muscles particuliers peut également être contournée; ainsi, la perte de l'équin sur les pieds, un problème courant dû à la faiblesse aux chevilles, peut être corrigée en portant des attelles en plastique moulées qui se placent dans les chaussures et sont invisibles. Une minerve souple, portée comme le font les gens qui ont d'autres problèmes au cou, peut s'avérer

utile, en particulier si une douleur au cou ou des maux de têtes sont associés à la faiblesse du cou. Les paupières tombantes peuvent être soutenues par des lunettes spéciales.

Aides et appareils ménagers

Les tentatives pour palier à votre faiblesse musculaire ne devraient pas s'arrêter à des adaptations concernant votre corps ; vous devriez examiner votre environnement pour identifier comment il pourrait être adapté pour vous aider. Cela concerne principalement votre maison, mais votre poste de travail est aussi important. Des adaptations pour éviter les blessures sont clairement vitales et ont déjà été mentionnées, mais de tels changements éviteront également des efforts et de la fatigue, et vont diminuer votre fatigabilité. Tout changement majeur dans ce domaine requiert une organisation avec un avis d'expert, là encore les compétences d'un thérapeute professionnel ou un centre de vie pour handicapés peuvent être précieuses. Ils ont également besoin de réflexion et organiser les choses très en avance, alors ne remettez pas les choses à plus tard jusqu'à ce qu'une situation de crise survienne.

Enfin, si votre faiblesse est sévère et votre mobilité particulièrement réduite, avez-vous réfléchi à utiliser un fauteuil roulant, notamment pour les sorties à l'extérieur ou en terrain non familier? J'ai remarqué que, initialement, beaucoup de gens sont réfractaires à l'idée même de cette possibilité et ce même s'ils envisagent d'arrêter la pratique de leurs activités favorites ; un fauteuil roulant, particulièrement s'il est motorisé, leur permettrait de les poursuivre et de rester relativement indépendants. J'utilise envers ces personnes réfractaires l'analogie de nos ancêtres d'il y a quelques générations qui rechignaient à utiliser les inventions modernes telles que la voiture ou le train. Combien de personnes envisageraient maintenant d'aller d'une ville à l'autre à pieds? Habituellement, une fois que les personnes visualisent le bénéfice qu'elles peuvent en tirer pour elles-mêmes, il est plus facile d'accepter l'utilisation du fauteuil roulant ou de toute autre aide à la mobilité.

Problèmes médicaux

J'ai déjà insisté sur le fait que les problèmes médicaux variés susceptibles d'être associés à la dystrophie myotonique peuvent pour certaines personnes être autant voire plus générateurs de soucis que la faiblesse musculaire, et que s'ils ne sont pas reconnus et traités, ils peuvent être dangereux, même pour ceux qui n'ont pas de symptômes musculaires sévères. Il est vital que ces aspects généraux soient vérifiés sur une base régulière et ne soient pas négligés par les neurologues et les autres spécialistes en maladies musculaires. La table 10.2 synthétise les plus importants problèmes médicaux qui peuvent nécessiter une prise en charge et un traitement ; ils sont abordés plus complètement au chapitre 4, aussi seulement quelques commentaires sur les types de traitement sont-ils donnés ici.

Les problèmes cardiaques

Le traitement requis dépend du type de perturbation rythmique et doit être déterminé par un spécialiste du cœur. Si les médicaments ne restaurent ou ne maintiennent pas un rythme cardiaque régulier, un traitement électrique peut être nécessaire, alors que pour une conduction ralentie (« bloc cardiaque »), un pacemaker peut être nécessaire. Il y a un débat considérable sur l'opportunité d'insérer ce dernier avant l'occurrence des premiers symptômes ou d'attendre. Incidemment, si ces procédures semblent alarmistes, vous devez vous souvenir qu'elles sont souvent utilisées chez de très vieux ou frêles malades, qu'elles ont de bons résultats, et en tout cas, qu'elles ne sont nécessaires que pour une minorité des malades de la dystrophie myotonique.

Tabla 10.2 Prise en charge et traitement des problèmes

Cœur	ECGs réguliers, investigations plus complètes si nécessaires. Médicaments spécifiques pour corriger le rythme cardiaque, pacemaker si indiqué
Cage thoracique	Eviter la pénétration de nourriture ou de liquide dans les poumons. Prise rapide d'antibiotiques pour les infections. Ventilation assistée nocturne si nécessaire.
Problèmes d'intestins	Médicaments antispasmodiques pour les douleurs abdominales et les symptômes d'irritation de l'intestin
Somnolence diurne	Exclure une fonction respiratoire affaiblie. Des médicaments spécifiques comme le modafinil peuvent aider
Diabète	Modification de régime, insuline peu fréquente
Cataracte	Bons résultats chirurgicaux

Les problèmes pulmonaires

S'ils sont dus à des fausses routes alimentaires, la solution consiste à les reconnaître et à les arrêter. L'ajustement du régime alimentaire en lien avec un thérapeute de la déglutition et de la parole peut aider, de la même manière qu'on peut éviter les reflux de nourriture en provenance de l'estomac en évitant le sommeil à plat ainsi que les repas du soir copieux et tardifs.

Si c'est la faiblesse des muscles respiratoires la nuit qui est en cause, une aide peut être apportée en portant un dispositif qui stimule la respiration nocturne, bien que ce soit rarement requis. Il est important que toutes les bronchites ou infections de la gorge soient traitées depuis le début avec des antibiotiques pour éviter les infections «descendant sur la poitrine», qui vont plus que probablement se produire si la toux est faible. Là encore, un kinésithérapeute pourra vous apprendre des exercices de respiration pour garder la poitrine dégagée. Une simple mesure de la fonction pulmonaire devrait toujours faire partie de l'évaluation médicale régulière de la dystrophie myotonique.

Les problèmes intestinaux et les douleurs abdominales

Ils peuvent être aidés par des médicaments variés qui relâchent les muscles de la paroi intestinale, comme c'est le cas dans les problèmes courants d'«intestin irritable». Un régime enrichi en fibres peut être utile, et dans le cadre du traitement de la constipation, il est important d'éviter la paraffine liquide (moins utilisée de toute manière aujourd'hui), qui peut être particulièrement dangereuse si elle pénètre dans les poumons.

Hypersomnie diurne

C'est un symptôme pénible pour lequel des essais sont actuellement en cours en utilisant plusieurs médicaments dont il faudra suivre les progrès. Le Modafinil® est le plus étudié parmi eux; bien qu'il n'aide pas tout le monde, il vaut bien un essai si le problème est significatif.

Diabètes

Le diabète est présent dans une faible proportion de malades de la dystrophie myotonique et il est souvent du type qui ne requiert pas d'insuline. S'il est présent, pourtant, un contrôle de bonne qualité est encore plus important que pour les autres diabétiques. Vous ne souhaitez pas accroître nécessairement vos autres problèmes de santé.

Cataractes

Finalement, la cataracte peut être enlevée par voie chirurgicale avec d'excellents résultats, même si vous êtes en mauvaise santé ou âgé.

Naturellement, il y a un grand nombre de complications rares de la dystrophie myotonique que je n'ai pas mentionnées ici, en général, leur traitement n'est pas différent de ce qu'il est en l'absence de dystrophie myotonique. Toutefois, il est toujours important pour qui traite le problème particulier de savoir que vous avez une dystrophie myotonique, sinon il court le risque d'aggraver d'autres aspects de votre maladie

Chirurgie et anesthésie

Nous en aurons probablement tous besoin à un moment ou un autre de notre vie, que ce soit en raison d'une maladie ou d'un accident. Si vous avez une dystrophie myotonique, il n'y a aucune raison pour que vous aussi ne puissiez en tirer bénéfice, mais elles doivent être utilisées avec les plus grandes précautions et en bonne connaissance de votre maladie. Il y a plusieurs points que vous et vos docteurs devez considérer.

1. **Avez-vous réellement besoin d'une opération?** Vous devriez réfléchir soigneusement pour savoir si elle apportera une grande différence dans votre vie, s'il y a des alternatives non chirurgicales et si le diagnostic chirurgical est vraiment posé. Vos symptômes (par exemple douleur abdominale) pourraient-ils être reliés à votre dystrophie myotonique et mieux relever d'un traitement médicamenteux? Si vous avez vraiment besoin d'une opération, les questions à se poser sont décrites ci-dessous.
2. **Où l'opération doit elle être pratiquée?** la réponse est simple : uniquement dans un hôpital qui a les installations de secours adéquates, incluant des soins intensifs si quelque chose se passait mal. Cela s'applique particulièrement pour les procédures relativement simples qui peuvent être envisagées en libéral ou dans d'autres structures qui ne possèdent pas de telles installations de secours - cela peut-être très bien si vous êtes en bonne santé, mais pas si vous avez une dystrophie myotonique. Au Royaume Uni, il n'y a rien qui puisse remplacer un hôpital du National Health Service avec un personnel allégé de service la nuit même si vous avez déjà une assurance privée.
3. **Le chirurgien et l'anesthésiste doivent connaître votre état à l'avance.** Ca ne sert à rien de les avertir sur le chemin de la salle d'opération. De même, ils doivent réaliser les dangers potentiels de manière à préparer les installations et procédures nécessaires.
4. **Qu'est ce qui doit être fait avant, pendant et après l'opération?** Cela peut varier selon le type d'opération et d'anesthésie, aussi n'est-il pas raisonnable d'établir des règles fixes. J'ai donné en annexe 2 les procédures employées par les anesthésistes et leurs collègues dans notre centre ; bien qu'elles soient techniques, vous pouvez les recopier et les donner aux personnes concernées.
5. **La chirurgie en urgence.** Si vous avez un accident de voiture ou pour toute autre urgence, il se peut que l'on n'ait pas le temps de réaliser les actions précédemment soulignées, mais si vous transportez sur vous une carte d'alerte ou un bracelet montrant clairement que vous êtes porteur d'une dystrophie myotonique, cela alertera le personnel de soin. Le Groupe d'Intérêt dystrophie myotonique du Royaume-Uni dispose maintenant d'une carte plastifiée au format portefeuille et une feuille repliable qui donne un jeu d'information basique (voir Annexe 3).

L'accouchement

Les problèmes de grossesse et d'accouchement ont été mentionnés au chapitre 7, mais si vous avez une dystrophie myotonique et que vous êtes enceinte, il est important de reconnaître que les césariennes ou l'anesthésie sont des aboutissements courants, aussi est-il essentiel pour vous autant que pour votre bébé d'accoucher dans un hôpital présentant un plateau d'installations complet.

Gestion globale

Vous reconnaîtrez à la lecture de ce chapitre qu'il est plus facile et efficace que les différents aspects de la gestion et du traitement de votre DM soient coordonnés plutôt que traités par petits morceaux par une série de différents spécialistes. Naturellement, il y aura toujours besoin d'un spécialiste pour les problèmes de cataractes ou les complications cardiaques, mais ces spécialistes ne sont pas vraiment capables de gérer ou coordonner votre maladie comme un tout.

Au Royaume-Uni où chacun est enregistré avec un médecin de famille, celui-ci représente la meilleure personne pour agir en tant que coordinateur, même si beaucoup de médecins de familles sont grandement sous pression. Pour tirer le meilleur parti de votre médecin de famille, il vaut mieux ne pas attendre d'être malade mais s'arranger pour le ou la voir de manière à vous présenter, vous et votre maladie. Amenez un peu de littérature pertinente de manière à figurer dans votre dossier (mais seulement 1 ou 2 pages !) et discutez pour savoir si un rendez-vous régulier et les tests nécessaires (ECGs) doivent être prévus en cabinet ou à l'hôpital.

Rappelez-vous que la plupart des cabinets ont des infirmières attachées qui peuvent s'avérer le meilleur lien et peuvent être particulièrement utilisées pour organiser les sujets tels que l'évaluation thérapeutique et les bénéfices sociaux. Si le personnel du cabinet est familiarisé avec vous et les problèmes liés à votre maladie, vous obtiendrez probablement une aide beaucoup plus pertinente lorsque vous serez malade. La plupart des médecins s'intéresseront réellement plus à votre état d'autant plus qu'ils ne l'auront pas rencontré souvent avant. Rappelez-vous aussi que c'est le médecin de famille qui a le plus d'informations au sujet des différents spécialistes dans votre localité et saura le mieux qui recommander.

Au niveau des soins hospitaliers, il se peut que vous ayez accès à une clinique spécialisée dans le muscle; si elle prend en charge un grand nombre de malades ayant une dystrophie myotonique, alors elle constitue certainement un bon point d'entrée et une source d'aide experte. Il y a malheureusement peu de telles cliniques, aussi ne peuvent-elle pas suivre la totalité des malades sur une base régulière, mais elles constituent le meilleur endroit pour bénéficier d'une évaluation régulière et s'enquérir des nouveaux développements.

Idéalement, la meilleure combinaison est d'avoir un médecin de famille intéressé avec du personnel associé, complété par des visites occasionnelles (peut-être une fois par an) à un spécialiste d'une clinique du muscle, les problèmes spécifiques étant pris en charge par la plus appropriée de ces spécialités. Ajoutez à cela un contact avec un Groupe d'Intérêt actif au niveau local et national et vous obtiendrez un cadre satisfaisant pour vous aider dans toutes les difficultés qui peuvent provenir de votre maladie. Malheureusement, très peu de personnes bénéficient vraiment de ce service idéal, mais c'est un objectif à poursuivre et pour lequel il faut militer; si vous avez un système qui fonctionne bien dans certains domaines, il est toujours plus facile de convaincre ceux qui organisent les services de santé que leur domaine ne doit pas être déficient.

Pour conclure, il y a beaucoup à faire dans la gestion et le traitement des aspects spécifiques de la dystrophie myotonique pour vous aider grandement en tant que personne concernée, même en l'absence de médicament. Quelques-uns des points mentionnés requièrent une aide médicale, à la fois par des spécialistes dans des domaines particuliers et pour la coordination d'ensemble. Mais il y a beaucoup de choses que vous pouvez faire ou au moins démarrer par vous-mêmes si vous êtes bien informés sur votre état; vous pouvez adopter une attitude raisonnable en évitant les écueils probables et vous pouvez être prêts à être tenace mais patient et coopératif avec les personnels variés qu'ils soient médicaux ou autres qui vous apporteront l'aide dont vous avez besoin et qui pourraient moins bien connaître la dystrophie myotonique que vous. Les suggestions faites dans ce chapitre n'ont d'autre but que de vous aider à rester en aussi bonne forme que possible, de manière que lorsqu'un traitement efficace contre la DM aura été trouvé, vous puissiez en tirer le meilleur parti.

11

Le futur - vers une prévention efficace et un traitement de la dystrophie myotonique



Points clés

- ◆ Il n'y a pas de traitement médical éprouvé qui influence le rythme avec lequel la **dystrophie myotonique progresse ou qui puisse empêcher sa survenue pour ceux qui** portent l'anomalie génétique.
- ◆ La recherche sur la dystrophie myotonique est très active.
- ◆ Maintenant que les gènes responsables de la dystrophie myotonique sont identifiés, la recherche se focalise sur la mise au point de traitements efficaces.
- ◆ Les travaux conduits sur d'autres types de maladies musculaires pourront aider la compréhension de ce qui se passe dans la dystrophie myotonique.

Au moment où j'écris ce texte, il n'y a pas de traitement médical éprouvé qui influence le rythme avec lequel la dystrophie myotonique détériore globalement la santé, ni susceptible de prévenir sa survenue pour ceux qui portent l'anomalie génétique. Cela peut sembler décourageant pour commencer le dernier des principaux chapitres de ce livre, mais il vaut mieux être honnête dès le début avant de voir pourquoi et comment cette situation est en train de changer. Je vous ai déjà montré bien des choses qui permettent de vous aider dans des domaines particuliers en l'absence de traitement spécifique, mais elles constituent essentiellement des mesures d'attente jusqu'à l'apparition de quelque chose d'efficace pour modifier le cours de la maladie. Je suis plus optimiste maintenant que jamais depuis les 30 dernières années où j'ai été impliqué dans la dystrophie myotonique, aussi dans ce chapitre, je voudrais vous indiquer pourquoi et dans quels domaines les avancées vont probablement apporter une aide pratique.

Compréhension et recherche

Le chapitre 8 a mis en évidence où nous en sommes actuellement ; il est facile d'oublier que jusqu'en 1992 nous n'avions absolument aucune idée sur la nature de l'anomalie génétique responsable de la dystrophie myotonique, alors que cela fait seulement 5 ans que nous

commençons à faire le lien entre cette anomalie et la manière avec laquelle les muscles et les autres organes sont endommagés.

Cela ne se serait pas produit sans la recherche, principalement en laboratoire, mais aussi sans faire appel à la recherche clinique sur des gens comme vous ou votre famille. Beaucoup de ce travail a pu sembler de temps à autres frustrant, et même décourageant, mais c'est l'objectif de comprendre comment les choses se passent - et se passent mal - dans l'espoir ultime d'aboutir à un traitement qui a soutenu les travaux des scientifiques et des acteurs cliniques. Il est probablement vrai de dire que c'est en 1992 que le point de non retour a eu lieu ; une fois que le gène et sa mutation ont été découverts, il était clair qu'il ne s'agissait plus que d'une question de temps, de travail difficile et de persévérance qui amèneraient à la compréhension de ce qui ne va pas dans la dystrophie myotonique, et qui serait alors le point de départ en direction du traitement.

Un médicament de la dystrophie myotonique pourrait-il apparaître sans ce long processus d'amélioration des connaissances par la recherche ? De mon point de vue, c'est très improbable, bien que pas totalement impossible. La plupart des annonces de traitements médicaux nouveaux qui n'étaient pas basés sur des faits clairs ou des preuves se sont avérées être des illusions. Il y a eu beaucoup de telles annonces faiblement étayées pour d'autres dystrophies musculaires, mais aucune n'a été jusqu'à des tests rigoureux, et n'ont eu comme seul résultat que beaucoup de patients et de familles déçues. Il n'y a pas vraiment de raccourci, aussi frustrant que cela puisse paraître.

Toutefois, il est important de reconnaître que ce n'est pas seulement la recherche sur la dystrophie myotonique elle-même qui va s'avérer utile. Les travaux sur d'autres types de maladies des muscles peuvent apporter des idées clés sur ce qui se passe dans la dystrophie myotonique, tandis que la recherche basique sur des mécanismes de processus normaux peut aussi être d'une grande importance – bien que ceux qui réalisent le travail puissent ne jamais avoir entendu parler de la dystrophie myotonique! C'est pourquoi il est important que tous ceux qui sont impliqués dans la recherche restent en étroit contact et se rencontrent pour échanger leurs idées - on ne sait jamais d'où pourra venir la prochaine avancée. Quelles avancées dans la recherche sont les plus susceptibles de déboucher sur un traitement ?

A partir de maintenant, je dois spéculer, aussi ce que je vais dire pourrait s'avérer faux. Mais il n'y a pas de mal à vous faire partager mes pensées, étant entendu que vous reconnaissez que ce ne sont que des idées, et que je suis principalement un acteur clinique et non un scientifique de laboratoire.

Thérapie au niveau du gène

Commençons par la modification génétique ou mutation et voyons s'il est possible de la corriger. Nous avons vu que pratiquement tous les malades de la dystrophie myotonique ont la même modification génétique ; l'augmentation de taille d'une séquence répétée de triplets dans une zone particulière d'un gène spécifique. Très globalement, plus l'expansion est grande et plus la maladie est grave, aussi pouvons-nous modifier cela en quelque manière ? En fait, cela peut arriver de manière occasionnelle et de manière naturelle chez des personnes ayant été identifiées pour avoir clairement hérité la copie anormale du gène de leurs parents porteurs et pourtant se portent bien. Cela est dû au fait que la séquence répétée agrandie a diminuée pour revenir à une taille normale. Pourrait-on provoquer cela chez un malade ? Avec toute la publicité donnée à la thérapie génique, il peut sembler possible de remplacer le gène affecté par une copie normale et empêcher ainsi la maladie de se déclarer. Malheureusement, ce n'est pas de mon point de vue une possibilité crédible pour plusieurs raisons. D'abord, à moins de réaliser le changement à un stade très précoce de l'embryon il n'y a pas de moyens de corriger l'altération partout à l'intérieur du corps, alors que le simple ajout d'une copie normale – disons à un muscle – plus tard dans la vie n'aurait pas beaucoup de chance d'aider étant donné que toutes les preuves suggèrent que ce n'est pas le manque d'un gène normal qui cause la maladie. Après tout, chaque malade atteint de la dystrophie myotonique possède une copie normale en complément de la copie modifiée, et pourtant cela n'empêche pas la maladie de se développer. Aussi, je doute qu'aucune forme de thérapie génique n'améliore significativement les choses.

Modification de l'ARN

L'approche suivante est peut-être la plus excitante et pourrait apporter une approche entièrement nouvelle au traitement. Pour ceux parmi vous qui auraient oublié (depuis le chapitre 8) ce qu'est l'ARN, c'est l'intermédiaire chimique entre le gène lui-même (fait d'ADN) et les protéines, qui contrôlent réellement les fonctions corporelles. Nous avons vu au chapitre 8 que l'un des effets de l'expansion des répétitions de triplets dans la dystrophie myotonique semble d'affecter la production des molécules ARN dans les noyaux cellulaires, qu'elles deviennent toxiques et qu'elles affectent d'autres types d'ARN produisant des protéines nécessaires au fonctionnement du muscle, du cœur, et des autres organes. Si l'on pouvait inventer des moyens pour stopper ce processus, alors le fonctionnement des différents types d'ARN pourrait être corrigé et permettre la production des différentes protéines normalement. Cette approche est tellement nouvelle qu'il n'est pas raisonnable d'espérer des avancées rapides dans les traitements, mais, maintenant qu'elle est reconnue, c'est un domaine qui doit être investigué et un bon exemple de l'importance vitale de comprendre les processus impliqués. Dès maintenant des chercheurs étudient des modèles animaux dans lesquels une séquence répétée de triplets anormale a été introduite de façon à investiguer le processus de piégeage de l'ARN et voir s'il peut être modifié. Les premiers résultats sont pour le moment très encourageants mais nous devons attendre la fin de ces

études avant de passer aux essais chez les malades.

Traitement au niveau de la protéine

J'ai déjà indiqué que la dystrophie myotonique, à la différence de certaines maladies génétiques, n'est pas simplement le résultat d'une protéine unique déficiente, qui peut être remplacée d'une quelconque manière. Toutefois, maintenant il devient évident que plusieurs protéines différentes sont impliquées, probablement parce que leurs l'ARN respectifs sont touchés ce qui empêche leur synthèse adéquate. Il devrait donc devenir possible de trouver quelle protéine particulière est impliquée dans chacun des aspects particuliers de la maladie – muscles, cœur, yeux, ainsi de suite – et de se concentrer sur le moyen de donner à cette protéine particulière un meilleur fonctionnement. Cela pourrait être plus facile que de modifier l'ARN, d'autant plus que nous en savons déjà beaucoup au sujet de certaines des protéines qui semblent impliquées. Il ne me surprendrait pas qu'une telle approche devienne faisable dans les 5 prochaines années.

Recherche sur les animaux

Tout le monde souhaiterait l'éviter si c'était possible, mais il faut regarder en face le fait que pour beaucoup de programmes de recherches, incluant certains des plus importants, l'utilisation de l'animal est essentielle. C'est en particulier le cas pour les modèles animaux transgéniques, dans lesquels il est maintenant possible d'introduire la modification génétique d'une maladie humaine comme la dystrophie myotonique (usuellement des souris) afin d'étudier ses effets. Cela ne pourrait être réalisé sur des volontaires humains pour des raisons éthiques ou de sécurité et plusieurs des plus récentes et prometteuses avancées dans notre compréhension de la dystrophie myotonique ont été issues de cette approche.

Quand l'étape suivante vient à évaluer de nouveaux produits pour les traitements, de tels modèles animaux seront également importants pour voir si les produits sont efficaces et s'ils ont des effets dangereux ou pas. En même temps, il faut reconnaître que la recherche génétique a fait en sorte d'éviter les expérimentations animales. Ainsi, étant donné que notre matériel génétique est tellement proche de celui de tous les organismes vivants, il a été possible de réaliser la recherche de base concernant la dystrophie myotonique sur des organismes simples tels que des champignons ou des bactéries plutôt que sur des mammifères. De même, les techniques de culture cellulaire permettent à des cellules humaines d'être étudiées à l'extérieur du corps. Mais il serait faux d'en conclure que l'expérimentation animale peut maintenant être évitée dans le but de comprendre et trouver des traitements efficaces pour la dystrophie myotonique; cela n'est pas possible et cela doit être reconnu par tous ceux qui souhaitent un traitement amélioré et la compréhension des maladies génétiques complexes.

Essais de nouveaux traitements

Ceci nous amène à la prochaine étape à laquelle nous devons penser; une fois que nous avons une preuve raisonnable des étapes variées qui se déroulent mal dans la dystrophie

myotonique et que nous pouvons identifier des agents qui semblent avoir quelques effets sur les modèles animaux et les processus cellulaires de base, comment aborder les essais sur des malades atteints de la dystrophie myotonique? C'est là qu'il est très important de réaliser qu'il y a des procédures bien identifiées, identiques pour tous les nouveaux traitements en médecine qui doivent être déroulées avant qu'un nouveau traitement puisse être accepté comme efficace. Ces procédures sont consommatrices de temps, onéreuses, et souvent décevantes à la fin, mais l'alternative consistant à essayer simplement quelque chose de nouveau de manière non méthodique s'est avérée bien moins satisfaisante au fil des années, avec un enthousiasme initial laissant place à l'incertitude, la confusion et même au danger pour les malades.

J'ai résumé quelques uns des points principaux de tels essais dans la table 11.1. Vous pouvez très bien ne pas être conscient qu'un tel processus est indispensable, mais il vous aide à comprendre comment quelque chose de nouveau ne peut pas simplement être mis à disposition tout de suite. Le premier point à vérifier est qu'il doit y avoir des preuves

Table 11.1 Essais cliniques pour des nouveaux traitements - quelques étapes importantes

◆ La preuve issue de la recherche de base - est-elle adéquate ?
◆ La sécurité - a-t-elle été démontrée sur des animaux ou des humains ?
◆ Les effets revendiqués – sont-ils mesurables ?
◆ Nombre de patients nécessaires – centre unique ou plusieurs ?
◆ Groupe 'test' pour comparaison
◆ Analyse des résultats – comment saurons-nous qu'il y a un bénéfice réel ?

raisonnables avant même de commencer l'évaluation complète. Il est irresponsable de demander un essai thérapeutique à cause d'une intuition ou même en raison de la réponse d'un malade unitaire; un essai correct coûte plusieurs milliers d'euros et tester quelque chose sans réel fondement derrière signifie que des fonds seront enlevés de quelque chose plus sainement étayé.

La sécurité est évidemment vitale – le vieil adage des médecins “d'abord ne pas faire de mal” est aussi important aujourd'hui que dans le passé. Evidemment, il se peut que le médicament testé soit déjà utilisé pour d'autres maladies et qu'il soit connu pour être inoffensif, mais s'il est complètement nouveau, alors des tests rigoureux, d'abord sur l'animal puis sur des malades sont nécessaires. Une fois l'état requis pour un essai correct atteint, il faut réfléchir soigneusement sur les buts poursuivis et comment mesurer les effets. Si le but est d'améliorer la faiblesse musculaire, alors il n'y a pas beaucoup d'intérêt à évaluer la myotonie. De même, pour une maladie à évolution lente comme la dystrophie myotonique, il est essentiel d'observer une longue période de temps pour détecter un changement

réel, spécialement si l'effet attendu est d'arrêter la dégradation plutôt que de l'améliorer. Cela conditionne aussi le nombre de patients impliqués; à moins que les effets soient dramatiques, (improbable), beaucoup plus de patients sont souvent nécessaires que vous ne penseriez ; l'aide de statisticiens est essentielle et un nombre croissant d'essais multi-centriques sont nécessaires pour obtenir un nombre suffisant de malades.

La même aide statistique est nécessaire pour savoir quand un résultat clair est atteint - qui est avec un peu de chance un bénéfice, mais il est aussi important de savoir quand arrêter l'essai s'il dégrade l'état des malades.

Presque tous les essais ont besoin d'un groupe contrôle qui ne reçoit pas le traitement. Cela vient du fait que la seule présence des malades dans un essai peut les faire se sentir mieux, ou peut donner accès à une gestion générale améliorée de leur état. Le seul moyen est qu'un groupe dans l'essai reçoive un traitement factice ou 'placebo', et que ni les malades ni les médecins n'en sachent rien jusqu'à la fin.

Ce que j'ai mis en évidence ici au sujet des essais a supposé que le but poursuivi est l'étude de l'effet général global sur la maladie, particulièrement les progrès sur la faiblesse musculaire. Mais les essais sont aussi valables pour des objectifs plus limités liés à des symptômes spécifiques, et certains sont en cours actuellement. La somnolence diurne ou les symptômes abdominaux sont des exemples où le contrôle de ces symptômes serait de réelle utilité, même si le traitement ne concerne pas la globalité de la maladie. Un cadre pour les essais peut et doit être fixé pour l'étude de ces symptômes de la même manière que pour la recherche d'un traitement plus global.

La préparation des essais maintenant

Vous pouvez voir de ce qui vient d'être mis en évidence précédemment, que même quand la recherche commence à produire des agents prometteurs, que ce soit des médicaments ou d'autres approches, le processus pour les évaluer est complexe et consommateur de temps. Les essais ne s'organisent pas en une nuit. Par conséquent il est très important que leurs fondements soient mis en place dès maintenant. Cela signifie avoir des cliniques orientées vers la recherche avec du personnel supplémentaire et du temps permettant des évaluations détaillées sur une période comptée en années, liées avec d'autres cliniques souvent à l'échelle internationale de manière à ce que tout le monde suive le même modèle. Ensuite, quand quelque chose de prometteur devient disponible, il y a des fondements appropriés sur lequel il se base.

Il s'est avéré tristement difficile, au moins au Royaume-Uni, de persuader chacune des organisations assurant des financements de montrer de l'intérêt ou un support avant qu'une substance spécifique ne soit disponible pour être essayée. Bien que des réseaux informels

aient été mis en place, ils ne peuvent fonctionner de manière satisfaisante que s'il y a une série de cliniques bien financées et coordonnées pour cela, au dessus du niveau requis pour fournir des services existants. C'est uniquement la forte pression de la part des groupes d'intérêt, travaillant internationalement et au côté des personnes impliquées dans d'autres types de dystrophies musculaires, qui peut faire bouger les choses. Aux Etats-Unis les choses sont plus avancées.

D'un autre côté, l'un des plus encourageants aspects du travail dans le domaine de la dystrophie myotonique est la collaboration étroite et la camaraderie existant entre tous ceux qui travaillent sur la maladie. Cela s'est vu durant la longue période de travail pour identifier les bases génétiques, et c'est également évident dans la préparation des essais. Le nombre et l'intérêt des scientifiques travaillant sur la dystrophie myotonique ont fortement augmenté à partir de la petite bande qui existait avant que le gène défectueux soit trouvé, et les liens entre les scientifiques cliniques et de laboratoires sont probablement plus étroits que jamais. Comme les contacts et les liens sont internationaux, toute avancée réalisée dans une partie du monde aura un impact immédiat dans les autres pays, ce qui s'est vérifié pratiquement par la manière avec laquelle l'utilisation de la mutation du gène pour le test génétique a été rendue immédiatement disponible à travers le monde sans restriction ou frais.

Maintenant que l'attention de toutes les personnes impliquées est focalisée sur la mise au point de traitements efficaces, on peut s'attendre à ce que, si les supports financiers et les encouragements généraux de la part des différentes organisations impliquées sont obtenus, les scientifiques et les cliniciens travaillant sur la dystrophie myotonique continuent de faire des progrès réguliers en direction de la découverte des agents qui auront un réel effet sur le cours de la maladie.

12

Conclusions

J'ai atteint la fin de ce livre et je suis conscient que j'aurais pu en dire beaucoup plus et que ce que j'ai écrit n'est peut-être pas toujours très clair. Je reconnais aussi que les lecteurs vont chercher ce que ni moi ni personne d'autre ne pouvons leur donner aujourd'hui - une promesse pour un traitement efficace dans un futur immédiat.

Malgré tout, j'espère qu'au moins pour certains d'entre vous, ce livre apportera une image plus claire de votre maladie et qu'il vous donnera aussi des conseils qui pourront vous aider vous et votre médecin. J'ai essayé de combiner à la fois une vue réaliste et optimiste, étant moi-même fortement convaincu que s'il y a de vrais espoirs pour de nouvelles avancées - plus grands de mon point de vue aujourd'hui - il reste néanmoins de nombreuses étapes à franchir. Tous les points pratiques que j'ai soulevés s'appliquent à vous quelque soit l'endroit dans le monde où vous vivez; j'espère que ce livre apportera aussi de l'aide aux personnes qui vivent dans des endroits où les soins médicaux sont moins développés, et permettra d'atteindre dans ces endroits une qualité de soins pour les malades de la dystrophie myotonique proche de celle des pays plus fortunés.

Le futur n'est pas seulement entre les mains des chercheurs scientifiques, cliniciens et autres professionnels, mais il est aussi entre les vôtres, en tant que malades, groupes de soutien et d'intérêt et associations internationales. Travailler ensemble permettra certainement des progrès plus rapides. Déjà il y a eu des développements importants depuis que j'ai écrit ce livre.

Enfin, écrire ce livre me donne l'opportunité de dire qu'avoir travaillé pendant 40 ans avec les malades et leurs familles a été un plaisir et un privilège. J'ai été souvent conscient de ne pas pouvoir beaucoup aider dans certaines occasions, mais c'est une chance, surtout maintenant que je suis à la retraite, de tous vous remercier dans ce livre.

Appendice 1

Groupes d'intérêt et organisation

Europe (générale)

European Alliance of muscular Dystrophy Association (EAMDA)

E-mail: eamda@hotmail.com

European Neuromuscular centre (ENMC)

Financement des réunions sur les maladies neuromusculaires, dont la dystrophie myotonique.

France

Association Française contre les Myopathies (AFM)

1 rue de l'Internationale,

BP59, 91002 Evry

www.afm-telethon.fr/

Importante pour les personnes vivant en France et dans les pays Francophones.

UK

Myotonic Dystrophy Support Group

www.mdsguk.org

E-mail: Mdsf@tesco.net

Un groupe d'intérêt spécifique pour les malades atteints de la dystrophie myotonique et leurs familles qui peut fournir de nombreux conseils pratiques.

Muscular Dystrophy Campaign

7-11 Prescott Place,

London SW4 6BS

www.muscular-dystrophy.org

E-mail: info@muscular-dystrophy.org

Etats-Unis

Muscular Dystrophy Association of America (MDA)

East Sunrise Drive, 3300

Tucson, AZ 85718-3208,

www.mdausa.org

www.mdausa.org/disease/dm.html (pagina dedicata alla Distrofia Miotonica)

Myotonic Dystrophy Foundation

1259 El Camino Real, Ste. 150

Menlo Park, CA 94025

USA

www.myotonic.org

www.community.myotonic.org

Appendice 2

Anesthésie et dystrophie myotonique

Basée sur la réunion ENMC du 10 novembre 2001

Etabli grâce aux docteurs Mark Rogers et Paul Clyburn (Hôpital universitaire du pays de Galles, Cardiff). L'anesthésie peut entraîner de sérieux risques chez une personne atteinte de dystrophie myotonique. La plupart des complications peuvent être anticipées et évitées par un examen préopératoire poussé, la non utilisation de certains médicaments, et un bon suivi postopératoire.

Considérations sur l'anesthésie

- i. myotonie
- ii. subluxation temporomandibulaire
- iii. dysrythmies cardiaques, insuffisance cardiaque (cardiomyopathie)
- iv. hypotension
- v. dépression respiratoire
- vi. somnolence - apnées du sommeil centrales et obstructives
- vii. difficultés de déglutition
- viii. dysfonction du sphincter cardiaque
- ix. diabète mellitus

Quels sont les patients qui ont le plus de risque?

- symptomatiques mais non diagnostiqués (donc inattendus)
- modérément ou sévèrement atteints
- mères enceintes

Méthodes alternatives pour réduire les risques

- anesthésie locale
- anesthésie régionale
 - spinale
 - épidurale
 - nerveuse
 - anesthésie régionale intraveineuse
- laparoscopie

Principes d'anesthésie: préopératoires

- bilans préopératoires adaptés
- éviter les sédatifs

Principes d'anesthésie: intraopératoires

- inhalation minimale des anesthésiques pour éviter les frissons postopératoires
- ouvertures chauffantes, fluides chauffants
- éviter les fluides contenant du K⁺ (potassium)
- éviter les agents bloquants neuromusculaires dépolarisants
- utiliser les agents bloquants neuromusculaires non-dépolarisants (e.g. atracurium ou vecuronium) (éviter le recours à la neostigmine et la possibilité d'un blocage paradoxal dépolarisant - un cas rapporté)
- protéger les voies aériennes et minimiser les risques d'aspiration, surtout chez les femmes enceintes

Principios anestésicos: analgesia y post-operatorio

- inhalation minimale des anesthésiques pour éviter les frissons postopératoires
- couvertures chauffantes, fluides chauffants
- éviter les fluides contenant du K⁺ (potassium)
- éviter les agents bloquants neuromusculaires dépolarisants
- utiliser les agents bloquants neuromusculaires non-dépolarisants (e.g. atracurium ou vecuronium) (éviter le recours à la neostigmine et la possibilité d'un blocage paradoxal dépolarisant - un cas rapporté)
- protéger les voies aériennes et minimiser les risques d'aspiration, surtout chez les femmes enceintes

Principes d'anesthésie: post-opératoires et analgésie

- analgésie
- éviter ou minimiser l'utilisation des opiacées (ne pas oublier les effets potentiels sur le nouveau né atteint de la forme congénitale)
- anesthésie locale intraopératoire
- anesthésie épidurale ou régionale (incluant les post-op)
- complications neurologiques
- suivi automatique postopératoire/physiothérapie respiratoire automatique

Anticiper les possibles complications

- aspiration (ranitidine, pression cricoïdienne pendant l'intubation)
- hémorragie postpartum

Protocole d'anesthésie suggéré

Basé d'après Benun, M., Goldstein, B., Finkelstein, Y., et al (2000). continuous propofol anaesthesia for patients with myotonic dystrophy. Br. J. Anaesth. 85, 407-9

Préopératoire

- FBC
- biochem inx
- Echo
- ECG
- tests de la fonction pulmonaire
 - sans médication pré-anesthésie
 - table d'anesthésie - VD et volume respiratoire
 - intubation pour protéger les voies respiratoires

Monitoring intraopératoire

- i. ECG
- ii. pression artérielle non invasive
- iii. oxymétrie de pouls
- iv. capnographie
- v. neurostimulation
- vi. température rectale

Induction

- i. Fentanyl 0.05 mg
- ii. Propofol 2.5 mg/kg
- iii. Atracurium 0.5 mg/kg

Maintenance

- i. N₂O 70%
- ii. propofol 6mg/kg par heure
- iii. bolus fentanyl
- iv. atracurium incrémenté 2.2 mg/kg
- v. diminution >20% en BP- 5 mg éphédrine

Urgence

- estimation de la phase de sortie par examen de l'ouverture des yeux, du relevé de la tête, de l'agrippage des mains influencé par la progression de la maladie
- l'utilisation d'agents bloquants non-dépolarisants et de courte action devrait éviter le besoin d'anticholinestérase

Postopératoire

- hospitalisation en soins intensifs
- physiothérapie respiratoire automatique
- éviter les sédatifs (hypnotiques et opiacés)
- anticiper et traiter les infections efficacement
- enregistrer la saturation oxygène

Appendice 3

La carte de soin pour la dystrophie myotonique en Ecosse (courtoisie du Dr Douglas Wilcox, Glasgow)

Disponible sur le site internet du “Scottish Muscle Network”


<http://www.smn.scot.nhs.uk/myotonicdystrophy.html>

basée sur les informations des centres Ecossais et Gallois et du groupe d'intérêt britannique de la dystrophie myotonique.

La version A4 peut être imprimée à partir du site et pliée de façon à tenir dans un portefeuille (voir détail sur le site).

En France, le ministère de la santé et l'AFM ont édité une carte de soins et d'urgences pour les malades en deux volets : un volet comportant l'identification du malade et les précautions à prendre, l'autre décrivant les principales caractéristiques de la maladie. Voir le modèle ci-joint

→ → →




Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Ministère de la Santé
et des Solidarités
Direction Générale de la Santé

→ → →

Informations et conseils

Maladie de Steinert (ou dystrophie myotonique de type 1)



Lisez attentivement ce document et conservez-le soigneusement avec la carte de soins. Il contient des informations sur la maladie, ses complications et leur prévention.

→ → →


Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Ministère de la Santé
et des Solidarités
Direction Générale de la Santé

→ → →

Carte de soins et d'urgence

Emergency Healthcare Card

Maladie de Steinert

(ou dystrophie myotonique de type 1)

Steinert disease or myotonic dystrophy



La maladie de Steinert est une maladie neuromusculaire atteignant les muscles et différents organes (œil, cerveau, cœur, poumon, appareil digestif et glandes endocrines).

 • **Risque de troubles du rythme et de la conduction cardiaque (syncope, malaise, palpitations) même chez un malade porteur d'un pace-maker.**

• **Précautions indispensables en cas d'anesthésie générale.**

Cette carte est remplie et mise à jour par le médecin, en présence et avec l'accord du malade qui en est le propriétaire.

Ce document est confidentiel et soumis au secret médical.

Nul ne peut en exiger la communication sans autorisation du titulaire ou de son représentant légal.

SPECIMEN

Lectures Supplémentaires

General

Emery, E.A.H. (2008) Muscular dystrophy. The facts, 3rd edn. Oxford University Press, Oxford.

Ce livre clairement écrit, dans la même série que celui-ci, traite surtout de la myopathie de Duchenne, mais il contient des détails sur les maladies musculaires en générale. Il donne aussi une liste plus complète des organisations sur les dystrophies musculaires, qui peut être utile pour les patients des pays sans groupe spécifique d'intérêt pour la dystrophie myotonique.

Harper, P.S. (2001) Myotonic dystrophy, 3rd edn. Saunders, London.

C'est un livre écrit pour les professionnels mais malgré tout certains patients l'ont trouvé utile. Il est onéreux et c'est peut-être mieux si votre médecin ou votre clinique l'achète!

Harper, P.S., van Engelen, B., Eynard, B., et al. (ed.) (2004) Myotonic dystrophy: present management, future therapy. Oxford University Press, Oxford.

Harpin, P. (2000) Muscular dystrophy. Adaptations manual. Muscular Dystrophy Campaign, London.

Ce livre apporte des détails sur une multitude d'aides dont certaines peuvent être utiles pour les personnes atteintes de la dystrophie myotonique, surtout pour ceux qui ont une atteinte musculaire prononcée. Il est aussi disponible en CD.

Iwakita, H. (2000) Myotonic dystrophy. Igaku-Shoin, Tokyo.

Ce livre, écrit en japonais, sera utile pour les malades et les médecins vivant au Japon.

Jennekens, F., De Die-Smulders, C., Busch, H., et al. (2001) Myotone dystrofie. Elsevier, Amsterdam.

Ce livre, écrit en hollandais, sera utile pour les malades et les médecins vivant aux Pays-Bas ou aux alentours.

Karpati, G., Griggs, R.C., and Hilton-Jones, D. (ed.) (2001) Disorders of voluntary muscle, 7th edn. Cambridge University Press, Cambridge.

Premières descriptions

Batten, F.E. and Gibb, H.P. (1909) Myotonia atrophica. Brain 32, 187–205.

Steinert, H. (1909) Myopathologische Beiträge 1. über das klinische und anatomische Bild des Muskelschwunds der Myotoniker. *Dtsch. Z. Nervenheilkd.* 37, 58–104.

Vanier, T.M. (1960) *Dystrophia myotonica* in childhood. *BMJ* 2, 1284–8.

Muscles lisses

Brunner, H.G., Hamel, B.G.C., Rieu, P., et al. (1992) Intestinal pseudo-obstruction in myotonic dystrophy. *J. Med. Genet.* 29, 791–3.

Goldberg, H.I. and Sheft, D.J. (1972) Esophageal and colon changes in myotonia dystrophica. *Gastroenterology* 63, 134–9.

Ronnbom, A., Forsberg, H., and Danielsson, A. (1996) Gastrointestinal symptoms in myotonic dystrophy. *Scand. J. Gastroenterol.* 31, 654–7.

Coeur, poumon et problèmes d'anesthésie

Aldridge, L.M. (1985) Anaesthetic problems in myotonic dystrophy—a case report and review of the Aberdeen experience comprising 48 general anaesthetics in a further 16 patients. *Br. J. Anaesth.* 57, 1119–30.

Bassez, G., Lazarus, A., Desguerre, I., et al. (2004) Severe cardiac arrhythmias in young patients with myotonic dystrophy type 1. *Neurology* 63, 1939–41.

Gilmartin, J.J., Cooper, B.G., Griffiths, C.J., et al. (1991) Breathing during sleep in patients with myotonic dystrophy and non-myotonic respiratory muscle weakness. *Q. J. Med.* 78, 21–31.

Groh, W.J., Groh, M.R., Saha, C., et al. (2008) Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N. Engl. J. Med.* 358, 2688–97.

Lazarus, A., Varin, J., Ounnoughene, Z., et al. (1999) Relationships among electrophysiological findings and clinical status, heart function, and extent of DNA mutation in myotonic dystrophy. *Circulation* 99, 1041–6.

Mathieu, J., Allard, P., Gobeil, G., et al. (1997) Anaesthetic and surgical complications in 219 cases of myotonic dystrophy. *Neurology* 49, 646–50.

Phillips, M.F. and Harper, P.S. (1997) Cardiac disease in myotonic dystrophy. *Cardiovasc. Res.* 33, 13–22.

Somnolence et problèmes liés

Phillips, M.F., Steer, H.M., Soldan, J.R., et al. (1999) Daytime somnolence in myotonic dystrophy. *J. Neurol.* 246, 275–82.

Rubinsztein, J.S., Rubinsztein, D.C., Goodburn, S., et al. (1998) Apathy and hypersomnia are common features of myotonic dystrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 64, 510–15.

Talbot, K., Stradling, J., Crosby, J., et al. (2003) Reduction in excess daytime sleepiness by modafinil in patients with myotonic dystrophy. *Neuromusc. Disord.* 13, 357–64.

Wintzen, A.R., Lammers, G.J., and van Dijk, J.G. (2007) Does modafinil enhance activity of patients with myotonic dystrophy?: a double blind placebo-controlled crossover study. *J. Neurol.* 254, 26–8.

Hormones

Morrone, A., Pegoraro, E., Angelini, C., et al. (1997) RNA metabolism in myotonic dystrophy: patient muscle shows decreased insulin receptor RNA and protein consistent with abnormal insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 99, 1691–8.

Vazquez, J.A., Pinies, J.A., Martual, P., et al. (1990) Hypothalamic–pituitary testicular function in 70 patients with myotonic dystrophy. *J. Endocrinol. Invest.* 13, 375–9.

Verpoest, W., de Rademaeker, M., Sermon, K., et al. (2008) Real and expected delivery rates of patients with myotonic dystrophy undergoing intracytoplasmic sperm injection and preimplantation genetic diagnosis. *Hum. Reprod.* 23, 1654–60.

Dystrophie myotonique chez l'enfant

De Die-Smulders, C. (2000) Long-term clinical and genetic studies in myotonic dystrophy. Thesis, University of Maastricht.

Hageman, A.T., Gabreels, F.J., Liem, K.D., et al. (1993) Congenital myotonic dystrophy: a report on thirteen cases and a review of the literature. *J. Neurol. Sci.* 115, 95–101.

Sjogreen, L., Engvall, M., Ekstrom, A.B., et al. (2007) Orofacial dysfunction in children and adolescents with myotonic dystrophy. *Dev. Med. Child Neurol.* 49, 18–22.

Dystrophie myotonique de type 2

Day, J.W., Roelofs, R., Leroy, B., et al. (1999) Clinical and genetic characteristics of a five-generation family with a novel form of myotonic dystrophy (DM2). *Neuromusc. Disord.* 9, 19–27.

Day, J.W., Ricker, K., Jacobsen, J.F., et al. (2003) Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum. *Neurology* 60, 657–64.

Liquori, C., Ricker, K., Moseley, M.L., et al. (2001) Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science* 293, 864–7.

Liquori, C., Ikeda, Y., Weatherspoon, M., et al. (2003) Myotonic dystrophy type 2: human founder haplotype and evolutionary conservation of the repeat tract. *Am. J. Hum. Genet.* 73, 849–62.

Ricker, K., Koch, M.C., Lehmann-Horn, F., et al. (1994) Proximal myotonic myopathy; a new dominant disorder with myotonia, muscle weakness and cataracts. *Neurology* 44, 1448–52.

Udd, B., Meola, G., Krahe, R., et al. (2006) 140th ENMC International Workshop: Myotonic dystrophy BM2/PROMM and other myotonic dystrophies with guidelines on management. *Neuromusc. Disord.* 16, 403–13.

Génétique

Fokstuen, S., Myring, J., Evans, C., et al. (2001) Presymptomatic testing in myotonic dystrophy: genetic counselling approaches. *J. Med. Genet.* 38, 846–50.

Harper, P.S., Harley, H.G., Reardon, W., et al. (1992) Anticipation in myotonic dystrophy: new light on an old problem. *Am. J. Hum. Genet.* 51, 10–16.

Harper, P.S. (2004) *Practical genetic counselling*. Butterworth-Heinemann, Oxford. The first part of this book covers the general aspects of genetic counselling and related areas.
Höweler, C.J., Busch, H.F.M., Geraedts, J.P.M., et al. (1989) Anticipation in myotonic dystrophy: fact or fiction? *Brain* 112, 779–97.

Kakourou, G., Dhanjal, S., Mamas, T., et al. (2008) Preimplantation genetic diagnosis for myotonic dystrophy type 1 in the UK. *Neuromusc. Disord.* 18, 131–6.

Martorell, L., Cobo, A.M., Baiget, M., et al. (2007) Prenatal diagnosis in myotonic dystrophy type 1. Thirteen years of experience: implications for reproductive counselling in DM1 families. *Prenat. Diagn.* 27, 68–72.

Mathieu, J., De Braekeleer, M., and Prévost, C. (1990) Genealogical reconstruction of myotonic dystrophy in the Saguenay-Lac-Saint-Jean area (Quebec, Canada). *Neurology* 40, 839–42.

Salehi, L.B., Bonifazi, E., Stasio, E.D., et al. (2007) Risk prediction for clinical phenotype in myotonic dystrophy type 1: data from 2,650 patients. *Genet. Test.* 11, 84–90.

Aspects sociaux

Gagnon, C., Mathieu, J., and Noreau, L. (2007) Life habits in myotonic dystrophy type 1. *J. Rehabil. Med.* 39, 560–6.

Gagnon, C., Mathieu, J., Jean, S., et al. (2008) Predictors of disrupted social participation in myotonic dystrophy type 1. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 89, 1246–55.

Mathieu, J., De Braekeleer, M., Prévost, C., et al. (1992) Myotonic dystrophy: clinical assessment of muscular disability in an isolated population with presumed homogeneous mutation. *Neurology* 42, 203–8.

Prevost, C., Veillette, S., and Perron, M. (2004) Psychosocial impact of predictive testing for myotonic dystrophy type 1. *Am. J. Med. Genet.* 126, 68–77.

Recherche fondamentale

Brook, J.D., McCurrach, M.E., Harley, H.G., et al. (1992) Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell* 68, 799–808.

Cho, D.H. and Tapscott, S.J. (2007) Myotonic dystrophy: emerging mechanisms for DM1 and DM2. *Biochim. Biophys. Acta.* 1772, 195–204.

Day, J.W. and Ranum, L.P. (2005) Genetics and molecular pathologies of the myotonic dystrophies. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 5, 55.

Day, J.W. and Ranum, L.P. (2005) RNA pathogenesis of the myotonic dystrophies. *Neuro-musc. Disord.* 15, 5–16.

Mankodi, A., Logigian, E., Callahan, L., et al. (2000) Myotonic dystrophy in transgenic mice expressing an expanded CUG repeat. *Science* 289, 1769–73.

Orengo, J.P., Chambon, P., Metzger, D., et al. (2008) Expanded CTG repeats within the DMPK 3' UTR causes severe skeletal muscle wasting in an inducible mouse model for myotonic dystrophy. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 105, 2646–51.

Osborne, R.J. and Thornton, C.A. (2006) RNA-dominant diseases. *Hum. Mol. Genet.* 15, 162–9.

Indice

A

accompagnant **55**

adénine **59**

adolescence **28, 29**

âge d'apparition des symptômes **3 - 4, 10 - 11, 14, 15, 20, 62**

dystrophie myotonique de type 2 **6, 11, 18, 24, 31, 32, 33, 34, 35, 51, 54**

voir aussi forme infantile; forme congénitale; forme précoce; forme tardive

aides et appareils dans la maison **64**

amis, soutien des **55 - 56**

amniocentèse **46**

anesthésie **12, 21, 45, 46, 66, 67, 80, 81, 82, 86**

animaux transgéniques **73**

anticipation **32, 39, 50, 51**

faible pour la dystrophie myotonique de type 2

ARN **6, 52, 53, 54, 72, 73**

articulation contractures **26**

aspects familiaux et risques génétiques **35 - 47**

diagnostic préimplantatoire **46 - 47**

dystrophie myotonique de type 2 **6, 11, 18, 24, 31, 32, 33, 35, 51, 54**

enfant né d'un parent atteint **39**

grands-parents et autres proches âgés **45**

risques pour les parents sains **39**

test chez l'enfant **39**

test pendant la grossesse **43**

test présymptomatique **42 - 43**

tests génétiques **11, 41, 42, 44, 50**

transmission **4, 9, 32, 36, 37, 38, 49**

Association contre les Myopathies (AFM) **1, 58, 78, 83**

atrophie des muscles **26**

autosomique dominant **37 - 38**

B

Batten, William **2**

biopsie **12**

blesse à éviter **14 - 15**

bronchite **64 - 65**

C

causes **7, 14, 15, 48, 55**
cataractes **68**
carte d'urgence **84**
CCTG **54**
centres médicaux **64**
césarienne **46**
 dystrophie myotonique de type 2 **6, 11, 18, 24, 31, 32, 33, 34, 51, 54**
chirurgie **46, 62**
chromosomes **49**
 dystrophie myotonique de type 2 **6, 11, 18, 24, 31, 32, 33, 34, 51, 54**
cliniques du muscle **48**
conditions de travail **16**
conduire **20, 27, 36**
constipation **20, 29, 66**
contact personnel **57**
cou **8, 10, 62, 63, 64**
créatine kinase **12**
CUG **53, 89**
cytosine **52**

D

déglutition **11, 17, 19, 20, 25, 26, 29, 65, 80**
déséquilibre **26**
détérioration **1, 14, 29**
diabète **22, 66, 80**
diagnostic **3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 19, 21, 24, 27, 28, 35, 40, 43, 44, 46, 48, 88**
 dystrophie myotonique congénitale **2, 3, 4, 24, 25, 27, 28, 29**
diagnostic préimplantatoire **46 - 47**
diagnostic problèmes **3 - 4**
diarrhée **20**
DMPK **52, 53, 54**
DNA **86**
douleur abdominale **3, 20**
dystrophie musculaire **3**
dystrophies musculaires congénitales **2, 3**
dystrophie myotonique congénitale **2, 3, 4, 24, 25, 27, 28, 29**
dystrophie myotonique de type 2 **6, 11, 18, 24, 31, 32, 33, 34, 35, 51, 54**
 chez l'enfant, rareté **24, 31, 32**
 faiblesse musculaire **5, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 14, 17, 27, 40, 62, 64, 74, 75**
 gène **5, 6, 9, 12, 31, 33, 35, 36, 37, 39, 41, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 71, 72, 76**
 prévalence **31 - 32**

problèmes de santé **17, 18, 66**
symptômes musculaires **7, 9, 11, 13, 14, 21, 30, 62, 64**
tests génétiques **11, 41, 42, 44, 50**
transmission **4, 9, 32, 36, 37, 38, 49**

E

effet généraux **10 - 11**
électrocardiogramme (ECG, EKG) **18, 29**
électromyographie (EMG) **1 12**
élocution, difficulté **31, 73**
enfants **10, 14, 15, 16, 17, 20, 21, 22, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 35, 37, 38, 39, 41, 42, 43, 44, 45, 45, 50, 61, 62**
 dystrophie myotonique de type 2 **6, 11, 18, 24, 31, 32, 33, 34, 51, 54**
 né d'un parent atteint **39**
 test **12, 13, 21, 27, 32, 33, 35, 36, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 51, 74, 76**
ergothérapie **63, 64, 68**
essais thérapeutiques **74 - 76**
éthique **26**
European Alliance of Muscular Dystrophy Associations **78**
European Neuromuscular Centre **78**
examen physique **2, 45**
examens **11, 19, 22, 34**
exercice **16, 63**
explication de la dystrophie myotonique **1 - 6**
 information **1, 8, 9, 24, 36, 43, 49, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 67**
 nom, causes **1, 2, 3, 20, 25**
 problèmes **3, 4, 9, 14 - 30, 32 - 35, 45 - 46, 51, 55 - 57, 59, 61 - 68, 86 - 87**
expression faciale, manque **21, 26, 28, 57**

F

facteurs aggravants **14 - 15**
facteurs d'amélioration **71**
faiblesse **3, 5, 7, 8 - 16, 16 - 17, 19, 24, 35, 27, 28, 31, 33, 49, 62, 63, 64, 74, 75**
 aspects familiaux et risques génétiques **39 - 41, 56**
 chez le nouveau-né **25 - 26**
 conséquences **1, 10, 16, 18, 20, 26, 27, 29, 35, 43, 46, 48, 52, 54**
 et surpoids **15, 16**
 et problème de mobilité **14, 32, 57, 59, 63, 64**
 perspectives **13, 61**
 progression **14, 15, 16, 27, 35, 49, 82**
 tableau **1, 8, 10, 27, 32, 42, 46**
fécondation in vitro **47**

fertilité réduite **22**
forme infantile **17**
forme précoce **4**
forme tardive **43, 49**
fauteuils roulants **64**

G

gènes **35, 36, 37, 49, 54, 70**
 dystrophie myotonique de type 2 **6, 11, 18, 24, 31, 32, 33, 34, 51, 54**
Genetic Interest Group (GIG) **59**
génétique **4 - 6, 12 - 14, 21, 27, 30 - 49, 50 - 52, 70, 72 - 73, 76**
 voir aspects familiaux et risques génétiques pour les grands-parents et les autres
 parents **21, 24, 26, 27, 28, 29, 35, 37, 44, 45, 58, 72**
grossesse **16, 22, 25, 26, 45, 46, 62, 67**
 interruption **45**
 tests **5, , 9 - 11, 19, 22, 40 - 42, 44 - 45, 47, 50, 68, 71, 74, 82**
groupes contrôles **75**
guanine **52**

H

histoire familiale **9, 27, 44**
historique de la maladie **2- 58**
historique des symptômes **75**
historique, étapes **5, 6**
hydramnios **26, 46**
hypotonie **28**
hypotonie (bébé “mou”) **28**

I

immobilité **15 - 16**
impuissance **22**
incontinence **29**
infection de la gorge **63**
infections pulmonaires **19**
information **1, 8, 9, 24, 36, 43, 49, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 67**
 voir aussi soutien et information
langue **17, 19**

M

mâchoires **8, 17, 19, 28**

maladie de Huntington **51**
maladie de Thomsen **2, 3, 5, 6, 9**
 voir myotonie congénitale mastication
maux de tête **19**
minéraux **62**
mobilité **14, 32, 57, 59, 63, 64**
 dystrophie myotonique de type 2 **6, 11, 18, 24, 31, 32, 33, 34, 51, 54**
modafanil **22, 66**
muscles anaux **29**
muscle, groupes atteints **10**
muscles respiratoires **19, 24, 25, 65**
muscle, retard de développement **28**
 muscle, symptômes **7 - 12, 63 - 64**
 diagnostic **3 - 4, 7 - 13, 15, 19 - 21, 24, 27 - 28, 35, 40, 43, 44 - 46, 48, 88**
 dystrophie myotonique de type 2 **6, 11, 18, 24, 31, 32, 33, 34, 51, 54**
 examens **11, 19, 22, 34**
 faiblesse **3, 5, 7, 8 - 14, 16 - 17, 19, 24, 25, 27, 28, 31, 33, 40, 62 - 65, 74, 75**
Muscular Dystrophy Association of America **78**
Muscular Dystrophy Campaign (UK) **58, 78, 85**
mutation **5, 31, 49, 53, 54, 71, 72, 76, 86, 89**
Myotonic Dystrophy Support Group (UK) **78**
myotonie congénitale (maladie de Thomsen) **3, 9, 28**
mexilétine **62**

N

naissance **2, 4, 25, 27, 28, 30, 38, 41**
nouveaux essais thérapeutiques **74- 75**

P

palpitations **18**
parents sains, risque pour **40 - 41**
paupières tombantes **20, 64**
perte de connaissance **18**
phenytoïne **62**
physiothérapie **81, 82**
pieds **26 - 27, 62, 63, 64**
poids **10, 16, 63**
polyhydramnios **26**
poumon **86**
prélèvement de villosités choriales **45**
prévention et traitement **70 - 76**
 ARN **6, 52, 53, 54, 72, 73**

compréhension et recherche **71 - 76**
essais **15, 59, 66, 73, 74, 75, 76**
protéine **12, 52, 73**
recherche animal **74 - 75**
thérapie génique **72**
problèmes **3 - 4, 9, 14, 15, 17, 18 - 30, 32 - 35, 45, 46, 48, 51, 55 - 57, 59, 61, 62, 63 - 68, 86, 87**
problèmes cardiaques **14, 32, 62, 64**
 dystrophie myotonique de type 2 **6, 11, 18, 24, 31, 32, 33, 34, 51, 54**
problèmes digestifs **18, 20 - 22**
 voir aussi muscles anaux; constipation; diarrhée; incontinence
problèmes gynécologiques **22**
problèmes hormonaux **22**
problèmes médicaux **30, 64**
problèmes menstruels **22**
problèmes respiratoires **24, 25, 28**
procaïnamide **62**
PROMM *voir* dystrophie myotonique de type 2
protéine **12, 52, 73**
 kinase **12, 89**
proximal myotonic myopathy *voir* dystrophie myotonique de type 2

Q

quinine **62**

R

Radiographie **15**
raideur **1, 3, 5, 7, 9, 13, 28, 32, 40, 62**
 aspects familiaux et risques génétiques **35 - 47**
 perspectives **13, 61**
recherche **1, 12, 40, 48, 49, 50 - 54, 57 - 58, 70 - 71, 73 - 75**
 avancées **48 - 54, 58, 70 - 73, 76, 77**
 animaux **52, 72 - 74**
recherche animal **73**
 voir aussi animaux transgéniques
régime **20, 63, 65, 66**
religion, points de vue **27, 45**
remèdes par les plantes **62**
remèdes traditionnels **62**
Ricker, Kenneth **31, 88**
risque **5, 6, 18, 21, 30, 35, 37, 38, 38, 39, 42, 43, 45, 55, 66, 80**
 50% **35, 37, 38, 39**

voir aussi aspects familiaux et risques génétiques

S

santé, contrôle **17**
santé problèmes **18**
se nourrir **26**
séquence **50, 52**
sommolence **17, 21, 75, 80, 87**
souhaits personnels **27**
soutien et information **55 - 60, 68, 78 - 79**
 associations **55, 57, 58, 59, 77**
 famille et amis **55 - 56**
 Internet **6, 56, 59**
 groupes d'intérêt **55 - 59, 76**
soutien familial **55 - 56**
statisticiens **75**
Steinert, Hans **1, 2, 58, 86**
stéroïdes **62**
suggestions pratiques **57**
suivi et traitements **61 - 69,**
 aides et appareils dans la maison **54**
 cataracte **6, 14, 18, 21, 32, 40, 42, 45, 66**
 chirurgie et anesthésie **66**
 diabète **22, 66, 80**
 en général **7, 28, 33, 40, 41, 44, 46, 47, 57, 66**
 naissance **2, 4, 25, 27, 28, 30, 38, 41**
 problèmes cardiaques **14, 32, 62, 64**
 problèmes digestifs et douleurs abdominales **18, 20 - 22**
 problèmes médicaux **30, 64**
 problèmes pulmonaires **25, 65**
 sommolence **17, 21, 75, 80, 87**
 symptômes musculaires **7, 9, 11, 13, 14, 1, 30, 62, 64**
symptômes **3, 4, 7, 8, 9, 11, 12**

T

tableau clinique dans la famille **48**
talipes **26**
tests **5, 8, 9, 10, 11, 19, 22, 40, 41, 42, 44, 45, 47, 50, 68, 71, 74, 82**
 biopsie **12**
 diagnostic génétique **46**
 électrique *voir* électrocardiogramme; électromyographie génétique
 enfants **10, 14, 15, 16, 17, 20, 21, 22, 24 - 32, 35, 37, 38, 41, 42 - 45, 5-, 61**
 grossesse **16, 22, 25, 26, 43, 45, 46, 62, 67**

muscle **6, 11, 12, 15, 18, 27, 52, 53, 54, 62, 68, 72, 85, 86, 87**
préimplantation **42**
prénatal **45, 46**
sang **19, 27, 42, 45, 48**

test préimplantatoire **42**
test prénatal **45, 46**
test présymptomatique **42, 43 - 44**
tests génétiques **11, 41, 42, 44, 50**
 dystrophie myotonique de type 2 **6, 11, 18, 24, 31, 32, 33, 34, 51, 54**
tests musculaires **11**
tests sanguins **11**
thérapie génique **72**
Thomsen, Julius **2, 3, 5, 6, 9**
thymine **52**
traitements **5, 48, 52, 55, 61 - 74, 76**
 voir prévention et traitements , suivi et traitements
transmission **4, 9, 32, 36, 37, 38, 49**
 mode **32, 36, 37, 49**
 dystrophie myotonique de type 2 **6, 11, 18, 24, 31, 32, 33, 34, 51, 54**
 Internet **6, 56, 59**
triplets **50, 51, 72**
troubles mentaux **27 - 28**

V

ventilation assistée **26, 27**
vitamines **62**
voir plus loin **13 - 16**
 facteurs aggravants et amélioration **15**
 tableau familial **15**

X

X Fragile, chromosome **51**

Y

yeux **17, 21, 36, 41, 73, 82**
 voir aussi cataractes; paupières tombantes

La version anglaise de “Myotonic Dystrophy – The Facts”, Deuxième édition par Peter S. Harper, est publié sous forme de livre à “Oxford University Press”, 2009.

Ce livre est disponible pour achat à l’adresse: <http://ukcatalogue.oup.com/p2p/endecaSearch.do> ou <http://www.amazon.com/Myotonic-Dystrophy-Facts-Peter-Harper/dp/019957197X>

Il a été traduit en français en 2012 avec la permission de l’auteur.