



# FONDATION DYSTROPHIE MYOTONIQUE

## Guide Pratique

Version française



MYOTONIC  
DYSTROPHY  
FOUNDATION



# TABLE DES MATIÈRES

<b>1<sup>re</sup> partie: Introduction</b> . . . . .	1
Lettre de la Directrice . . . . .	1
L'association de la Fondation Dystrophie Myotonique . . . . .	3
Prise de responsabilité: Le point de vue de Shannon Lord . . . . .	4
Un modèle de travail d'équipe: voir grand . . . . .	6
Comité consultatif médical et scientifique de la Fondation Dystrophie Myotonique . . . . .	8
<b>2<sup>de</sup> partie: Information pour les patients et les familles affectés par la DM</b> . . . . .	11
Comprendre la dystrophie myotonique . . . . .	11
Comment la DM affecte votre corps . . . . .	12
Formes de dystrophie myotonique . . . . .	13
Génétique de la DM . . . . .	17
Vivre avec la DM . . . . .	19
Ressources pour les patients et leurs familles . . . . .	23
Liste de vidéos éducatives . . . . .	24
Glossaire . . . . .	25
<b>3<sup>e</sup> partie: Information pour les professionnels de la santé</b> . . . . .	32
Portrait global . . . . .	32
Causes génétiques de la dystrophie myotonique . . . . .	35
Caractéristiques multisystémiques de la dystrophie myotonique . . . . .	44
<b>4<sup>e</sup> partie: Ressources pour les médecins</b> . . . . .	72
Guide clinique de suivi des symptômes . . . . .	73
Conseils pratiques pour l'anesthésie d'un patient atteint de dystrophie myotonique.. . . . .	74
Conseils pratiques pour l'ergothérapie d'un patient atteint de dystrophie myotonique. . . . .	83
Rôle de la médecine physique et de réadaptation. . . . .	93
Sources médicales. . . . .	100



# I<sup>RE</sup> PARTIE: INTRODUCTION

## LETTRE DE LA DIRECTRICE



Cher Lecteur,

Bienvenue à la Fondation Dystrophie Myotonique (MDF). Que vous lisiez ces pages à la suite d'un diagnostic récent ou parce que vous combattez cette maladie depuis de longues années, vous connaissez sans doute les difficultés associées avec la dystrophie myotonique.

À la MDF, nous nous engageons à vous apporter toute notre aide pour surmonter ces difficultés. Comprendre les mécanismes de la dystrophie myotonique peut vous aider à gérer votre maladie et à mieux collaborer avec votre équipe médicale traitante. A cet effet, ce guide a été compilé en collaboration avec notre comité consultatif médical et scientifique. Composé d'experts sur la dystrophie myotonique, ce comité partage avec vous les résultats de cent ans de recherche et de traitement de cette maladie.

Parmi les outils que vous trouverez dans ce dossier se trouvent:

- **Des informations précieuses** compilées par la MDF destinées à l'éducation des familles ainsi que des ressources détaillées pour les médecins traitants.
- **Dystrophie Myotonique: Les Faits** par Dr. Peter Harper, spécialiste en génétique; un livre facile à comprendre détaillant les grandes lignes de la maladie pour les patients et leur famille.
- **Une carte d'alerte médicale** à conserver avec vous pour alerter les services d'urgence médicale des particularités de cette maladie et surtout des dangers associés à l'anesthésie.
- **Un formulaire des antécédents médicaux** pour documenter les traitements, médicaments et symptômes et faciliter l'échange d'information entre les divers spécialistes médicaux.
- **Des brochures** détaillant comment devenir membre de notre association et s'inscrire au Registre Dystrophie Myotonique (Myotonic Dystrophy Family Registry), comment trouver plus d'information sur l'état actuel de la recherche, comment participer à notre communauté en ligne ([www.facebook.com/careandacuremdf](http://www.facebook.com/careandacuremdf)) et comment prendre part à notre communauté d'entre-aide.

La mission de la MDF est d'éduquer les familles affectées par la DM et les médecins traitants afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de promouvoir la recherche scientifique pour un traitement efficace et une cure. Nous vous accueillons chaleureusement à nos côtés dans notre lutte commune contre la dystrophie myotonique et espérons pouvoir vous aider dans vos efforts d'amélioration de votre qualité de vie, maintenant et pour les années à venir.

Avec mes meilleurs salutations,

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized, cursive 'M' followed by a long horizontal line extending to the right.

Molly White



# L'ASSOCIATION DE LA FONDATION DYSTROPHIE MYOTONIQUE



---

## MYOTONIC DYSTROPHY FOUNDATION

---

### **Notre mission**

La Fondation Dystrophie Myotonique (MDF) est l'association consacrée aux patients souffrant de la dystrophie myotonique la plus importante du monde. La mission de la MDF, soins et cure, est d'améliorer la qualité de vie des personnes affectées par la dystrophie myotonique et de promouvoir la recherche consacrée à trouver des traitements et une cure.

### **Ce que nous faisons**

*Soutien et Éducation* – la MDF apporte soutien et information aux personnes et familles affectées par la DM et organise des congrès destinés à la communauté médicale et le grand public. Ces efforts comprennent entre autres une conférence annuelle sur la dystrophie myotonique, des séminaires internet (webinars), une page didactique sur notre site internet, une ligne d'entre-aide par téléphone.

*Recherche* – MDF est déterminée à aider et promouvoir les projets de recherche scientifique et médicale sur la dystrophie myotonique. Notre programme comprend:

- Des bourses de recherche annuelles
- Le Registre Dystrophie Myotonique (Myotonic Dystrophy Family Registry, ou MD FR), un registre des familles affectées par la maladie regroupant dans une banque de données des informations sur les symptômes, les informations démographiques et la qualité de vie des patients fournies anonymement par les patients et leurs familles. Le MD FR conduit aussi des tests cliniques et des études et participe aux efforts d'amélioration de la qualité de vie des patients.

Le MD FR est le premier registre permettant aux membres de la communauté affectés par la maladie d'accéder aux données anonymes, à apprécier l'ampleur de la communauté et voir comment la maladie affecte d'autres patients. Pour en savoir plus, visitez le site [www.myotonicregistry.org](http://www.myotonicregistry.org).

*Défense et Promotion* – La MDF promeut le passage de lois, le financement de la recherche et autres initiatives favorables à l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de DM, à l'accélération de la découverte de traitements et à la participation de patients aux tests cliniques et autres études. La MDF entretient aussi des contacts avec les centres de recherches, les universités, les compagnies pharmaceutiques, et toutes autres entités dont les activités touchent les maladies neuromusculaires et contribuent à maximiser nos ressources et l'impact de notre activisme.

### **En savoir plus**

Pour plus d'information sur la Fondation Dystrophie Myotonique consultez notre site internet [www.myotonic.org](http://www.myotonic.org) ou appeler le (+1)866-968-6642.



**Shannon Lord** (1946-2013) était Présidente fondatrice de la Fondation Dystrophie Myotonique et membre du conseil de direction de 2006 à 2009. Elle avait la forme atténuée de la DM1 et ses deux fils souffrent de la forme congénitale. Pendant presque quinze ans elle fut la porte-parole et la championne de la lutte contre la dystrophie myotonique et l'organisatrice de levées de fond pour la fondation. C'est grâce à elle que des membres de familles américaines affectées par la DM ont pu prendre part pour la première fois au Consortium Internationale de la Dystrophie Myotonique en 2005 (IDMC-5). À la suite de cette

conférence est née la Fondation Dystrophie Myotonique avec Shannon à sa tête. Elle a écrit la lettre ci-jointe pour aider les familles de malades récemment diagnostiqués à prendre contrôle des contraintes nouvelles de leur vie.

Le décès prématuré de Shannon le 4 Juin 2013 a été une perte terrible pour notre communauté. Bien que son absence continue à se faire cruellement sentir, ses efforts à la MDF survivent et continuent à se faire sentir à travers tous ceux qui en bénéficient aujourd'hui.

### **Prise de contrôle: le point de vue de Shannon Lord 20 ans après son diagnostic**

Lorsque vous recevez le diagnostic initial que vous êtes atteint de dystrophie myotonique, votre première réaction est probablement l'incrédulité. Pendant un certain temps, vous niez l'évidence, puis lentement, la réalité s'impose. Peut-être la rage vous prend-elle, vous blâmez les autres. Puis vous tentez de négocier: « Si seulement...,alors peut-être ». Finalement tristesse et dépression vous consomment et vous sombrez dans la frustration et le désespoir. Si vous laissez ce long cheminement suivre son cours, alors peut-être parviendrez-vous à un état d'acceptation. Ce sont là les étapes successives du deuil telles qu'elles sont souvent décrites en psychologie.

Il est important de « faire son deuil », de laisser les choses suivre leur cours, d'en passer par là – et « par » est vraiment la seule préposition honnête dans ce cas. Si vous essayez d'éviter, de contourner, de passer dessous, ou de sauter par dessus ces états d'âmes vous en prolongez les effets sans jamais les dompter. Les groupes de soutien et les sessions de conseil peuvent vous aider. Il est important de savoir appeler à l'aide.

Au fil du temps vous réaliserez que vous n'êtes pas la maladie. Vous, le sujet affecté par la DM ou le parent d'un patient, êtes beaucoup plus que ça. Il est important d'accepter la présence de cette maladie génétique, que vous n'y êtes pour rien, et de continuer à vivre avec plaisir: jardinez, peignez, écoutez vos CD favoris, allez voir un bon film, courez, faites du vélo, mangez sain, nourrissez les pigeons, si possible gardez votre sens de l'humour.

Il est aussi important de partager votre expérience avec ceux qui sauront vous écouter, parents ou amis, thérapeutes ou groupe de soutien. Petit à petit, si ceux-ci vous écoutent, vous remarquerez que votre tristesse s'atténue. A un certain point, il semblera possible de reprendre le contrôle de votre attitude face à votre destin.



Il est important de prendre responsabilité de vos soins.

- Informez-vous le plus possible sur le DM et informez votre famille.
- Faites une liste de questions et prenez-la avec vous à chaque rendez-vous avec votre médecin traitant.
- Prenez le traitement en charge. Il est possible que votre médecin n'ait jamais soigné un patient atteint de dystrophie myotonique.
- Reconnaissez vos talents et utilisez les à fond.

Une fois le diagnostic accepté, certaines familles affectées par la dystrophie myotonique ont trouvé satisfaction dans l'organisation de levées de fonds pour la recherche de traitements et d'une cure. Tandis que les fonds gouvernementaux consacrés à la recherche scientifique se trouvent radicalement diminués, ces familles imaginent des façons nouvelles de trouver l'argent nécessaire dans le secteur privé. Même si elles savent que leurs efforts ne pourront pas les sauver, elles s'appliquent à faire avancer la recherche scientifique et dérivent une intense satisfaction de ces activités. Certains d'entre nous tirent leur plus grande récompense de ces dons de notre temps, de nos talents et de nos ressources.

L'une de ces personnes décida un jour d'aller travailler en vélo tous les jours, 50 kilomètres aller-retour, et de demander à ses parents et amis de le sponsoriser. Il a réuni ainsi plus de \$100,000. Un succès éclatant ! Un autre a organisé une vente de pâtisseries à son bureau, demandant à ses collègues de contribuer biscuits et gâteaux. La vente, ajoutée à des donations supplémentaires, a rapporté plus de \$700. Ces personnes en relevant leurs manches de façon si créative non seulement ont permis à la recherche de progresser un peu plus loin, mais ont aussi ressenti une satisfaction personnelle inattendue et constaté le support de leurs proches.

Une fois le diagnostic complètement accepté, quand vous vous sentirez plus fort, des vagues de tristesse continueront à vous submerger de temps en temps. C'est normal; il est inutile de tenter de nier ces sentiments. Laissez les venir tout en sachant que bientôt la vague s'échouera et que vos pieds toucheront à nouveau le fond. Petit à petit, l'onde de tristesse se fera de plus en plus rare.

N'oubliez jamais que demander de l'aide n'est pas un signe de faiblesse. Il n'y a aucune raison pour que vous deviez parcourir ce chemin tout seul.

*Shannon Ford*

## « UN MODÈLE DE TRAVAIL D'ÉQUIPE: VOIR GRAND »

**Eric Wang, Ph.D.**

Harvard-MIT Health Sciences and Technology

MDF Fund-A-Fellow Postdoctoral Fellow

Membre d'une famille affectée par la Dystrophie Myotonique



«Je m'appelle Eric Wang et c'est un honneur incroyable de pouvoir servir la cause de la recherche contre la Dystrophie Myotonique à la fois en tant que chercheur et en tant qu'individu ayant grandi quotidiennement avec les effets de la DM. J'en ai vu l'impact autant sur les membres de ma famille qui en souffraient que sur ceux qui n'en étaient pas atteints.

Un bref regard sur ces quinze dernières années dévoile un moment clé dans mon expérience avec la DM, comment la maladie a affecté ma famille et comment j'ai assumé. Durant mes années de collège et de lycée, j'ai vu mon père perdre graduellement ses capacités motrices, ne plus pouvoir utiliser les escaliers, faire de mauvaises chutes et avoir des accidents cardiaques. Pendant mes années d'université, chaque fois que je rentrais à la maison pour les vacances je remarquais un nouveau changement de son état et le progrès de la dégénération de ses muscles. L'impact de la maladie sur ma famille était très négatif et nous nous sentions impuissants à ralentir cette terrible maladie.

Après mes études, j'ai travaillé dans un laboratoire de biologie cardiovasculaire. Je réfléchissais aussi à quel domaine de recherche consacrer le reste de mes études de doctorat. Je discutais les possibilités avec d'autres étudiants du laboratoire et un soir fut révélateur. Je dînaï avec un étudiant du laboratoire et ce dîner est resté gravé dans ma mémoire. Nous étions au sous sol du John Harvard's Pub à Cambridge, Massachusetts. Nous avons commandé des hamburgers aux champignons et gruyère; c'était un très bon hamburger, pas seulement à cause de son goût, mais parce que ce soir là une lumière s'est faite dans mon esprit. Mon ami suggéra que j'étudie la MD, que j'en devienne le champion. Dans un sens, l'idée coulait de source – j'utilisais mes études de biologie pour poursuivre des recherches sur une maladie qui affectait ma famille directement – mais pour une raison obscure je n'y avais jamais pensé sérieusement. A cause d'un raisonnement trop étroit peut être, l'idée que je ne pourrais pas vraiment changer les choses. Cet état d'esprit étriqué est précisément ce que je voudrais que nous transcendions.

Ce soir là, un nouveau parcours s'est ouvert devant moi. Par la suite, je devais rencontrer David Housman à MIT, qui avec d'autres aussi présents avec nous aujourd'hui, découvrit le gène responsable de la DM1 en 1992, ainsi que Chris Burge, un expert en bio-informatique et l'étude des gènes de régulation et dont les recherches récentes ont déjà conduit à des progrès dans notre compréhension de la DM. J'ai aussi été en contact avec des phares de la recherche sur

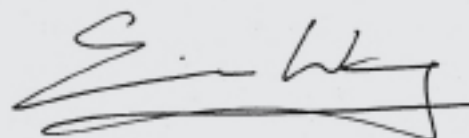
la DM qui ont rempli le rôle de mentor au cours des cinq dernières années. Il faut que je vous dise, le domaine de la recherche sur la DM est absolument remarquable pour sa collégialité, son entrain et son zèle. Avec leur aide j'ai pu contribuer à une recherche dont l'impact, au bout du compte, se fera vraiment sentir.

Chercheurs, nous devons inclure dans le domaine de cette recherche d'autres experts dont nous avons cruellement besoin – nos collègues qui étudient d'autres domaines en biologie, nos partenaires dans l'industrie biochimique, et ceux qui siègent aux conseils de régulation. Pour conquérir cette maladie, nous devons, comme beaucoup l'ont souligné au cours des ces derniers jours, travailler ensemble et avec les patients.

Familles affectées par la DM, nombreux sont ceux d'entre vous qui vivent sans jamais trouver un but, un élan qui donne un sens à leur vie. Bien sûr, pour ma famille la DM a été une calamité à cause de ses terribles effets, mais dans un sens, la maladie a donné un sens incroyable à ma vie, un défi à relever et des obstacles à surmonter, à travers lesquels nous nous efforçons de vaincre et de devenir meilleurs. Je vous invite à imaginer un monde dans lequel vous souffrez encore de la DM mais les soucis pratiques ou financiers ont été éliminés. A quoi ce monde ressemble t-il ? Est-ce un monde dans lequel tous les médecins connaissent la DM ? Est-ce un monde dans lequel chaque passant dans la rue reconnaît et comprends les besoins d'un malade affecté par la DM ? Est-ce un monde où les enseignants dans les écoles savent comment accommoder les besoins d'un élève souffrant de la DM ? Est-ce un monde dans lequel les tests génétiques sont gratuits ? Ensemble, comment pouvons-nous donner naissance à ce monde nouveau ? Voilà le changement d'attitude que nous devons embrasser, oser faire de grands rêves, sans bien sure quitter la réalité, mais avoir le courage de rêver.

Les progrès dans le domaine de la DM ont été phénoménaux mais nous sommes loin du but. Il nous reste à franchir montagnes et précipices et de nombreuses tempêtes à affronter. Nous devons nous préparer pour ces moments mais aussi pour le jour inévitable quand des traitements seront une réalité tangible. Nous devons nous organiser pour pouvoir avancer doucement mais surement, avec passion mais aussi avec prudence. Nous devons nous entraider et nous encourager les uns les autres afin que nous nous en sortions ensemble et entiers et nous devons persévérer envers et contre tout.

Nous vaincrons cette maladie, mais l'effort nécessitera l'énergie de chacun que nous. De la même façon que la DM sert de modèle pour les maladies de la toxicité de l'ARN je souhaite que notre quête d'un remède contre cette terrible maladie soit pour le reste du monde un paradigme de collaboration. »

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Jim Wang', with a horizontal line underneath.

*Discours prononcé à la conférence annuelle de la MDF, 2011*

## COMITÉ CONSULTATIF MÉDICAL ET SCIENTIFIQUE DE LA MDF



### **Tetsuo Ashizawa, M.D.**

Directeur du McNight Brain Institute et Professeur Chaire du Department of Neurology de University of Florida, Dr. Ashizawa a étudié à la Keio University School of Medicine à Tokyo (1973.) Il a fait son internat en médecine à Pittsburg et en neurologie à Baylor College of Medicine à Houston et une fellowship en recherche neuromusculaire et neurochimie avec la Muscular Dystrophy Association de Baylor. A Baylor, il a également participé à l'identification et localisation du gène DMPK marqueur de la dystrophie myotonique. Il a reçu de nombreux prix et bourses, surtout pour ses travaux sur la dystrophie myotonique et l'ataxie. En 1997, il a co-fondé avec

le Pr. Claudine Junien l'International Myotonic Dystrophy Consortium (IDMC) un colloque international biennuel où chercheurs et médecins se retrouvent pour se pencher sur les causes et le traitement de la dystrophie myotonique de Steinert. Dr. Ashizawa a publié de nombreux articles sur le sujet dans des revues médicales et scientifiques. Pour plus d'information visitez le site de l'University of Florida. (<http://neurology.ufl.edu/divisions-2/neuromuscular/neuromuscular-faculty/tetsuo-ashizawa-m-d/>)



### **John W. Day, M.D., Ph.D.**

Dr. Day est Professeur de neurologie, pédiatrie et pathologie à Stanford University depuis 2011 où il a créé un centre de recherche et traitement de la myopathie primitive progressive où il est directeur du programme de médecine neuromusculaire dans le Department of Neurology and Neurological Sciences. Dr. Day continue à collaborer avec l'University of Minnesota où il était directeur du Paul et Sheila Wellstone Muscular Dystrophy Center. Il travaille à intégrer les travaux fait en Californie et au Minnesota sur la dystrophie myotonique de Steinert à la recherche internationale pour assurer une avance rapide des progrès dans la lutte

contre cette forme répandue de myopathie. Dr. Day a reçu son diplôme à l'école de médecine de l'University of Minnesota en 1977. Il a continué ses études à Albert Einstein College of Medicine et a fait son internat à New York. Il a poursuivi ses études de neurologie avec une fellowship en neurophysiologie et maladies neuromusculaires à l'University of California in San Francisco. En 2001, Dr. Day, Laura Ranum, Ph.D. et leur équipe ont collaboré à l'identification génétique de la dystrophie myotonique de type 2 causée par une mutation sur le chromosome 3. Il a publié de nombreux articles sur la DM dans des revues spécialisées et conduit une étude d'imagerie cérébrale de patients affectés par la DM. Pour plus d'information sur Dr. Day visitez le site de Stanford University. ([http://med.stanford.edu/profiles/John\\_Day/](http://med.stanford.edu/profiles/John_Day/))



### **Richard Lymn, Ph.D.**

Dr. Lymn est un biophysicien qui a dédié sa carrière à la recherche musculaire. Après des études de mathématiques à Johns Hopkins University, il a poursuivi ses études à l'University of Chicago, où il a conduit des recherches de pointe sur les étapes chimiques produisant la force musculaire qui font autorité. Il a ensuite travaillé au Medical Research Council Laboratory of Molecular Biology de Cambridge, England où il a étudié les corrélations entre les changements chimiques et structurels qui se produisent au cours de la contraction musculaire. Il a continué ses recherches dans le domaine de la modification cellulaire du muscle au National Institute of Health (NIH).

Dr. Lymn a quitté la recherche pour devenir un administrateur à NIH, où il a créé un programme de bourses pour le programme de biologie musculaire excédant \$70 millions. Il a développé de nouvelles initiatives dans des domaines variés. En 2005 il a organisé la conférence « Burden of Muscle Disease » au NIH autour de trois dystrophies musculaires dont la dystrophie myotonique de Steinert. Après plus de trente ans à la tête des efforts nationaux pour une meilleure compréhension de la biologie musculaire Dr. Lymn a quitté le NIH. Il continue à encourager la recherche sur les maladies musculaires en collaboration avec des chercheurs et des associations. Pour plus d'information visitez [www.lymnfoundation.org](http://www.lymnfoundation.org). L'association Lymn Foundation a été créée en 1999. Les premières bourses de recherche ont été remises en 2006 à des étudiants et chercheurs de promesse de moins de 35 ans dans la recherche de la biologie musculaire et les maladies musculaires. Pour plus d'information sur Dr. Lymn visitez le site de l'association Lymn Foundation ([http://www.lymnfoundation.org/Richard\\_W\\_Lymn\\_Profile.html](http://www.lymnfoundation.org/Richard_W_Lymn_Profile.html))



### **Darren Monckton, Ph.D.**

Dr. Monckton est professeur de génétique humaine (Institute of Molecular Cell and Systems Biology) à l'University of Glasgow, Ecosse. Après des études de biochimie à l'University of Bath, Angleterre, Dr. Monckton a continué son doctorat à l'University of Leicester où il a travaillé sur l'instabilité génétique au cours de l'analyse de l'ADN. Il a reçu une Muscular Dystrophy Association Fellowship pour continuer ses recherches à Baylor College of Medicine où il a commencé ses travaux sur la dystrophie myotonique type 1. Après un poste de chercheur à MD Anderson Cancer Center, il a établi son propre groupe de recherche à l'University of

Glasgow. Ses travaux sur les répétitions de séquences de l'ADN dans le génome humain et leur rôle dans les maladies génétiques et en particulier la répétition du CGT sur le gène associé avec la dystrophie myotonique de type 1 sont reconnus dans le monde entier. Durant les quinze dernières années, Dr. Monckton a publié de nombreux articles sur l'instabilité génétique, a reçu de nombreuses bourses de recherches et a participé à des conférences sur la dystrophie myotonique dans le monde entier. Il est membre de plusieurs conseils et comités consultatifs. Pour plus d'information visitez le site de l'University of Glasgow. (<http://www.gla.ac.uk/researchinstitutes/biology/staff/darrenmonckton/>)



### **Richard Moxley III, M.D.**

Dr. Moxley est professeur de neurologie et pédiatrie, à l'University of Rochester, Rochester, New York, et directeur du Wellstone Muscular Dystrophy Center. Après des études à Harvard et à l'University of Pennsylvania Medical School, il a fait son internat en Pennsylvanie et a suivi un programme sur les maladies cardiaques et AVC à la NASA. Il a fait sa résidence en neurologie au Harvard Medical Center et a reçu une bourse d'étude en médecine à Johns Hopkins University. Après son doctorat, il a reçu une fellowship du NIH en endocrinologie et métabolisme à Johns Hopkins. Outre son poste de directeur du Wellstone Muscular Dystrophy Center,

Dr. Moxley est président adjoint du département de neurologie à Strong Memorial Hospital où il a aussi dirigé le EMG/Nerve Conduction Laboratory. Avec l'aide du NIH il a initialisé le National Registry for DM & FSHD (dystrophie facio-scapulo-humérale une autre forme de dystrophie musculaire) un outil qui permet d'inclure les membres des familles affectées par la MD dans les recherches. Il a publié de nombreux articles dans les revues spécialisées et il est membre de plusieurs conseils et comités consultatifs. Dr. Moxley a conduit une enquête sur la mexilétine, un médicament qui relaxe la myotonie, ou rigidité musculaire, et conduit actuellement un essai clinique de la SomatoKine sur des malades souffrant de la dystrophie myotonique. Pour plus d'information sur le Dr. Moxley consultez le site de l'URMC. (<http://www.urmc.rochester.edu/people/23115880-richard-t-moxley>)



### **Charles Thornton, M.D.**

Dr. Thornton est professeur de neurologie à l'University of Rochester. Avec le Dr. Moxley, il est directeur adjoint du MDA Clinic à l'University of Rochester Medical Center. Il a fait ses études à l'University of Iowa et son internat en médecine interne à UCLA – San Fernando Valley Program. Il a achevé sa résidence en neurologie en 1985 à Oregon Health Sciences University et a reçu une bourse de recherche en maladies neuromusculaires à Strong Memorial Hospital à Rochester. Ses recherches sur la DM ont reçu de nombreuses subventions et ont été publiées dans de nombreuses revues spécialisées. Il dirige maintenant son attention sur

la recherche de traitements de la maladie. Pour plus d'information sur le Dr. Thornton visitez le site de l'URMC. (<https://www.urmc.rochester.edu/people/20909840-charles-a-thornton/researchers>)

# 2<sup>DE</sup> PARTIE: INFORMATION POUR LES PATIENTS ET LES FAMILLES AFFECTÉS PAR LA DYSTROPHIE MYOTONIQUE

## COMPRENDRE LA DYSTROPHIE MYOTONIQUE

La dystrophie myotonique (DM) est une maladie génétique qui affecte de nombreuses parties du corps. Il existe plusieurs types de DM avec des complications plus ou moins sérieuses. Aucune cure pour cette maladie n'existe actuellement mais vous pouvez améliorer votre qualité de vie en participant activement à vos soins et en traitant vos symptômes. Chaque jour apporte de nouvelles découvertes sur la maladie et son traitement même si la DM reste encore généralement imparfaitement comprise dans le monde médical. Il est de la plus haute importance que vous vous renseigniez le plus possible sur votre état de façon à pouvoir parler à votre médecin et informer vos proches. Informez-vous sur les nouvelles recherches de façon à pouvoir obtenir les meilleurs soins possibles.

Pour vous assurer que vous recevez les meilleurs soins possibles, tenez-vous au courant des découvertes les plus récentes en visitant notre site fréquemment [www.myotonic.org](http://www.myotonic.org) et en vous inscrivant à notre bulletin d'information électronique. Il est aussi très important de vous inscrire au registre des familles touchées par la dystrophie myotonique en visitant le site [www.myotonicregistry.com](http://www.myotonicregistry.com). Votre inscription au registre aidera les chercheurs à trouver des participants pour des études cliniques; vous pourrez aussi y consulter des données anonymes décrivant les expériences d'autres membres de notre communauté.

### AUTRES NOMS POUR LA DYSTROPHIE MYOTONIQUE

- **Dystrophia myotonica (DM)** nom latin et abréviation la plus commune.
- **Maladie de Steinert**, ainsi nommée d'après l'un des médecins qui a identifié la maladie. Aussi appelée parfois le syndrome de Curshmann-Batten-Steinert.
- **Dystrophie musculaire myotonique (MMD)** appellation et abréviation parfois utilisées.
- **DM1**. abréviation courante du terme dystrophie myotonique de type 1.
- **DM2**: abréviation courante du terme dystrophie myotonique de type 2.
- **Myopathie myotonique proximale (PROMM)** terme utilisé parfois à la place de dystrophie myotonique de type 2.

## COMMENT LA DM AFFECTE VOTRE CORPS

La dystrophie myotonique est une maladie complexe. Les symptômes et leur progression peuvent varier considérablement et leurs effets peuvent varier parmi les membres d'une même famille. Il est donc difficile de prédire comment la maladie affectera votre famille. Alors qu'un patient peut ne ressentir que de légères douleurs musculaires et une cataracte qui se déclenche tard dans la vie, un autre naîtra avec des problèmes respiratoires sérieux.

Les symptômes les plus courants de la DM affectent les muscles: faiblesse musculaire (myopathie), décontraction musculaire lente et difficile (myotonie) et atrophie musculaire. La DM n'est cependant pas qu'une maladie musculaire et affecte également de nombreuses autres parties du corps: le cœur, les poumons et le système gastro-intestinal (GI). La maladie peut aussi affecter les fonctions cognitives, la personnalité et la vision. La plupart des malades ne souffriront que de quelques uns des symptômes possibles énumérés ci-dessous.

Parties du corps	Effets possibles
Muscles <i>Voir aussi les Muscles Squelettiques, p. 46.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faiblesse musculaire (myopathie)</li> <li>• Rigidité musculaire et difficulté à décontracter le muscle (myotonie)</li> <li>• Atrophie musculaire progressive</li> <li>• Faiblesse musculaire grave et développement retardé chez les nourrissons</li> </ul>
Cœur <i>Voir aussi le Système Cardiovasculaire p. 52.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Battements de cœur irréguliers (arythmie)</li> <li>• Grossissement du volume du muscle cardiaque</li> <li>• Pression artérielle basse</li> <li>• Mort subite</li> </ul>
Poumons <i>Voir aussi le Système Respiratoire p. 54.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Difficultés respiratoires chez les nourrissons avec la forme congénitale</li> <li>• Infections pulmonaires fréquentes</li> <li>• Aspirations de fluides et d'aliments dans les voies respiratoires</li> <li>• Difficulté à respirer à fond</li> <li>• Apnée du sommeil</li> </ul>
Système digestif <i>Voir aussi le Système Digestif p. 59</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Difficultés à avaler</li> <li>• Douleur et ballonnements après les repas</li> <li>• Constipation, diarrhée, syndrome du côlon irritable, reflux gastro-intestinale</li> <li>• Calculs biliaires</li> <li>• Colon élargi</li> </ul>
Cerveau et système nerveux <i>Voir aussi le Système Nerveux p. 62.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Difficulté à la réflexion et à la concentration</li> <li>• Troubles affectifs et de comportement</li> <li>• Somnolence diurne excessive</li> <li>• Lésions nerveuses dans les pieds et les mains</li> </ul>
Système reproductif <i>Voir aussi le Planning Familial p. 20 et le Système Reproductif p. 67.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Testicules de petite taille, faible numération de spermatozoïdes, faible niveau de testostérone</li> <li>• Élévation du risque de fausse-couche et mortinatalité; ménopause précoce</li> <li>• Complications pendant la grossesse, à l'accouchement et avec le nouveau-né</li> </ul>
Système endocrinien <i>Voir aussi le Système Endocrinien p. 70</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Résistance à l'insuline</li> <li>• Calvitie précoce chez l'homme</li> </ul>
Système immunitaire <i>Voir aussi le Système Immunitaire p. 71</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faible niveau d'anticorps dans le sang</li> </ul>
Tumeurs <i>Voir aussi Tumeurs p. 71.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risque accru de tumeur épidermique (pilomatrixome)</li> </ul>
Vision <i>Voir aussi Vision p. 71.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cataracte</li> <li>• Lésions sur la rétine</li> <li>• Chute de la paupière (ptosis)</li> </ul>



## FORMES DE DYSTROPHIES MYOTONIQUES

**La DM1** est la forme la plus courante et la plus grave de la maladie. Environ une personne sur 8,000 en souffre dans le monde, peut-être beaucoup plus. Il y a trois formes déterminées par l'âge auquel les premiers symptômes apparaissent.

**La forme congénitale:** Caractérisée par des complications sérieuses dès la naissance.

**La forme juvénile:** Les premiers signes sont l'handicap mental et des troubles d'apprentissage.

**La forme adulte:** Caractérisée par l'atrophie, l'affaiblissement et la rigidité des muscles.

**La DM2** a été identifiée en 2001. Aussi appelée myopathie myotonique proximale (PROMM) son incidence sur la population globale est incertaine. La DM2 est une forme moins grave de la pathologie qui apparaît chez les adultes. Le symptôme le plus courant se manifeste par des douleurs musculaires intermittentes. D'autres types de DM causés par des mutations génétiques variées font actuellement l'objet de recherches.

Type de DM	Gène affecté	Nombre de répétitions		
		Sains	Prémutation	Malades
DM1	<i>DMPK</i> DMPK (dystrophy Myotonic Protein Kinase) situé sur le chromosome 19	<37	38 – 49	50 – >4000
DM2	<i>Znf9</i> situé sur le chromosome 3	10 – 26	27 – 74	75 – >11,000

---

### Tests et diagnostic

Un diagnostic complet commence avec un examen physique et la compilation des antécédents familiaux. Le patient devra aussi se soumettre à une série de tests médicaux en fonction des symptômes présentés. Un électromyogramme (EMG) est un test clé. Ce test détecte la présence de myotonie dans la plupart des patients affectés par la DM1 ou DM2. Si les résultats suggèrent un diagnostic positif, la maladie peut être confirmée par des tests génétiques.

Le test génétique nécessite une prise de sang. L'analyse de l'ADN permet de vérifier si le patient présente la mutation responsable de la dystrophie myotonique. Un test prénatal existe pour permettre de savoir si le fœtus est touché par la mutation.

Le diagnostic n'est pas difficile à prononcer quand la maladie est suspectée. Cependant, atteindre un diagnostic correct peut se révéler un processus long et compliqué et les délais sont courants. La DM1 peut prendre plus de 6 ans à être diagnostiquée et celui de la DM2 peut prendre jusque 11 ans.

### *Test génétique*

Le test génétique (analyse de l'ADN) détermine avec certitude la présence de la maladie. L'ADN, support de l'information génétique dans le noyau de la cellule, est isolé à partir d'un échantillon sanguin et analysé afin de déterminer la présence de la mutation.

Le test génétique est disponible pour la DM1 utilisant les techniques usuelles de TP-PCR et de Southern Blot.

Le test génétique est aussi disponible pour la DM2 quoique parfois le nombre de répétitions sur le gène affecté soit trop élevé pour la technique PCR et il faut procéder à une vérification par Southern Blot.

### *Pourquoi faire un test génétique*

Avantage du test génétique dans les cas suivants:

- Le test génétique peut confirmer le diagnostic et réduire l'anxiété causée par les symptômes.
- L'anesthésie présente des dangers pour les personnes souffrant de la DM et ceux-ci doivent alerter leur médecin en cas d'opération chirurgicale. (Voir aussi Conseils pratiques pour l'anesthésie d'un patient atteint de dystrophie myotonique, p.76).
- Les couples peuvent décider d'avoir des enfants en toute connaissance des risques génétiques.
- La grossesse peut être suivie de façon spécialisée et les risques au nouveau-né peuvent être anticipés.

### *Les difficultés de diagnostic*

Les symptômes de la DM ressemblent souvent à ceux de maladies plus courantes. Pour cette raison il est nécessaire de procéder par élimination avec une série d'exams médicaux. Les généralistes sont souvent peu informés sur la DM dû à la rareté des cas. Il est difficile de déterminer immédiatement quel test génétique sera approprié étant donné qu'il existe plus de trente formes de dystrophie musculaire. Dans le cas de la dystrophie myotonique, l'établissement d'un diagnostic est d'autant plus compliqué que la maladie elle-même revêt des formes variées. Ces facteurs de confusion peuvent inclure:

- **La dystrophie myotonique peut revêtir des formes multiples et affecter différentes parties du corps.** Les patients consulteront divers spécialistes pour des symptômes différents: un ophtalmologiste pour des troubles de la vue, un gastroentérologue pour des maux d'estomac, et un cardiologue pour des battements de cœur irréguliers. Chacun de ces spécialistes ne connaîtra peut-être pas l'existence des autres symptômes et ne pourra donc pas procéder à un diagnostic exact.
- **La sévérité des symptômes peut être très variable d'une personne à l'autre, même au sein d'une famille.** Souvent les patients consultent leur médecin généraliste avec une liste de maux divers, certains si vagues que le médecin ne peut suspecter un problème grave. En conséquence, le diagnostic est retardé jusqu'à ce que la maladie ait progressé.

## Gérer la maladie

Les symptômes de la dystrophie myotonique ont tendance à s'aggraver progressivement sur plusieurs dizaines d'années. Bien qu'aucun traitement n'existe qui ralentisse la progression de la maladie, il y a des traitements symptomatiques pour aider les patients. Prévenir et traiter les problèmes le plus tôt possible peut éviter des complications ultérieures.

Traitement	Symptôme
Médicaments	
Antidiabétiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>Taux de glucose élevé</li> <li>Symptômes du diabète</li> </ul>
Médicaments anti myotonie (mexilétine)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Myotonie qui altère les activités normales</li> </ul>
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	<ul style="list-style-type: none"> <li>Douleurs musculaires</li> </ul>
Médicament favorisant l'état d'éveil	<ul style="list-style-type: none"> <li>Somnolence diurne excessive</li> </ul>
Rééducation thérapeutique	
Physiothérapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Faiblesse musculaire, défaut de relâchement musculaire après contraction volontaire</li> </ul>
Orthophonie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Problèmes d'élocution et difficultés à avaler</li> </ul>
Psychiatrie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Problèmes psychologiques et de comportement (trouble de l'attention, dépression, anxiété)</li> </ul>
Aide spécialisée	<ul style="list-style-type: none"> <li>Troubles d'apprentissage et déficit cognitif</li> </ul>
Prothèses et accessoires	
Aides à la marche et au maintien: Attelles cervicales, orthèse du bras ou du pied, béquilles, déambulateurs, fauteuils roulants	<ul style="list-style-type: none"> <li>Difficultés à la marche et troubles de l'équilibre</li> </ul>
Lunettes spécialisées	<ul style="list-style-type: none"> <li>Paupières tombantes</li> </ul>
Stimulateur cardiaque ou défibrillateur automatique implantable (DAI)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rythme cardiaque irrégulier</li> </ul>
Spiromètre et appareils de toux assistée	<ul style="list-style-type: none"> <li>Difficultés respiratoires</li> </ul>
Ventilation mécanique (PPC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Insuffisance respiratoire</li> </ul>
Chirurgie	
Orthopédie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Correction de la démarche et des contractures</li> </ul>
Opération de la cataracte	<ul style="list-style-type: none"> <li>Troubles de la vision</li> </ul>
Blépharoplastie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rattachement des paupières tombantes</li> </ul>

**Quelque soit le type de DM ou la sévérité des symptômes, les sujets affectés par la dystrophie myotonique peuvent subir des réactions sévères à l'anesthésie et doivent être surveillés de près durant toute opération nécessitant une anesthésie. Pour plus d'information, voir nos conseils sur l'anesthésie, p. 76.**

### *Gérer la DM congénitale et la grossesse*

Les symptômes de la dystrophie myotonique congénitale apparaissent très tôt et sont plus graves. Il est donc plus difficile de les contrôler. La grossesse chez les femmes affectées par la DM pose des complications graves pour la mère et le nouveau-né nécessitant parfois des soins intensifs.

# GÉNÉTIQUE DE LA DYSTROPHIE MYOTONIQUE

La dystrophie myotonique est une maladie héréditaire transmise d'une génération à l'autre par un gène. N'étant pas causée par un virus ou une bactérie, elle n'est pas contagieuse.

## Le fonctionnement des gènes

---

L'ADN est le matériel génétique trouvé dans la cellule des gènes. Chaque gène comporte un code pour la fabrication d'une protéine. Ces protéines exécutent les fonctions du corps. Le corps humain renferme environ 25,000 gènes différents. Il y a ainsi des gènes qui contrôlent la couleur des yeux, des gènes qui fabriquent les enzymes de digestion, et des gènes qui contrôlent les hormones de croissance.

La modification de l'ADN d'un gène s'appelle une mutation. Certaines mutations n'ont qu'un effet minime sur le fonctionnement du corps, d'autres ont des conséquences plus graves, causant la production de protéines défectueuses qui entraînent une maladie.

## La transmission de la dystrophie myotonique

---

La DM1 et la DM2 sont transmises de parent à enfant par une mutation autosomique dominante. Le gène affecté est situé sur un des chromosomes qui ne déterminent pas le sexe de l'enfant (autosome) et la transmission d'un seul gène affecté par un seul parent transmet la maladie (dominante). Parce que le gène affecté n'est pas sur la 23e paire de chromosome (X ou Y) qui détermine le sexe, le risque de transmission est le même quelque soit le sexe de l'enfant.

Dans presque tous les cas, les sujets affectés possèdent un gène DM normal et un gène présentant la mutation. Cela signifie qu'un parent affecté a une chance sur deux de transmettre le gène affecté. Les sujets qui reçoivent le gène affecté seront porteurs de la maladie, mais leurs symptômes peuvent rester latents pendant des années. Les enfants qui ne reçoivent pas le gène affecté ne seront jamais malades.

Une étude récente suggère que la chaîne génétique peut être remontée sur des milliers d'années jusqu'à un ou deux sujets porteurs de la mutation originale du gène. A la différence de certaines maladies génétiques liées à une mutation causée par le contact avec des radiations ou des produits chimiques, la mutation responsable de la DM ne se produit pas spontanément.

## Les causes de la DM

---

Les patients souffrant de la dystrophie myotonique possèdent un gène anormal porteur d'instructions défectueuses responsables des symptômes. Les deux formes de la dystrophie myotonique sont causées par la mutation de deux gènes différents. Bien que DM1 et DM2 présentent des symptômes similaires, elles ont des origines différentes. Des recherches sont poursuivies actuellement pour déterminer si des mutations sur d'autres gènes sont la cause de types de dystrophies myotoniques non encore reconnus.

- **DM1.** Les gènes responsables de la dystrophie myotonique de type 1 (DM1) se situent sur le chromosome 19. Chaque chromosome se constitue d'une longue chaîne de gènes appelés allèles qui forment l'ADN. La maladie est caractérisée par l'expansion anormale du triplet de nucléotides CTG dans le gène DMPK (dystrophie myotonic protéine kinase). L'expansion du triplet CTG chez les sujets sains varie de 5 à 37 répétitions. Chez les sujets atteints de DM1 la longueur du triplet peut atteindre de 50 à 4,000 répétitions.
- **DM2.** Les gènes responsables de la dystrophie myotonique de type 2 (DM2) se situent sur le chromosome 3. L'expansion de la séquence des acides nucléiques CCTG sur le gène Znf9 (zinc finger protéine 9). Comme pour la DM1 la maladie apparaît lorsque les répétitions dépassent un certain palier. Chez les sujets sains, les répétitions ne dépassent pas 75, alors qu'elles peuvent aller de 75 à 11,000 chez les sujets affectés.

## Mécanismes génétiques de la DM

---

La dystrophie myotonique est l'un des troubles génétiques les plus compliqués. En plus des multiples variations des symptômes cliniques, le trouble revêt des caractéristiques uniques:

- **Transmission autosomale dominante.** Les gènes porteurs de DM1 et DM2 sont des gènes dominants. Cela signifie qu'un sujet peut hériter du gène même si un seul parent est porteur de ce gène. Le risque de passer le gène à l'enfant, mâle ou femelle, est le même quelque soit le parent porteur, père ou mère.
- **Pénétrance variable.** Ce terme décrit les variations dans la présence et la gravité des symptômes présentés d'un individu à l'autre même au sein d'un même type de DM ou d'une même famille.
- **Mosaïque somatique.** Une des caractéristiques essentielles de la DM est que différentes cellules dans différents types de tissus présenteront différents nombres de répétitions génétiques. Ceci est dû au fait que le nombre de répétitions n'est pas stable, change d'une cellule à l'autre et augmente au cours de la vie de l'individu. Ainsi, le nombre de répétitions décelées par un test peut varier en fonction de l'âge du sujet, du type de tissu prélevé et ne fournira qu'une mesure moyenne du nombre de répétitions.
- **Anticipation.** Le nombre de répétitions sur le gène affecté par la DM a tendance à augmenter à chaque génération. En conséquences les symptômes tendent à apparaître plus tôt et s'aggraver d'une génération à l'autre, parfois de façon dramatique. Par exemple une personne dont le seul symptôme est une cataracte apparue tard dans la vie peut avoir un enfant présentant des symptômes graves dès la naissance. Ceci démontre que le nombre de répétitions de l'expansion du triplet génétique a un impact sérieux sur la gravité des symptômes. Ce phénomène est moins prononcé pour la DM2.
- **Transmission par la mère de la forme congénitale.** La forme la plus grave de dystrophie myotonique (DM1: dystrophie myotonique congénitale) est presque toujours transmise à l'enfant par sa mère. Les chercheurs pensent que ceci est dû au fait que le nombre de répétitions sur le gène affecté augmente rapidement quand les cellules de l'ovule sont fabriquées.

## À quoi s'attendre

---

La dystrophie myotonique est une maladie héréditaire progressive, les symptômes vont en s'aggravant au cours des années. Il n'y a pas de cure pour la dystrophie myotonique mais la gestion attentive des symptômes peut considérablement améliorer la qualité de vie du patient. Des soins préventifs peuvent réduire ou éviter les possibilités de complications.

La DM2 présente souvent des symptômes moins graves que la DM1 et a un impact moindre sur l'espérance de vie. La DM1 a des effets beaucoup plus variés et il est difficile de faire des prévisions. Certains sujets souffriront de raideur musculaire ou de cataracte à un âge avancé alors que dans d'autres cas plus graves des troubles respiratoires ou cardiaques apparaîtront dès l'enfance. En général, plus le sujet est jeune à l'apparition des premiers symptômes, plus ceux-ci seront graves.

Le pronostic est donc aussi variable que les symptômes de cette maladie. Les effets de la dystrophie myotonique peuvent être complètement différents d'un sujet à l'autre, même au sein d'une même famille. Il est impossible de prédire comment la maladie affectera un individu en particulier.

## DM, une maladie familiale

---

Parce que la DM est héréditaire, quand un membre d'une famille est diagnostiqué tous les autres membres de la famille sont immédiatement impliqués. La question se pose si le sujet doit prévenir le reste de sa famille. S'il prévient ses proches, ceux-ci doivent ensuite décider s'ils doivent procéder à un test génétique. Parce que la mutation peut être présente sans ou avec peu de symptômes apparents, d'autres membres de la famille peuvent être affectés sans le savoir.

### *Pourquoi l'absence de symptômes*

Il y a trois raisons expliquant pourquoi un sujet affecté par la dystrophie myotonique ne présente pas de symptômes:

- Les symptômes sont très bénins et le sujet ne réalise pas qu'ils sont causés par la DM.
- Le sujet peut avoir une forme tardive de la maladie et les symptômes n'ont pas encore apparus.
- Le sujet est porteur d'une prémutation (une forme de mutation amoindrie). Les symptômes n'apparaîtront pas chez le sujet mais ses enfants peuvent malgré tout recevoir la mutation et souffrir de la maladie.

Se soumettre à un test en l'absence de symptômes pose des difficultés et un diagnostic positif peut avoir des conséquences lourdes:

- Difficultés à souscrire à des assurances médicales, invalidité ou vie.
- Préjugés et discrimination sur le lieu de travail et ailleurs.
- Conséquences d'un diagnostic positif pour une maladie pour laquelle aucun traitement ni cure n'est connu.

### *Le planning familial et la DM*

Les sujets affectés par la DM peuvent être inquiets quant à avoir des enfants à cause du caractère héréditaire de la maladie. Une consultation avec un médecin spécialisé peut aider à comprendre la situation et à guider les choix.

Il existe plusieurs options pour les couples affectés qui désirent avoir des enfants:

- **Le diagnostic génétique de pré implantation (DGP).** Ce test vise une maladie génétique avant la grossesse. Les ovules de la mère sont prélevés et fertilisés in vitro. Les embryons sont testés pour la mutation lorsqu'ils atteignent le stade de 6 à 8 cellules. Seuls les embryons non affectés sont implantés dans l'utérus.
- **Le test prénatal.** Les parents peuvent soumettre le fœtus à un test génétique pendant la grossesse pour déterminer s'il a hérité de la mutation génétique responsable de la dystrophie myotonique. Deux tests existent:

**L'amniocentèse.** Un échantillon du liquide amniotique est prélevé à l'intérieur de l'utérus. Les cellules de l'embryon contenues dans le liquide sont mises en culture et l'ADN est isolé et analysé. Le test est administré vers la 15e semaine de grossesse et les résultats prennent deux à trois semaines à obtenir.

**Le prélèvement de villosités choriales.** Un échantillon des tissus périphériques du placenta est prélevé avec une aiguille soit à travers l'abdomen soit vaginalement. Les cellules obtenues porteront la même signature génétique que le fœtus et seront analysées pour déterminer la présence de la mutation responsable de la dystrophie myotonique. Le test peut être administré dès la 10e semaine de la grossesse et les résultats sont obtenus dans des délais de 1 à 2 semaines.

Les femmes affectées par la DM1 doivent être suivies rigoureusement pendant la grossesse parce que le risque d'avoir un enfant avec la forme congénitale de la maladie est élevé. Un examen par ultrason peut révéler une quantité trop importante de liquide amniotique (hydramnios). Le ralentissement des mouvements du fœtus est aussi fréquemment remarqué. Une position en siège ou des contractions utérines inefficaces peuvent aussi provoquer un accouchement prolongé et difficile ou une césarienne.

Les bébés nés avec la forme congénitale de la dystrophie myotonique nécessitent des soins médicaux intensifs immédiats. La naissance dans une maternité avec un service néo-natal spécialisé est recommandée. Les futurs parents avec un antécédent familial de dystrophie myotonique, qu'ils aient ou non subi un test génétique, doivent alerter leur obstétricien afin qu'il puisse parer dès la naissance aux problèmes menaçant l'enfant.



## Vous et votre médecin

Parce que la dystrophie myotonique affecte une vaste gamme de systèmes, les patients visitent souvent une multitude de spécialistes qui ne réalisent pas toujours l'ampleur des troubles affectant le patient. Les patients en savent parfois plus sur les aspects et effets variés de la dystrophie myotonique que leurs spécialistes. La vaste gamme des symptômes présente des difficultés uniques tant pour la précision du diagnostic que la gestion des symptômes. C'est pourquoi il est crucial que les sujets affectés et leur famille s'informent le plus possible sur la maladie et ses symptômes.

Les soins nécessitent souvent une équipe pluridisciplinaire qui puisse appliquer une gamme de soins cohérente. En étant activement impliqué dans leur traitement, les patients peuvent faciliter cette communication entre les spécialistes et assurer que les complications possibles soient détectées et traitées au plus tôt.

### Symptômes et médecins spécialisés

Médecins spécialistes	Symptômes
Généraliste	Fatigue, troubles du sommeil, somnolence diurne excessive, sensation de faiblesse
Pédiatre	Hypotonie (bébé flasque), troubles d'apprentissage ou du comportement
Ophthalmologue	Trouble de la vue (cataracte), faiblesse du muscle oculaire, paupière tombante
Cardiologue	Battement de cœur irrégulier, trouble cardiaque (cardiomyopathie) évanouissements
Pneumologue	Troubles chroniques de la respiration, apnée du sommeil, bronchites fréquentes et persistantes, aspiration de fluide et aliments causée par des difficultés à avaler.
Endocrinologue	Résistance à l'insuline, masse bénigne de la thyroïde
Dermatologue	Tumeurs bénignes des follicules pileux
Gastroentérologue	Diarrhées chroniques, constipation, maux d'estomac, calculs biliaires, difficultés à avaler
Urologue, endocrinologue, obstétricien	Grossesse extra utérine, carence en testostérone, stérilité, fausses couches, mortinatalité
Psychiatre	Dépression, troubles de la personnalité: apathie, troubles sociaux et de l'attention
Neurologie	Troubles musculaires et nerveux: faiblesse, rigidité, douleurs musculaires, retards de développement cognitif, délais d'exécution
Anesthésiologiste	Trouble de la respiration avant et après une anesthésie générale
Chirurgien orthopédique	Déformations du pied, courbure de la colonne vertébrale
Podologue	Anomalies de la démarche et faiblesse musculaire
Chirurgien esthétique ou facial	Déformations de la mâchoire interférant avec l'élocution ou l'alimentation
Audiologue	Déficiência auditive, surdité
Orthophoniste	Trouble du langage et de l'élocution, difficultés à avaler
Kinésithérapeute, physiothérapeute	Déficiência musculaire, irrégularité de la démarche.

## Aide et soutien

---

Les patients peuvent trouver de l'aide et du soutien auprès de leurs proches, de leurs amis, des membres du clergé, des psychothérapeutes, et autres professionnels ainsi qu'auprès d'autres personnes souffrant de dystrophie myotonique. La Fondation Dystrophie Myotonique (MDF) regroupe des familles confrontées aux problèmes de la DM et vous invite à vous joindre à eux.

Vous vous trouvez dans l'un des cas suivants:

- Je suis atteint de dystrophie myotonique.
- Je m'occupe d'un enfant, un adolescent ou un adulte atteint de dystrophie myotonique.
- Je m'occupe d'un conjoint atteint de dystrophie myotonique.
- Je suis sain et apparenté à une personne atteinte de dystrophie myotonique.
- Je suis un grand-parent et le lien génétique de la dystrophie myotonique dans notre famille.
- Je suis l'ami d'une personne atteinte de dystrophie myotonique.

En tant que patients, membres de la famille, et amis il est important de comprendre comment gérer les symptômes de la dystrophie myotonique afin de maintenir le meilleur niveau de qualité de vie possible. Des groupes de soutien peuvent vous aider à comprendre les symptômes et les implications psychologiques et affectives de cette maladie. Ils regroupent aussi des individus qui font face aux mêmes situations et encouragent l'échange de ressources et de renseignements. En échange de votre soutien, vous recevrez aussi aide et conseils. Gardez à l'esprit cependant que les symptômes de la dystrophie myotonique varient d'une personne à l'autre même au sein d'une même famille.

Comme la plupart des familles affectées le savent, trouver un groupe de soutien peut être difficile. Des organisations de types différents organisent des groupes de soutien de tous genres qui ne viseront peut être pas particulièrement la dystrophie myotonique. Pour cette raison de nombreux groupes ont des sections locales dans de nombreux pays et sur Internet.

Le site de la Fondation Dystrophie Myotonique ([www.myotonic.org](http://www.myotonic.org)) contient des informations et des liens électroniques sur des groupes de soutien, des réunions et des forums de discussion dans votre région. Visitez aussi la page de Facebook pour MDF ([www.facebook.com/careandacuremdf](http://www.facebook.com/careandacuremdf)) pour accéder aux commentaires, conseils et soutien de plus de 2,500 membres.

## RESSOURCES POUR LES PATIENTS ET LEURS FAMILLES

### LIVRES

**Les Faits - La Dystrophie Myotonique**, par Prof. Peter Harper, publié par Oxford University Press, 2002.

**Myotonic Dystrophy – Present Management, Future Therapy**, edited by Prof. Peter Harper, published by Oxford University Press, 2004.

**Myotonic Dystrophy, 3rd Edition**, by Prof. Peter Harper, published by W.B. Saunders, 2001.

**Disabled and Challenged: Reach for Your Dreams**, by Terry Scott Cohen and Barry M. Cohen, published by WishingUwell Publishing, 2005.

**Genetic Instabilities and Neurological Diseases, 2nd ed.**, by Robert D. Wells, MD and Tetsuo Ashizawa, MD, published by Elsevier Academic Press, 2006.

**Helping Friends: Helpful Hints for Persons Living with Myotonic Muscular Dystrophy**, published by The Myotonic Dystrophy Assistance and Awareness Support Group (MDAASG).

### REVUES SPECIALISÉES

#### *PubMed*

PubMed est une base de données d'articles scientifiques publiée par la National Library of Medicine. Ce site est destiné aux chercheurs et médecins et contient des articles sur la recherche scientifique sur la dystrophie myotonique. Le site a un mode d'emploi. Visitez ce site pour plus de renseignements sur la dystrophie myotonique, la maladie de Steinert, et la myopathie myotonique proximale (PROMM):  
[www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)

### GROUPES ET ASSOCIATIONS

Des associations existent aux Etats-Unis et à travers le monde pour apporter soutien et conseils aux malades et à leur famille. Pour trouver un groupe dans votre région visiter le site [www.myotonic.org](http://www.myotonic.org) et taper « Connect » dans le champ de recherche situé en haut à droite de la page.

## FONDATION DYSTROPHIE MYOTONIQUE VIDEO ACADEMY

### LISTE DES VIDÉOS DISPONIBLES SUR WWW.MYOTONIC.ORG

Plus de 250 vidéos d'information et de webinars organisés par thèmes:

- Les adultes et la DM1
- Les adultes et la DM2
- Les enfants et la DM1
- Comment gérer la DM
- Témoignages personnels
- Le point sur la recherche
- Science de la génétique
- Ressources et outils
- Webinars

## GLOSSAIRE

### **Agents bloquant dépolarisant neuromusculaires**

Produit pharmacologique (suxamethonium) provoquant le relâchement et la paralysie temporaire des muscles.

### **Agent inducteur**

Substance pharmacologique administrée intraveineusement pour endormir un patient avant une intervention chirurgicale.

### **Amniocentèse**

Une méthode de diagnostic prénatal des maladies génétiques affectant le fœtus pratiquée à la 15<sup>e</sup> semaine de grossesse durant laquelle un échantillon du fluide amniotique est prélevé à travers l'abdomen et mis en culture. Les résultats sont obtenus après 2 à 3 semaines.

### **Anticholinestérase**

L'une des substances présentes dans certains médicaments, comme la néostigmine, et qui doit être évitée par les personnes affectées par la dystrophie myotonique. Cette drogue peut affecter les vaisseaux sanguins et causer des troubles digestifs et nerveux.

### **Anticipation**

Tendance de certaines maladies génétiques à présenter chez les malades des symptômes de plus en plus sévères et de plus en plus précoces au fil des générations. Souvent observée dans les troubles génétiques causés par une mutation de l'expansion d'un triplet qui tend à augmenter et à avoir des effets plus marqués d'une génération à l'autre.

### **Apnée du sommeil**

L'arrêt temporaire de la respiration pendant le sommeil

### **Apnée post opératoire**

Arrêt de la respiration après une intervention chirurgicale.

### **Appareil endocrinien**

Ensemble des organes qui secrètent les hormones

### **Armodafinil**

Un médicament utilisé dans le traitement de la somnolence diurne excessive

### **Arythmie**

Rythme cardiaque irrégulier

### **Asymptomatique**

Sans symptôme évident de la présence de la maladie.

### **Atrophie testiculaire**

Pathologie marquée par une taille réduite des testicules et leur fonctionnement anormal.

### **Atteinte bulbaire**

Affaiblissement de la langue, des lèvres, du palais, du pharynx et du larynx.

### **Blépharoplastie**

Correction chirurgicale de la paupière.

### **Bloc cardiaque**

Trouble du cœur causé par une interruption partielle ou complète de la conduction électrique cardiaque

### **Bradycardie**

Trouble du rythme cardiaque caractérisé par des battements très lents (moins de 60 battements par minute)

### **Cardiomyopathie**

Maladie du muscle cardiaque affectant la circulation du sang.

### **Cardiotoxicité**

Substance dangereuse pour le cœur.

### **Carte du génotype haploïde**

Analyse d'un groupe d'allèles situés sur le même chromosome et transmis ensemble.

### **Cataracte**

Un trouble de la vue causé par l'opacification complète ou partielle du cristallin. Chez les sujets atteints de dystrophie myotonique, une cataracte postérieure sous capsulaire se forme créant des éblouissements.

## **CCTG**

Abréviation pour cytonine, cytonine, thymidine, guanine, les composants chimiques de l'ADN responsables de la myotonie dystrophique type 2 (sur le chromosome 3) lorsqu'ils sont répétés en nombre anormalement élevé.

## **Chromosome**

Un des éléments du noyau de la cellule porteur des gènes. (normalement 23 paires).

## **Cisapride**

Médicament (tel que le Propulsid) devant être évité par les sujets atteints de DM.

## **Conduction cardiaque**

Système de transmission de l'influx nerveux permettant au cœur de battre.

## **Congénital**

Condition héréditaire.

## **Conseiller en génétique**

Spécialiste en biologie génétique pouvant expliquer à un patient et à sa famille les risques de transmission d'une maladie héréditaire.

## **Contractures musculaires**

Contraction involontaire des muscles résultant en une rigidité anormale des articulations.

## **CPAP**

Abréviation anglaise de Continuous Positive Airway Pressure ou ventilation à pression positive continue. L'appareil CPAP envoie en continu de l'air dans les voies respiratoires par l'intermédiaire d'un masque ou d'un tube. Il est souvent utilisé la nuit par les sujets souffrant d'apnée du sommeil.

## **CTG**

Abréviation de cytonine, thymidine, guanine, les composants chimiques de l'ADN responsables de la myotonie dystrophique type 1 (sur le chromosome 19) lorsque le nombre de répétition dans l'ADN excède 37 (nombre normal).

## **Dégénérescence**

Evolution d'une situation ou d'une maladie vers une forme plus grave (maladie dégénérative).

## **Démarche**

La façon de marcher.

## **Diagnostic préimplantatoire**

Un test génétique de l'embryon pour déterminer la présence d'une maladie héréditaire avant l'implantation dans l'utérus de la mère.

## **Diagnostic prénatal**

Ensemble d'examen et techniques permettant de déterminer si un fœtus est porteur d'une maladie particulière.

## **Diplopie**

Trouble de la vision causé par une insuffisance de l'un ou plusieurs des muscles de l'œil et pouvant causer un strabisme.

## **Distal**

Situé à la périphérie du corps, éloigné du tronc et à l'extrémité des membres (mains, pieds).

## **DM1**

Abréviation de dystrophie myotonique de type 1 la forme la plus grave causée par une mutation sur le chromosome 19.

## **DM2**

Abréviation de dystrophie myotonique de type 2 causée par une mutation sur le chromosome 3.

## **DMPK**

Abréviation du gène de la dystrophie myotonique Myotonic Dystrophy Protein Kinase situé sur le chromosome 19 et responsable de la dystrophie myotonique de type 1.

## **Dominance autosomale**

Caractère héréditaire d'un gène: si un parent porte le gène, chaque enfant a une chance sur deux de le recevoir.

## **Double hélice**

Description de la structure de l'ADN formée de deux chaînes rattachées l'une à l'autre par des particules d'hydrogène et enroulées en hélice le tout ressemblant à une échelle enroulée. Ce sont sur ces « échelons » que les protéines répétées en nombre anormal cause la mutation responsable de la dystrophie myotonique.

**Dysphagie**

Trouble de la déglutition.

**Dysphasie**

Trouble de l'élocution.

**Dyspnée**

Difficulté respiratoire.

**Dystrophie**

Une dégénérescence héréditaire des muscles.

**ECG**

Abréviation du mot « électrocardiogramme » : un examen mesurant et traçant sur du papier l'activité du cœur.

**Échographie**

Technique d'imagerie informatique utilisant des ultrasons. Elle permet de voir certaines parties du corps, par exemple: la glande thyroïde ou un fœtus.

**Ectopie**

Anomalie de location: ectopie cardiaque ou grossesse extra utérine (l'ovule fécondé se développe en dehors de l'utérus.

**Épidémiologie**

Discipline étudiant la distribution, la fréquence et les causes des maladies selon des facteurs variés.

**Examen vidéoradioscopique de la déglutition**

Examen au cours duquel le sujet avale une solution au baryum et la déglutition est filmée pour détecter des anomalies possibles.

**Expansion**

En référence à l'accroissement de la mutation génétique anormale responsable de la DM au fil des générations. En référence aussi à la multiplication de ces mutations dans un organe ou un système biologique au cours de la vie du sujet (voir mosaïcisme somatique) Plus la mutation survient tôt dans le développement de l'individu, plus le nombre de mutations est important.

**Faiblesse du muscle oropharyngé**

Affaiblissement de la partie supérieure du tube digestif entre le palais et l'épiglotte.

**Fibrillation atriale**

Battement de cœur anormal pendant lequel les contractions des oreillettes supérieures du cœur sont remplacées par des palpitations anormales du muscle cardiaque.

**Gastroentérologue**

Médecin spécialiste des troubles du système digestif.

**Gène**

Un élément du chromosome porteur des caractères héréditaires (couleur des yeux, de cheveux, taille etc. y compris les maladies congénitales). Le gène se reproduit à chaque division de la cellule et contient les codes de production des enzymes et des protéines.

**Génétique**

Discipline ayant pour objet tout ce qui à rapport à l'hérédité biologique.

**Génotype**

Ensemble des caractères héréditaires d'un individu transmit par les gènes.

**La fécondation in vitro (FIV)**

Technique de reproduction dans laquelle les ovules de la mère sont prélevés de ses ovaires au cours d'une opération sous anesthésie et fécondés dans un laboratoire avec le sperme du père. Les embryons sont ensuite transplantés après quelques jours de développement dans l'utérus de la mère.

**Hémorragie post natale**

Perte de sang anormale après un accouchement.

**Hérédité dominante**

Caractère héréditaire d'un gène: si un parent porte le gène, chaque enfant a une chance sur deux de le recevoir.

**Hydropisie de l'amnios**

Augmentation anormale du volume de liquide amniotique pendant la grossesse.

**Hyperkaliémie**

Taux excessif de potassium dans le sang.

**Hyperostose**

Élargissement excessif et anormal de certaines parties osseuses.

**Hypersomnie**

Besoin excessif de sommeil. Somnolence diurne excessive.

**Hypothermie**

Baisse prolongée et anormale de la température du corps.

**Hypotonie**

Diminution du tonus musculaire responsable du syndrome de l'enfant flasque chez les personnes atteintes de la forme congénitale de la dystrophie myotonique.

**Hypertrophie**

Dilatation et augmentation anormale du volume d'un organe.

**Impulsivité**

Incapacité de contrôler les impulsions.

**Insulinorésistance**

Insensibilisation des récepteurs cellulaires à l'insuline permettant de régulariser l'absorption du glucose dans le sang.

**Intubation**

Introduction par la trachée d'un tube permettant d'aider l'influx d'air dans les poumons.

**Maladie multisystémique**

Maladie affectant de multiples organes et fonctions.

**Mexilétine**

Substance pharmacologique utilisée dans le traitement de la myotonie musculaire (absence de relâchement du muscle après contraction volontaire)

causée par une maladie telle que la myotonie dystrophique.

**Modafinil**

Substance pharmacologique utilisée dans le traitement de la narcolepsie.

**Mosaïcisme somatique**

L'une des caractéristiques essentielles de la DM1 et DM2 est que différentes cellules dans différents types de tissus présentent différents nombres de la répétition génétique de CTG (DM1) et CCTG (DM2). Ceci est dû au fait que le nombre de répétitions n'est pas stable, change d'une cellule à l'autre et augmente au cours de la vie de l'individu.

**Motilité**

Faculté de se mouvoir spontanément.

**Muscles intercostaux**

Muscles de la cage thoracique situés entre les côtes.

**Muscles lisses**

Les muscles lisses sont situés dans la paroi des organes creux comme l'estomac et les intestins.

**Mutation**

Altération de la composition chimique d'un gène.

**Myopathie**

Affaiblissement musculaire.

**Myotonie**

Incapacité de relâcher un muscle après une contraction volontaire et rigidité musculaire.

**NICU**

Acronyme anglais pour le service de soins intensifs du nouveau né.

**Œsophage**

Partie du tube digestif comprise entre le pharynx et l'estomac.

**Opiacés**

Substances médicamenteuses dérivées de l'opium.



### **Orthèse du pied ou de la cheville**

Un appareil supportant, réalignant, maintenant ou corrigeant les déformations et le mouvement du pied et de la cheville.

### **Oxymétrie du pouls**

Mesure du taux d'oxygène dans le sang en utilisant un saturomètre.

### **Pacemaker**

Un appareil implanté dans la cavité cardiaque régularisant un rythme cardiaque trop lent ou irrégulier.

### **Patrimoine génétique**

Ensemble du génome d'un individu.

### **PCR**

Acronyme anglais de Polymerase Chain Reaction. Réaction en chaîne par polymérase. Une technique permettant de dupliquer des millions de segments de l'ADN dans le but d'obtenir suffisamment de matériel génétique pour procéder à des tests. Pour les sujets atteints de DM ce test peut permettre d'établir le nombre de répétitions de la mutation sur le chromosome 19.

### **Péri opératoire**

Avant, pendant ou après une opération chirurgicale.

### **Pharynx**

Carrefour des voies respiratoires et digestives situé entre le larynx et l'œsophage à l'arrière de la bouche et du nez.

### **Phénotype**

Ensemble des caractères observables d'un individu.

### **PICU**

Acronyme anglais pour le service de soins intensifs pédiatriques.

### **Pied-bot**

Déformation du pied causant la déviation de la plante du pied et une flexion anormale du pied.

### **Pied tombant**

Incapacité partielle ou totale de relever le pied.

### **Pilomatrixome**

Tumeur épidermique bénigne des follicules.

### **Placenta**

Organe formé à l'intérieur de l'utérus et relié au fœtus par le cordon ombilical pour en assurer la nutrition.

### **Placenta accreta**

Le placenta accreta est un positionnement anormal du placenta sur le myomètre utérin (la paroi musculaire de l'utérus) pouvant causer un déchirement de l'utérus et une hémorragie au moment de l'accouchement. Une intervention chirurgicale et l'ablation de l'utérus sont des solutions courantes.

### **Placenta prævia**

Positionnement anormal du placenta dans la partie inférieure de l'utérus couvrant parfois le col de l'utérus et provoquant des saignements ou un déchirement du placenta au moment de la naissance.

### **Polyhydramniotose**

Quantité excessive de liquide amniotique pendant la grossesse.

### **Pneumonie d'aspiration**

Forme de pneumonie causée par l'aspiration d'aliments ou de reflux gastriques dans les bronches.

### **Prélèvement de villosités choriales**

Une méthode de diagnostic prénatal performé vers la dixième semaine de la grossesse. Un échantillon des tissus périphériques du placenta est prélevé avec une aiguille soit à travers l'abdomen soit vaginalement. Les résultats sont obtenus dans des délais de 1 à 2 semaines.

### **Pré mutation**

La fréquence des répétitions du triplet responsable de la maladie est légèrement au dessus de la norme mais le sujet ne présente aucun signe clinique de la maladie. Ses enfants risquent toute fois d'être affecté par la maladie.

**Pronostic**

Appréciation de la progression probable d'une maladie, de sa gravité et de son issue.

**PROMM (Myopathie myotonique proximale)**

Terme utilisé parfois à la place de la dystrophie myotonique de type 2 (DM2).

**Proximal**

Situé à proximité du tronc, cuisses et bras.

**Ptoxis**

Chûte de la paupière.

**Répétition de tétranucléotide**

Dans le cas de la dystrophie myotonique de type 2 (DM2) l'enchaînement de 4 acides nucléiques (CCTG) situé sur le gène ZNF9 sur le chromosome 3 dont la répétition a une expansion anormale et est responsable de la DM2.

**Répétition de trinuéotide**

Dans le cas de la dystrophie myotonique l'enchaînement de 3 acides nucléiques (CTG) situé sur le gène DMPK sur le chromosome 19 dont la répétition a une expansion anormale et est responsable de la DM1.

**SDE**

Acronyme pour la somnolence diurne excessive.

**SNC**

Abréviation du système nerveux central ou névraxe.

**Somatique**

Physique

**Sonde d'alimentation**

Tube introduit par les voies nasales ou directement dans l'estomac pour permettre l'alimentation des patients ne pouvant plus avaler.

**Spiromètre**

Appareil aidant à fortifier les muscles respiratoires et stimuler la capacité des poumons.

**Stimulateur cardiaque implantable**

Un appareil implanté dans la cavité cardiaque pour stimuler et régulariser le rythme cardiaque. Opère à la fois comme un pacemaker et un défibrillateur.

**Strabisme**

Trouble de la vision causé par une insuffisance de l'un ou plusieurs des muscles de l'œil (diplopie) et marqué par un non parallélisme de l'axe de vision.

**Système gastrique**

Ensemble des organes de la digestion (estomac, intestins, etc.)

**Tachyarrhythmie**

Rythme cardiaque irrégulier et anormalement rapide.

**Taux de créatine kinase**

Enzyme de la contraction musculaire.

**Test respiratoire**

Test mesurant la capacité respiratoire d'un sujet.

**Trachéotomie**

Implantation d'un tube dans la trachée à la base du cou permettant au patient de respirer plus librement quand les voies ou fonctions respiratoires sont bloquées ou affectées.

**Troubles cognitifs**

Difficulté de raisonner, d'apprendre, de se souvenir.

**Trouble de la conduction**

Atteinte du système de transmission de l'influx nerveux permettant au cœur de battre.

**Trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité**

Un trouble du comportement de l'enfant caractérisé par une déficience de l'attention, des réactions impulsives et un comportement hyperactif. Bien que la plupart des sujets présenteront des symptômes d'inattention et d'hyperactivité l'un ou l'autre peut être plus ou moins prévalent. Le trouble est plus fréquent chez les garçons que chez les filles. Les symptômes s'atténuent souvent en fin d'adolescence.

**Tube de trachéotomie**

Tube introduit dans la trachée pour faciliter la respiration d'une personne ayant des difficultés à respirer.

**Varus équin**

Déformation du pied causant la déviation de la plante et une flexion anormale du pied; pied bot

**Znf9**

Le gène sur le chromosome 9 dont la mutation anormale est responsable de la dystrophie myotonique de type 2.

# 3<sup>E</sup> PARTIE: INFORMATION POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

## PORTRAIT GLOBAL

La dystrophie myotonique (DM) est un trouble progressif et multisystémique. C'est l'une des neuf formes de dystrophie musculaire, et la plus commune des dystrophies musculaires commençant à l'âge adulte. La dystrophie myotonique est une maladie à triplets répétés, causée par une mutation autosomale dominante. Les maladies à triplets incluent notamment la maladie de Huntington, l'atrophie musculaire spinale et bulbaire ou le syndrome de l'X fragile.

### Types de DM

---

Deux types différents de DM, qui ne sont cependant pas exclusifs, ont été identifiés:

- **DM1.** Ce premier type (aussi appelé maladie de Steinert) est la forme la plus fréquente de DM et aussi la plus sévère. Cette forme affecte 1 individu sur 8000 dans le monde, soit 40 000 personnes aux États-Unis, même s'il est possible son incidence soit significativement sous-reportée. La DM1 comporte trois sous-types, qui diffèrent par l'âge auquel la maladie commence:

**Forme congénitale (néonatale).** Peut potentiellement entraîner des complications mortelles à la naissance.

**Forme infantile.** Généralement, les premiers symptômes sont accompagnés d'une déficience intellectuelle et de troubles d'apprentissage.

**Forme adulte.** Caractérisée par une faiblesse, atrophie et myotonie des muscles distaux et de nombreux autres troubles multisystémiques.

- **DM2.** La dystrophie myotonique de type 2, aussi dénommée myopathie myotonique proximale, est une forme plus légère de dystrophie myotonique, les personnes atteintes souffrant principalement de douleurs musculaires. Seules des formes commençant à l'âge adulte ont été identifiées. À ce jour, peu d'études concluantes ou de grande envergure ont été menées pour déterminer l'incidence de la DM2.

D'autres types existants de DM, causés par des mutations génétiques différentes, sont en ce moment étudiés.

### Présentation clinique

---

Bien que la caractéristique la plus marquée de la dystrophie myotonique soit la dysfonction des muscles squelettiques et lisses (faiblesse, rigidité et douleur), cette condition peut être accompagnée d'autres signes cliniques tels que: diminution des fonctions cognitives, déficience visuelle, troubles gastro-intestinaux, déficits endocriniens, problèmes de fertilité, dysfonction cardiovasculaire, troubles de la personnalité et insuffisance respiratoire, s'ajoutant aux douleurs musculaires.

L'étendue des systèmes affectés ainsi que la sévérité des symptômes peuvent varier de manière importante entre patients, et ce même au sein d'une famille. Cependant, un individu atteint ne présente généralement pas tous ni même la plupart des symptômes possibles. Souvent, la maladie est un trouble léger; seuls une faiblesse musculaire mineure et la cataracte sont présents à des âges plus avancés. Dans les cas des plus sévères, des complications neuromusculaires, cardiaques et pulmonaires peuvent se produire et présenter un risque de mort, notamment lorsque les enfants sont nés avec la forme congénitale de la maladie.

## Diagnostic

---

### *Tests Génétiques*

Des tests génétiques, basés sur des protocoles de diagnostic génétique standards (PCR et Southern blot), sont disponibles pour la dystrophie myotonique DM1 et permettent de déterminer avec certitude si un individu est atteint de dystrophie myotonique.

Des tests génétiques sont aussi disponibles pour la DM2, utilisant des protocoles de diagnostic génétique standards; cependant, l'expansion de triplets répétés peut parfois être trop large pour être analysée par PCR. Dans ce cas, la technique de Southern blot est utilisée pour le diagnostic.

### *Problèmes systémiques*

Une variété de tests diagnostiques est utilisée pour identifier les problèmes liés aux systèmes affectés par la dystrophie myotonique. En l'absence de tests génétiques, l'électromyographie (EMG) est un outil de diagnostic très efficace, identifiant les cas de dystrophie myotonique pour une grande partie des personnes ayant DM1 ou DM2. (Voir Examen neuromusculaire, p.50)

## Suivi de la maladie

---

La dystrophie myotonique est une maladie progressive, ou dégénérative. Les symptômes ont donc tendance à empirer graduellement, sur plusieurs dizaines d'années. S'il n'existe aucun traitement ralentissant la progression de la maladie, la gestion des symptômes peut grandement améliorer la qualité de vie du patient. Des interventions lors de la manifestation des premiers symptômes peuvent réduire ou prévenir des complications potentielles.

Les formes infantiles et congénitales de dystrophie myotonique présentent des symptômes différent considérablement des formes adultes de dystrophie myotonique, et nécessitent un suivi spécifique. Quand la mère est affectée par la maladie, des complications sérieuses surviennent au cours de la grossesse tant pour la mère que pour le nouveau-né, ce qui requiert souvent des interventions intensives.

Du fait de la variété des systèmes impliqués, les individus touchés par la dystrophie myotonique peuvent être amenés à consulter de nombreux spécialistes, ces derniers n'étant pas toujours au courant de l'intégralité des problèmes de santé de leur patient. Cette variabilité est un défi à la fois lors du diagnostic et du suivi de la maladie. Des équipes multidisciplinaires sont souvent nécessaires pour fournir des soins cliniques globaux et coordonnés.

**Quelle que soit la forme de DM ou la sévérité des symptômes dont le patient est atteint, les individus touchés par la dystrophie myotonique peuvent avoir des réactions aux anesthésies les mettant en danger de mort.  
Toute anesthésie doit donc être suivie attentivement. (voir p. 76)**

# CAUSES GÉNÉTIQUES DE LA DYSTROPHIE MYOTONIQUE

La dystrophie myotonique est la première maladie autosomique dominante ayant été identifiée comme conséquence d'une expansion d'un triplet répété transcrit en ARN, mais n'étant pas traduit en protéine. Les transcriptions de l'expansion de triplet s'accumulent, formant des ARN toxiques qui perturbent la fonction de nombreux autres gènes – jusqu'à une vingtaine de gènes - causant alors les symptômes multiples de la maladie.

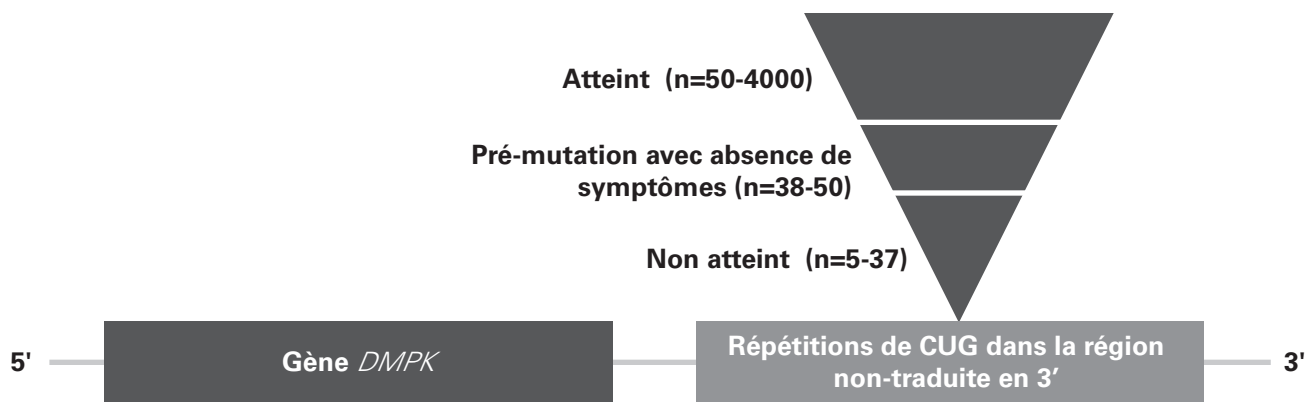
Bien que les deux types de dystrophie myotonique présentent des symptômes similaires, ils diffèrent fondamentalement par leurs origines. Les deux formes (DM1 et DM2) sont causées par des expansions distinctes de microsatellites, qui surviennent dans les régions non-codantes de gènes différents. (L'existence d'autres formes, causées par des mutations à des sites différents, est en cours d'investigation.)

## Causes de la DM1

L'anomalie génétique pour cette forme de DM conduit à l'expansion de la répétition instable du trinuécléotide (CTG), se trouvant dans la région non-traduite en 3' du gène DMPK (pour Dystrophya Myotonica-Protein Kinase) situé sur le chromosome 19q13.3. Au-delà de 37 triplets répétés sur le gène DMPK, l'expansion de séquences devient instable et le glissement (slippage) devient plus fréquent. Les symptômes de la maladie deviennent manifestes au-delà de 50 répétitions du triplet CTG. La gravité de la maladie est relativement bien corrélée au nombre de répétitions:

- Les individus ayant entre 5 et 37 répétitions en 3' UTR ne sont pas affectés.
- Les individus ayant 38 à 50 répétitions sont considérés comme portant une pré-mutation. Ces individus sont exempts de symptômes, et la probabilité qu'ils présentent des symptômes au cours de leur vie est faible. Cependant, ces triplets répétés sont instables et leur nombre est hautement susceptible d'augmenter au cours de la méiose. Par conséquent, leurs enfants encourent le risque de présenter les symptômes de la maladie.
- Les individus ayant entre 50 et 4000 répétitions sont atteints de dystrophie myotonique. Ces individus portent les symptômes, ou sont susceptibles de les développer au cours de leur vie. La forme de la maladie est corrélée de manière approximative au nombre de triplets répétés dans le génome de ces individus:
  - 50 à 150 répétitions correspondent à une forme adulte légère de dystrophie myotonique
  - 100 à 1000 répétitions correspondent à une forme adulte classique ou à la forme infantile de dystrophie myotonique.
  - 750 répétitions et au-delà correspondent à une forme congénitale de dystrophie myotonique, présentant souvent d'importantes complications néonatales.

La figure ci-dessous présente une explication visuelle de la cause de la DM1.



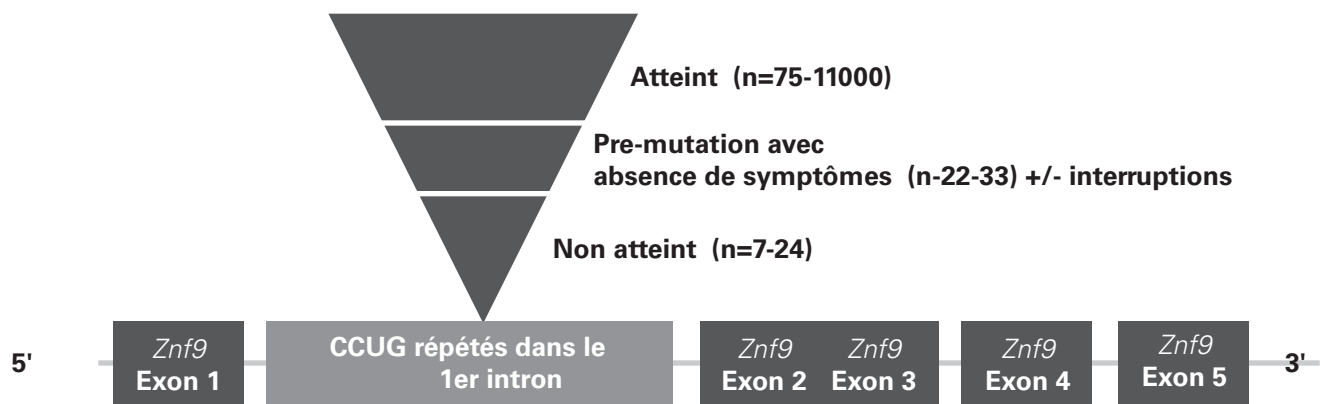
## Causes de la DM2

Aussi connue sous le nom de myopathie myotonique proximale (PROMM, pour PROximal Myotonic Myopathy en anglais), cette forme est causée par l'expansion de la répétition instable du tétranucléotide (CCTG), dans le premier intron du gène zinc finger 9 (Znf9, aussi appelé Cnpb) sur le chromosome 3. La structure des répétitions dans la DM2 est plus complexe que celle observée dans la DM1.

- La structure habituelle des répétitions est un motif complexe d'environ 10 à 20 répétitions, long de 104 à 176 nucléotides ((TG)<sub>12-26</sub>(TCTG)<sub>7-12</sub>(CCTG)<sub>3-9</sub>(g/tCTG)<sub>0-4</sub>(CCTG)<sub>4-15</sub>).
- Les individus ayant entre 22 et 33 répétitions consécutives sont considérés comme portant une pré-mutation. Ces individus sont exempts de symptômes, et la probabilité qu'ils présentent des symptômes au cours de leur vie est faible. Cependant, ces répétitions sont instables et leur nombre est hautement susceptible d'augmenter au cours de la méiose. Par conséquent, leurs enfants encourent le risque de présenter les symptômes de la maladie.
- Les individus non atteints ont généralement moins de 75 répétitions. Au-delà de 75 répétitions, l'expansion de séquences devient instable et le glissement (slippage) devient plus fréquent. Les individus atteints peuvent avoir entre 75 et 11 000 copies de la séquence répétée.
- La longueur minimum pour qu'une expansion de séquences soit pathogène est de 75 CCTG répétés consécutifs. Le nombre de répétition peut augmenter jusqu'à plus de 11 000 chez les individus affectés, la longueur moyenne de l'expansion de séquences étant d'environ 5000 répétitions. Il a été démontré que la région où se trouvent ces répétitions dans la DM2 est caractérisée par une instabilité plus grande que la mutation associée à la DM1.
- Contrairement à la DM1, la longueur de l'expansion de tétranucléotides répétés dans la DM2 ne semble pas être significativement corrélée avec l'âge d'apparition ou la gravité des symptômes de cette maladie.



La figure ci-dessous présente une explication visuelle de la cause de la DM2.



## Autres formes

L'existence d'autres formes (DM3, DM4) a été suggérée. En effet, il a été observé que certains individus peu nombreux présentent les symptômes caractéristiques de la dystrophie myotonique, sans porter les mutations génétiques responsables de ces troubles. La question de savoir si ces individus représentent réellement une nouvelle forme de dystrophie myotonique, ou s'ils présentent seulement des difficultés exceptionnelles de diagnostic, est l'objet de débats considérables.

## Les origines de la DM

La mutation impliquée dans la DM1 n'apparaît pas spontanément. En effet, il se trouve que tous les individus affectés ont un même ancêtre commun. À l'exception d'une famille sub-saharienne, la DM1 est toujours présente en association avec un unique haplotype du gène DMPK et flanquant le gène DMPK. Cela suggère que la prédisposition à l'instabilité du triplet CTG est survenue à la suite d'une seule mutation, qui se serait produite après la migration de l'Afrique à l'Europe.

Alternativement, la prédisposition du triplet CTG à être instable pourrait être due à des éléments de l'haplotype. Dans ce cas, les individus ne possédant pas cet ensemble spécifique d'allèles auraient un nombre stable de répétitions, et ne développeraient pas la maladie.

## Points communs entre DM1 et DM2

	DM1	DM2
<b>Principales caractéristiques</b>		
Myotonie	++	de (+) à +, utilisant l'EMG
Faiblesse musculaire	++	de (+) à ++
Cataracte	++	de (+) à ++
<b>Localisation de la faiblesse musculaire</b>		
Faiblesse faciale, muscles de la mâchoire	++	de - à +
Faiblesse des muscles de membres distaux	++	de - à +
Faiblesse des muscles de membres proximaux	(+)	de + à ++
Faiblesse du muscle sterno-cléido-mastoïdien	++	de + à ++
<b>Symptômes musculaires</b>		
Douleurs musculaires et articulaires, rigidité	-	de - à ++
Variations de force musculaire	-	de - à +
Atrophie musculaire	++, distale	de - à +
Crampes musculaires	de - à (+)	de - à +
Hypertrophie des muscles des mollets	-	de - à ++
<b>Biopsie musculaire</b>		
Atrophie des fibres musculaires	de - à +, fibres de type 1	de - à ++, fibres de type 2
<b>Arythmies cardiaques</b>	++	de - à +
<b>Taux sériques élevés de créatine kinase (CK)</b>	de - à ++	de - à ++
<b>Augmentation de GGTase</b>	+	de - à +
<b>Hypoimmunoglobulinémie IgG</b>	+	de - à +
<b>Hyperhidrose</b>	-	de - à +
<b>Hyperhidrose</b>		
Tremblements	-	de - à ++
Changements d'état mental (tardifs)	++	de - à (+)
Hypersomnie	+	de - à (+)
Retard mental	+ (dans la forme congénitale)	-
<b>Insulino-résistance / Intolérance au glucose / Diabète</b>	+	de - à (+)
<b>Hypogonadisme masculin</b>	+	de - à +
<b>Calvitie frontale</b>	++	de - à (+)
<b>Génétique</b>		
Mode de transmission	AD	AD
Anticipation	++	de - à (+)
Locus	<i>DMPK</i>	<i>ZNF9</i>
Chromosome	19q13.3	3q21.3
Expansion de mutation	(CTG) <sub>n</sub>	(CCTG) <sub>n</sub>
Forme congénitale	+	-

Bjarnme Udd, MD, PhD, Professeur, Neuromuscular Center, Tampere University Hospital, Tampere, Finland

Ralf Krahe, Professeur Associé, Department of Genetics, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX

## Différences de manifestations cliniques entre DM1 et DM2

	DM1	DM2
<b>Génétique</b>		
Mode de transmission	AD	AD
Anticipation	prononcée	exceptionnelle
Forme congénitale	oui	non
Chromosome	19q13.3	3q21.3
Locus	<i>DMPK</i>	<i>ZNF9</i>
Expansion de mutation	(CTG) <sub>n</sub>	(CCTG) <sub>n</sub>
Location de la mutation	3'UTR	Intron 1
<b>Principales caractéristiques</b>		
Myotonie établie par diagnostic clinique	manifeste à l'âge adult dans 50% des cas	présent chez moins de personnes
Myotonie établie par EMG	le plus souvent présente	souvent absente et variable
Faiblesse musculaire	invalidante à partir de 50 ans	premiers signes à 60-70 ans
Cataracte	le plus souvent présente	présente dans une minorité de cas
<b>Localisation de la faiblesse musculaire</b>		
Faiblesse faciale, muscles de la mâchoire	le plus souvent présente	souvent absente
Faiblesse bulbaire – Dysphagie	le plus souvent absente présente plus tard	absente
Faiblesse des muscles respiratoires	le plus souvent présente plus tard	présente dans des cas exceptionnels
Faiblesse des muscles de membres distaux	le plus souvent important	lors de tests, quelque cas de flexor digitorum profundus
Faiblesse des muscles de membres proximaux	peut être absente	souvent la principale infirmité, apparition tardive
Faiblesse du muscle sterno-cléido-mastoïdien	le plus souvent important	importante dans peu de cas
<b>Symptômes musculaires</b>		
Douleurs myalgique	absente ou ténue	souvent le symptôme le plus handicapant
Variations de force musculaire	pas de variations	peut être considérable
Atrophie musculaire apparente	figure, temporale, parties distales des mains et des jambes	en général absente
Hypertrophie des muscles des mollets	absente	présente dans plus de 50% des cas
<b>Biopsie musculaire</b>		
Atrophie des fibres musculaires	taille réduite des fibres	fibres de type 2 très atrophiées
Fibres comportant des agrégats nucléaires	stade terminal uniquement	épars avant le début la maladie
Masses sarcoplasmiques	très fréquentes dans les muscles distaux	extrêmement rares
Fibres annulaires	fréquentes	peuvent être présents
Noyaux internalisés	massivement présents dans les muscles distaux	présence variable et principalement dans les fibres de type 2
<b>Arythmies cardiaques</b>	en général présentes	très variable: de graves à absentes
<b>Cerveau</b>		
Tremblements	absents	importants dans la plupart des cas
Changements comportementaux	en général dès les débuts de la maladie	non apparents
Hypersomnie	importante	occasionnelle
Déclin cognitif	important	non manifeste
<b>Diabètes manifestes</b>	fréquents	peu fréquents
<b>Calvitie frontale (chez les hommes)</b>	en général présente	exceptionnelle
<b>Autres caractéristiques</b>		
Troubles du système nerveux central débutant pendant l'enfance	fréquents	absents
Fréquence accrue de co-ségrégation des mutations hétérozygotes récessives de CLCN1	absente	présente
<b>Handicap (travail et vie courante)</b>	toujours présent après 30-35 ans	rarement présent avant 60 ans, sauf fortes douleurs
<b>Diabètes manifestes</b>	réduite	normale

Bjarnam Udd, MD, PhD, Professeur, Neuromuscular Center, Tampere University Hospital, Tampere, Finland

Ralf Krahe, Professeur Associé, Department of Genetics, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX

*Les tableaux ci-dessus sont présentés dans ce dossier par autorisation des auteurs et reflète un travail en progrès, étant donné que la recherche continue à avancer sur la compréhension des signes cliniques des deux maladies. Par conséquent pour certains aspects de ce tableau, il est possible qu'une personne reçoive des opinions différentes par des praticiens différents.*

Bjarne Udd, M.D., Ph.D., Professor, Neuromuscular Center, Tampere University Hospital, Tampere, Finland

Ralf Krahe, Ph.D., Associate Professor, Department of Cancer Genetics, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX

## Bases moléculaires de la dystrophie myotonique

---

La dystrophie myotonique est l'une des plus complexes des maladies connues. En plus de l'incroyable variété des symptômes cliniques, elle est aussi caractérisée par des mécanismes uniques:

- **Hérédité autosomique vraie.** Le phénotype des patients qui sont homozygotes pour la dystrophie myotonique est fondamentalement le même que celui des patients hétérozygotes.
- **Pénétrance variable.** Une variabilité considérable entre individus atteints est observée, et ce même au sein d'une seule famille. Le mosaïcisme somatique est courant, ce qui signifie que les anomalies génétiques peuvent être significativement différentes entre les tissus d'un même individu.
- **Anticipation.** Lors de la transmission de la maladie aux générations suivantes, les symptômes pour ces dernières sont généralement plus graves et apparaissent à un plus jeune âge.
- **Biais vers une transmission maternelle de la forme congénitale.** Dans la forme la plus sévère de dystrophie myotonique (forme congénitale de dystrophie myotonique: DM1), la transmission est presque toujours maternelle et n'est apparemment pas liée à la gravité de la maladie de la mère. Chez les nouveau-nés atteints de dystrophie myotonique, le gène muté n'est que très rarement hérité du père.

## Toxicité de l'ARN

---

Plusieurs études ont été menées pour comprendre comment ces mutations non-codantes peuvent avoir un effet transdominant (à savoir, comment elles peuvent affecter d'autres gènes n'étant pas associés avec le locus de la mutation). Les résultats suggèrent qu'un gain de fonction altérant un mécanisme associé à l'ARN serait à la base des caractéristiques communes aux deux maladies. Dans les deux formes de dystrophie myotonique, les ARNs transcrits à partir des gènes des personnes atteintes ont des répétitions anormalement longues de CUG (DM1) ou de CCUG (DM2). Ces répétitions de nucléotides ont pour conséquence la formation de structures anormales par les molécules d'ARN, dites en épingle à cheveux. Ces ARNs déformés se fixent à des protéines régulatrices de l'épissage, formant des complexes ARN-protéine qui s'accumulent dans les noyaux des cellules. Ces foci nucléaires peuvent alors perturber les fonctions biologiques, en modifiant la quantité disponible de deux classes de molécules de liaison de l'ARN régulatrices de l'épissage:

- **Les protéines Mbni, ou Muscleblind-like proteins (Mbnl1, Mbnl2 et Mbnl3).** Les régulateurs d'épissage Mbni sont séquestrés dans les foci nucléaires, causant leur déplétion nucléaire et perte de fonction.

- **Les facteurs CELF, ou Cugbp and ETR-3 Like Factors.** L'expression de Cugbp1 est accrue, du fait d'un signal causant la phosphorylation est stabilisation de Cugbp1.

La perturbation de ces régulateurs d'épissage interfère avec les rôles biologiques des produits issus de la transcription d'au moins vingt autres gènes. Dans tous les cas, l'épissage aberrant cause un développement anormal, dans lequel les isoformes embryonnaires issues des gènes perturbés sont aussi exprimées dans les tissus dystrophiques à l'âge adulte. Il a été démontré que ces protéines immatures sont responsables des signes cliniques communs aux deux formes de la maladie. Le tableau ci-dessous présente des exemples de gènes affectés, et les caractéristiques cliniques qu'ils entraînent.

Caractéristiques cliniques	Anomalies génétiques
Dysfonction cérébrale	Inclusion accrue de l'exon 5 du récepteur NMDA NR1
	Moins d'inclusion de l'exon 7 du précurseur de la protéine amyloïde
	Moins d'inclusion des exons 2, 3 et 10 de la protéine Tau
Anomalies cardiaques	Inclusion accrue de l'exon 5 de la Troponine Cardiaque T (cTNT ou TNNT2)
Insulino-résistance dans les muscles et le foie	Moins d'inclusion de l'exon 11 du récepteur de l'insuline (IR)
Canalopathies, hyperperexcitabilité membranaire, myotonie musculaire	3 isoformes d'épissage défectueuses du canal chlorique spécifique du muscle (CLCN1), contenant chacune un codon de terminaison prématuré
Atrophie musculaire	Inclusion accrue des isoformes fœtales A et B du gène Myotubularin-related 1 (gène MTMR1)
	Moins d'inclusion de l'exon 71 ou 78 de la dystrophine

## Mosaïcisme somatique

Les tissus des individus atteints de DM peuvent comporter des régions instables contenant les expansions de séquence. Lorsque le nombre de répétitions atteint un certain seuil approximatif (> 35 répétitions pour DM1, >75 pour DM2), l'instabilité de ces séquences s'accroît à la fois dans les cellules somatiques et germinales. Par conséquent, un individu peut avoir des cellules et des tissus qui diffèrent dans le nombre de répétitions qu'ils présentent (dénommé mosaïcisme somatique). Le mosaïcisme somatique dépend de l'âge de l'individu et de la taille de la mutation, contribuant très probablement à la nature progressive des symptômes de la dystrophie myotonique ainsi qu'à leur variabilité selon les tissus concernés.

Plusieurs caractéristiques du mosaïcisme somatique ont été observées:

- Il y a un biais vers l'expansion des séquences répétées, c.-à-d. que le nombre de répétitions ont tendance à augmenter et non à diminuer.
- Ces modifications du nombre de répétitions s'accumulent au cours du temps. De ce fait, la taille des expansions de séquence a tendance à s'accroître au cours de la vie des individus atteints de dystrophie myotonique.

- La vitesse à laquelle les modifications se produisent dépend principalement de la taille de la mutation héritée, des répétitions plus nombreuses étant plus instables et ayant une augmentation plus rapide du nombre de répétitions.
- Le niveau de mosaïcisme varie selon les tissus. Les cellules musculaires, notamment, ont un nombre de répétitions en général plus élevé que celui observé dans les lymphocytes en circulation.
- Le niveau de mosaïcisme peut varier au sein même d'un tissu (c.-à-d. que des cellules différentes appartenant à un même tissu peuvent différer par leur nombre de répétitions).

Bien que le mécanisme mutationnel ne soit pas encore bien compris, la réplication et la réparation de l'ADN sont probablement responsables des changements du nombre de répétitions chez les patients atteints de dystrophie myotonique. Il est possible que des facteurs individuels (à la fois génétiques ou environnementaux) jouent un rôle majeur dans les dynamiques somatiques des événements d'expansion de séquence. De plus, ce processus d'expansion somatique pourrait très probablement être corrélé à la progression de la maladie.

## Anticipation

---

Étant donné que l'expansion des triplets CTG survient généralement lors de la méiose, le nombre de répétitions a tendance à s'accroître entre générations successives. Par conséquent, les enfants des individus atteints (individus ayant la pré-mutation inclus) ont en règle générale des symptômes plus graves, et se manifestant à un âge plus jeune que leurs parents. Cette amplification du nombre de répétitions du parent vers à l'enfant est appelée anticipation.

La cause moléculaire de l'anticipation repose sur l'instabilité des longues séquences de nucléotides répétés. Ces répétitions surviennent spontanément, mais sont présentes en un plus grand nombre de copies chez les individus atteints de dystrophie myotonique. Au-delà d'un seuil, pouvant par ailleurs être prédit (>38 répétitions pour DM1, et >75 répétitions pour DM2), ces séquences deviennent extrêmement instables. La machinerie cellulaire de réplication de l'ADN commence alors à glisser, produisant des copies supplémentaires de la séquence répétée. Les changements de longueur causés par ce phénomène de dérapage sont relativement importants, correspondant souvent à des augmentations de 100 répétitions ou plus.

Cette expansion se produit à la fois dans les cellules somatiques et germinales. Du fait de l'instabilité accrue des expansions de triplets dans les cellules méiotiques, le glissement est un phénomène fréquent lors de la gamétogenèse. Les œufs et sperme qui en sont issus ont alors un nombre bien plus important de répétitions que les cellules somatiques parentales. Par conséquent, le nombre de répétition a tendance à augmenter d'une génération à l'autre. Cette expansion progressive est apparente dans près de la totalité des pedigrees, bien qu'une diminution du nombre de copies ait été observée dans de rares cas.

Ce faible nombre de cas de diminution reportés est notamment dû au fait que le nombre de répétitions évolue de manière différente selon les cellules, mais de manière générale augmente au cours de la vie d'un individu. Le nombre de répétitions reporté lors de tests de diagnostic dépend donc de l'âge de l'individu au moment de prélèvement de l'échantillon et du tissu testé; par ailleurs, le nombre reporté ne mesure qu'un nombre moyen de répétitions.

### *Symptômes dus à l'anticipation*

**DM1:** La longueur de la séquence comportant répétitions de triplets est positivement corrélée à la gravité de la maladie. De plus, le nombre de répétitions est négativement corrélé à l'âge auquel débent les symptômes. Étant donné que le nombre de répétitions augmente entre générations successives, la progéniture d'individus atteints a généralement des symptômes plus graves, apparaissant à un âge plus jeune. Cependant, ces corrélations ne sont pas très précises; il n'est donc pas possible de prévoir exactement la sévérité et l'âge d'apparition des symptômes.

Par conséquent il est nécessaire, dans la DM1, d'utiliser et d'interpréter de manière prudente les tests présymptomatiques. La longueur des expansions de triplets répétés (mesurée selon une méthode standard) dans les leucocytes ne doit pas être considérée comme ayant une valeur prédictive de l'âge de début ou de la sévérité des symptômes. De nouveaux tests pouvant mesurer les expansions de triplets répétés indépendamment sont donc nécessaires, et aujourd'hui en cours de développement.

**DM2:** Les expansions de triplets répétés sont généralement plus importantes que dans la DM1. Cependant, le phénomène d'anticipation est moins apparent, étant donné que la longueur des séquences contenant les répétitions n'est corrélée ni à une sévérité accrue de la maladie ni à un âge plus jeune de début des symptômes. Il est néanmoins possible que le degré d'anticipation soit sous-estimé, l'important mosaïcisme génétique chez les patients de DM2 pouvant obscurcir l'évaluation du phénomène.

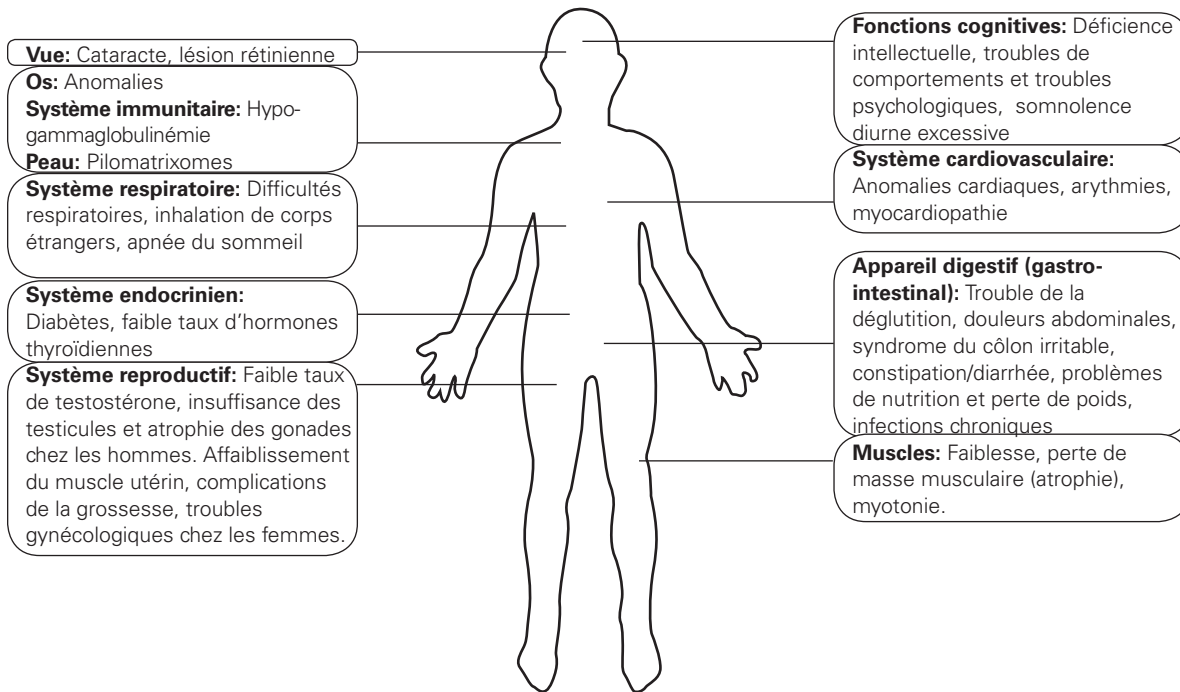
### *Transmission maternelle de la DM1 congénitale*

Le phénomène d'anticipation se produit de manières différentes chez les hommes et chez les femmes. Une amplification extrêmement importante est souvent constatée lors de la gamétogenèse chez les femmes atteintes de DM1, ce qui augmente le risque qu'elles aient un enfant atteint de DM1 congénitale. Ce fort accroissement du nombre de répétitions est rarement observé chez les hommes. L'hypothèse actuelle est que l'empreinte maternelle influence cette différence observée entre hommes et femmes, bien que peu de preuves liées à la méthylation supportent cette conclusion.

Du fait de ce biais du phénomène d'amplification, les nouveau-nés ayant des formes graves de dystrophie myotonique congénitale sont presque toujours nés d'une mère elle-même atteinte de DM. Étant donné que l'augmentation du nombre de répétition peut être extrêmement large, les mères peuvent être asymptomatiques ou avoir des symptômes si faibles qu'elles ne sont pas au courant qu'elles portent la maladie. Quand de tels cas se produisent, l'enfant est souvent le cas de référence au sein de la famille élargie, permettant alors d'identifier la maladie chez d'autres membres de la famille.

# CARACTÉRISTIQUES MULTISYSTÉMIQUES DE LA DYSTROPHIE MYOTONIQUE

La dystrophie myotonique (DM) est un trouble multisystémique pouvant toucher tout groupe d'âge. Du fait de la variété des systèmes atteints, le suivi de la maladie nécessite une approche plus complète que pour la plupart des autres troubles; une équipe coordonnée et multidisciplinaire est aussi plus à même de fournir les soins requis.



## Muscles squelettiques

### *Symptômes*

### **Myotonie**

L'un des signes distinctifs de la dystrophie myotonique est la contraction musculaire prolongée, ou myotonie. Celle-ci n'est pas l'aspect le plus invalidant de la DM, mais est reconnue comme caractéristique principale de la maladie et la distingue des autres formes de dystrophie musculaire.

La myotonie provient d'une anomalie de la membrane des fibres musculaires (sarcolemma), qui induit un délai prolongé de relaxation des muscles à la suite d'une contraction. La contraction du muscle est initiée quand il reçoit le signal approprié, mais l'activité électrique se prolonge après la fin du signal nerveux, causant alors une rigidité musculaire.

La myotonie peut être induite en demandant à un patient de resserrer fermement les doigts de sa main. Après une étreinte soutenue (myotonie d'action), les muscles de la main peuvent prendre 20 secondes ou plus pour atteindre une relaxation complète. Le diagnostic de myotonie peut aussi être établi en percutant un muscle avec un marteau à réflexes (myotonie de percussion). Les résultats de recherches récentes suggèrent que la myotonie pourrait être liée à une conduction réduite des ions chlorure à travers le sarcolemma.



### Myotonie dans la DM1

- Plus marquée dans les muscles des avant-bras et des doigts, causant notamment un maintien de l’emprise sur un objet après contraction
- Peut parfois toucher les muscles de la langue ou de la mâchoire, menant à des difficultés d’expression orale et de mastication
- Généralement aggravée par temps froid

### Myotonie dans la DM2

- Affecte les muscles de la préhension situés dans les doigts
- Peut aussi être observée dans les muscles des jambes et en particulier des cuisses, dans les dos et les épaules
- Des mouvements rapides peuvent provoquer une raideur musculaire (p. ex. frapper une balle de baseball et courir jusqu’à la base, monter les escaliers en courant)

### Faiblesse musculaire et atrophie

La faiblesse musculaire est la principale cause de handicap dans la dystrophie myotonique. Ce problème a tendance à affecter les muscles de manière inégale; il est courant que certains muscles soient sévèrement affaiblis alors que d’autres conservent une force normale. La faiblesse musculaire affecte souvent la mobilité, la dextérité des mains et la capacité à soulever des objets.

La faiblesse musculaire s’aggrave généralement au cours du temps, mais le rythme de détérioration est lent. La gravité de l’atrophie et de la faiblesse musculaires varie considérablement entre individus atteints de dystrophie myotonique, et ce aussi au sein même d’une famille. (Voir caractéristiques de la faiblesse musculaire dans la DM1, p. 48) Pour certains individus, la faiblesse est évidente dès l’enfance, mais pour d’autres, la faiblesse musculaire peut rester modérée et ce même pour des individus dans la soixantaine. La plupart des personnes sont atteintes d’une faiblesse musculaire dont la gravité se situe entre ces deux extrêmes.

Chez la plupart des individus atteints, des augmentations notables de la faiblesse musculaire se produisent année après année, ou d’une saison à l’autre. Les cas de faiblesse s’aggravant plus rapidement (c.-à-d. d’une semaine ou d’un mois à l’autre) ne sont pas caractéristiques de la dystrophie myotonique. Dans ces situations, il est important de considérer d’autres explications potentielles, telles des effets secondaires médicamenteux, ou la présence d’une autre maladie indépendante de la dystrophie myotonique. De nombreux individus connaissent de longues périodes durant lesquelles leur condition semble relativement stable.

La communauté scientifique ne comprend encore pas complètement ce qui cause les muscles à devenir faibles et atrophiés dans la dystrophie myotonique. Bien que cela soit un domaine dans lequel la recherche est active, il n’y a pour l’instant aucun traitement empêchant ou ralentissant l’affaiblissement musculaire. Des dispositifs et appareils d’assistance, tels que des appareils orthopédiques, canes, déambulateurs et chaises roulantes, peuvent aider les individus à conserver leur indépendance et mobilité.

### Douleurs musculaires

La dystrophie myotonique peut être associée à des douleurs. Dans certains cas, la douleur peut être issue de l’intérieur des muscles. Dans d’autres, la douleur peut provenir des articulations, des ligaments ou de la colonne vertébrale. La faiblesse musculaire peut prédisposer des individus à des altérations arthritiques et entorses pour ces parties du corps.

## Caractéristiques de la faiblesse musculaire dans la DM1

<b>DM1 congénitale</b>
<p><i>Période prénatale</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Développement fœtal moins avancé que pour les fœtus non-atteints</li><li>• Accumulation de fluide (œdème) dans les organes et tissus fœtaux (anasarque fœtoplacentaire)</li><li>• Fluide amniotique accru chez la mère (polyhydramnios). Présentation par le siège, rupture placentaire et procidence du cordon en sont des conséquences possibles.</li></ul>
<p><i>Nouveau-né</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Faiblesse musculaire sévère chez le nouveau-né</li><li>• Amélioration considérable de la condition des enfants survivant les six premiers mois, souvent accompagnée de retards du développement moteur lors de l'enfance et de l'adolescence</li><li>• Développement de symptômes ressemblant la forme adulte de DM1 dans les années suivantes</li></ul>
<p><i>Enfance/Adolescence</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Amélioration graduelle de l'hypotonie et des troubles nutritionnels du nouveau-né (rarement présents après 3-4 ans)</li><li>• Développement tardif des capacités motrices globales. Presque tous les enfants apprennent à marcher de manière indépendante, bien qu'il existe une grande variabilité quant à l'âge où ce jalon est atteint</li><li>• Développement tardif des capacités de motricité fine: attraper un jouet ou un doigt, transférer un petit objet d'une main à l'autre, suivre un mouvement des yeux, se nourrir par soi-même</li><li>• Généralement, la myotonie n'est pas présente à la naissance, mais débute la plupart du temps dans l'adolescence ou aux alentours de vingt ans</li><li>• Faiblesse musculaire (comprenant celle des mains, pieds et du visage) pouvant être un obstacle à la mobilité, et rendre nécessaire l'utilisation d'appareils d'assistance (chevillières, canes)</li><li>• Manque d'expression faciale, du fait de la faiblesse des muscles du visage</li><li>• Déficit musculaire au niveau de la boucle, du palais et de la mâchoire pouvant retarder le développement de la parole et empêcher une prononciation correcte (peuvent être exacerbés par une perte auditive)</li></ul>
<p><i>Âge adulte</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Aggravation graduelle des symptômes; progression des symptômes similaire à celle observée dans la forme adulte de DM1</li></ul>
<b>DM1, forme infantile</b>
<p><i>Enfance/Adolescence</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Premières étapes du développement moteur normales ou légèrement retardées</li><li>• Faiblesse des muscles du cou et faciaux, en général sans l'aspect du visage caractéristique de la forme congénitale</li><li>• Pied tombant (faiblesse des muscles inférieurs de la jambe, des pieds et des muscles de la cheville supportant la dorsiflexion) qui a pour conséquence une marche à grandes enjambées et une démarche traînante ou chancelante pouvant accroître le nombre de chutes</li><li>• Faiblesse des muscles distaux (dont ceux des mains, pieds et visage) pouvant être un obstacle à la mobilité, et rendre nécessaire l'utilisation d'appareils d'assistance (chevillières, canes)</li><li>• Myotonie affectant particulièrement les muscles intrinsèques de la main (causant des difficultés à relâcher les muscles après la saisie d'un objet – myotonie d'action–, surtout à basses températures) et ceux de la langue (menant à une élocution lente et des difficultés d'articulation, accentuées par la faiblesse des muscles faciaux)</li><li>• De plus, apparition dans les années suivantes des symptômes de la forme adulte de la DM1</li></ul>
<p><i>Âge adulte</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Aggravation graduelle des symptômes; progression des symptômes similaire à celle observée dans la forme adulte de DM1</li></ul>

## DM1, forme adulte

### *Forme classique*

- Débuts généralement vers dix, vingt ou trente ans avec une myotonie affectant principalement la capacité à relâcher les mains après leur contraction (myotonie d'action)
- Évolution des symptômes vers une difficulté à saisir ou pincer quelque chose des doigts, ou à bouger les chevilles
- À ce stade, les examens montrent une faiblesse et une perte de masse du muscle fléchisseur du majeur, ainsi qu'une faiblesse des muscles du cou et faciaux
- Les effets typiques de la forme adulte de DM1 incluent:
  - Faiblesse et atrophie des muscles de la mâchoire (masséters et temporal) et faciaux, ayant pour conséquence un visage long, émacié et peu expressif
  - Élocution indistincte et troubles de l'articulation du fait de la faiblesse des muscles du visage, de la langue et de palais, ainsi que de la myotonie des muscles de la langue
  - Paupières tombantes (ptose) du fait de la faiblesse du muscle releveur de la paupière et du muscles extraorbitaires
  - Mouvements des yeux latéralement et verticalement limités du fait de la faiblesse des autres muscles oculaires
  - Faiblesse des muscles distaux réduisant la dextérité, mobilité et capacité à écrire manuellement. La présence simultanée de la faiblesse et de la myotonie des muscles des doigts est particulièrement handicapante dans les tâches nécessitant des mouvements des doigts rapides, répétitifs, ou forcés.
  - Grandes enjambées, démarche traînante ou chancelante caractéristique, du fait de la difficulté à soulever les orteils et le pied (« pied tombant »)
  - Difficulté à sauter ou à se lever sur les orteils du fait de la faiblesse des muscles des mollets. Quand cette difficulté est associée aux symptômes du pied tombant, les conséquences peuvent être une instabilité des chevilles, une difficulté à tenir debout et des chutes récurrentes.
  - Faiblesse des muscles fléchisseurs du cou, causant une difficulté à relever la tête de l'oreiller
  - Souffle court dû à la faiblesse du diaphragme et des autres muscles respiratoires. Des troubles de la respiration peuvent survenir lors d'un exercice physique, mais sont plus courants lors du sommeil. Il est important de vérifier et d'identifier des potentiels troubles respiratoires avant de pratiquer une opération chirurgicale.
  - Réflexes d'étirement (myotoniques) réduits
  - Accroissement de la faiblesse musculaire se produit en parallèle d'une diminution des symptômes de myotonie

### *Forme légère*

- Faiblesse mineure et myotonie très légère commençant aux alentours de quarante, cinquante ou soixante ans. Cette forme de la maladie peut être si ténue que la personne affectée ne requerra jamais de soins médicaux; cela explique aussi comment la DM peut être héritée bien qu'aucun des parents n'ait été diagnostiqué comme atteint de la maladie.

## DM2

- Les symptômes musculaires peuvent se manifester à l'adolescence, mais débutent en général au cours de la vingtaine, trentaine, quarantaine ou de la cinquantaine. Il n'existe probablement pas de formes congénitales et infantiles de la DM2.
- Les symptômes initiaux peuvent s'apparenter à la myotonie d'action. Alternativement, la myotonie peut être inaperçue, et les symptômes initiaux peuvent impliquer une faiblesse des muscles au niveau des hanches et des épaules.
- Les symptômes les plus courants sont: difficulté à se relever d'une chaise basse, à partir du sol ou d'une position accroupie, ou difficulté à monter les escaliers. Allonger les bras au-dessus de la tête ou travailler dans cette position peut aussi s'avérer difficile. Les individus atteints de DM2 ressentent souvent une fatigue inhabituelle au cours d'un exercice physique.
- L'atrophie musculaire est présente, mais moins visible que dans la DM1 et se manifeste plus tard au cours de la vie.
- Les douleurs musculaires dans le cou, le dos, les épaules, les fléchisseurs des hanches, et des parties supérieures des jambes peuvent être des symptômes majeurs.
- L'importance des douleurs peut varier d'un jour à l'autre

### **Examen neuromusculaire**

Un examen neurologique et ophtalmologique minutieux est souvent l'élément le plus important pour établir le diagnostic de DM1. Une fois que les changements caractéristiques tels que l'apparition de la myotonie ou de la faiblesse musculaire se sont produits, un tel examen peut fournir des preuves solides de DM1, et le praticien peut alors être relativement certain de son jugement.

Vérifier si un patient est atteint de myotonie ne fait pas partie des contrôles de routine chez la plupart des médecins. Ceux spécialisés en maladies neuromusculaires vérifient la présence de ce symptôme en demandant au patient de fermer le poing de manière ferme, ou en donnant un léger coup sur les muscles de la main ou de l'avant-bras en utilisant un marteau à percussion.

Le diagnostic est souvent établi après un certain délai, car les personnes atteintes de DM1 peuvent ne pas avoir reconnu la nature de leurs symptômes. Plusieurs médecins spécialisés dans des domaines différents sont souvent consultés, avant même que le diagnostic de la DM1 ne soit considéré. La forme de DM1 congénitale est plus difficile à reconnaître, du fait de la multiplicité des causes possibles de la faiblesse et de l'hypotonie musculaires chez les nouveau-nés. La DM2 peut être difficile à différencier des autres formes de dystrophie musculaire tardive, et ce surtout lorsque la myotonie n'est pas clairement manifeste et que la cataracte n'a pas été diagnostiquée. D'autres procédures peuvent être utiles pour établir un diagnostic certain.

### **Electromyographie (EMG)**

Une électrode-aiguille placée dans le muscle permet d'enregistrer les décharges myotoniques. Des salves de décharges myotoniques régulières, voire continues, ont une forme en dents-de-scie qui est caractéristique des signaux électriques anormaux associés à une relaxation musculaire ralentie. Cette procédure permet de démontrer la myotonie chez une grande partie des individus atteints de DM1 ou de DM2.

### **Biopsie musculaire**

Les aspects pathologiques mis en évidence par une biopsie musculaire peuvent être des indicateurs importants de la DM, mais ne permettent pas de faire le diagnostic définitif. Cependant ces techniques de recherche, pouvant fournir une analyse précise, sont de plus en plus utilisées dans les laboratoires de pathologie n'étant pas destinés à des buts de recherche. Les biopsies musculaires sont moins fréquemment utilisées pour diagnostiquer les cas de DM1, étant donné que les tests génétiques sont devenus plus aisément accessibles.

Identifier les cas de DM2 peut présenter plus de difficultés. Dans ce cas, des résultats anormaux issus d'une biopsie musculaire peuvent initialement indiquer la présence de la DM2.

### **Taux sérique de créatine kinase (CK)**

La fuite de l'enzyme créatine kinase (CK) vers le sang se produit lorsqu'un tissu musculaire est endommagé. La concentration sérique en CK peut être légèrement élevée dans les individus atteints de DM1 avec faiblesse musculaire, mais est normale pour ceux ayant une forme asymptomatique de la maladie.

### **Autres tests sanguins**

Lors de dommages musculaires, une fuite vers le sang d'enzymes tels que l'ALT (alanine aminotransférase) ou AST (aspartate aminotransférase) peut survenir. Tester leur présence dans le sang fait partie des contrôles

de routine permettant l'évaluation de la santé du foie. En l'absence d'autres indices indiquant un désordre musculaire, la présence d'ALT ou d'AST est associée à un dommage du foie et non des muscles. Cette hypothèse peut créer une confusion dans les cas de DM2.

### **Tests génétiques**

Le diagnostic de DM1 ou de DM2 peut être confirmé par des tests génétiques moléculaires. La présence des gènes caractéristiques indique que la personne testée est porteuse de la DM ou du risque de la développer; l'absence de mutations signifie que la maladie n'est pas présente chez cet individu.

### *Traitement*

#### **Faiblesse**

Il n'y a pour l'instant aucun traitement médicamenteux de la faiblesse dans la dystrophie myotonique. Les traitements symptomatiques incluent:

- Ergothérapie et physiothérapie.
- Chevillères et attelles jambières moulées, permettant de réduire les difficultés associées au symptôme de pied-tombant et aider à la stabilité.
- Collier cervical pour minimiser les effets de la faiblesse des muscles du cou.
- Entraînement musculaire à faible intensité, dans la mesure de ce dont les personnes atteintes sont capables, et sans induire de stress physique ou cardiaque (voir Caractéristiques des troubles du système cardiovasculaire, p. 53).

#### **Douleurs**

Les médicaments traditionnels peuvent être utiles pour traiter les symptômes douloureux de la dystrophie myotonique.

#### **Myotonie**

Les médicaments agissant sur les canaux ioniques, tels que la méxilétine, peuvent améliorer la condition de personnes atteintes de myotonie. Bien que d'autres études soient nécessaires, il paraît raisonnable de considérer l'usage de ces médicaments si la myotonie interfère avec les activités routinières d'un individu. Cependant, les effets secondaires potentiels doivent être considérés avec précautions. L'utilisation de gants conventionnels ou chauffants à basse température permettent de garder les mains chaudes, et peuvent donc fournir un soulagement symptomatique.

#### **Orientations futures des traitements**

Un axe majeur de la recherche actuelle, et notamment celle supportée par la Fondation pour la Dystrophie Myotonique, est de clarifier pourquoi les muscles s'affaiblissent, ainsi que de trouver des traitements prévenant l'apparition de la faiblesse ou renforçant les muscles affaiblis.

Les progrès de la recherche se sont fortement accélérés au cours de la dernière décennie. Pour la première fois, les chercheurs portent leur attention sur la correction des anomalies chimiques se manifestant dans les cellules musculaires des individus atteints de dystrophie myotonique. Bien que les premières études en la matière soient encourageantes, il est difficile de prévoir quand de telles thérapies pourraient être disponibles.

pour les patients. La Fondation pour la Dystrophie Myotonique continue de faire tout son possible pour encourager ces efforts et suivre leurs progrès.

## **Système cardiovasculaire**

---

### *Symptômes*

#### **Mort subite**

Prévenir la mort subite est la première priorité des soins aux personnes atteintes de DM1. Les morts subites d'origine cardiaque dans la DM1 sont généralement attribuables à un bloc de conduction cardiaque et à une fibrillation ou tachycardie ventriculaires, causés par la cardiomyopathie.

#### **Syncope et présyncope**

La syncope d'origine cardiaque doit tout d'abord être considérée dans le suivi des patients ayant la DM1. La syncope et la présyncope d'origine cardiaque peuvent précéder une mort subite d'origine cardiaque. Des plaintes même faibles, notamment d'étourdissement non-vertigineux et de sensation de tête légère, doivent aussi être considérées comme de potentiels événements d'origine cardiaque.

#### **Troubles de la conduction cardiaque**

Si les patients atteints d'un bloc de conduction cardiaque sévère peuvent présenter les symptômes mentionnés ci-dessus, ceux ayant un bloc de conduction plus léger peuvent être asymptomatiques, surtout lorsque le bloc de conduction ne cause pas de changement hémodynamique important. Néanmoins, des événements tels qu'un délai de conduction au nœud AV, dans le faisceau de His ou dans le ventricule doivent être évalués de manière attentive, afin de déterminer si une intervention est nécessaire.

#### **Arythmies cardiaques**

Les formes les plus communes d'arythmie cardiaque chez les patients de DM1 sont la fibrillation et les palpitations auriculaires, qui présentent des risques d'embolies d'origine cardiaque. De nombreuses tachyarythmies et bradyarythmies sont en général symptomatiques, et peuvent notamment causer des palpitations, fatigue, douleurs ou oppressions thoraciques, dyspnée, syncope, présyncope, sensation de tête légère ou étourdissements. Un bloc AV important doit tout d'abord être considéré comme cause possible de bradycardie chez les patients atteints de DM1. Des épisodes de tachyarythmies ventriculaires et supra-ventriculaires peuvent causer des syncopes ou présyncopes.

#### **Hypotension**

Les patients de DM1 ou de DM2 sont souvent atteints d'hypotension. Bien que cette hypotension ait été attribuée à un dysfonctionnement végétatif, le mécanisme exact reste inconnu.

#### **Insuffisance cardiaque congestive (ICC)**

La cardiomyopathie dilatée peut entraîner une insuffisance cardiaque congestive à des stades avancés de la maladie. L'hypertension pulmonaire cause souvent un pulmonale de cor chez les nouveau-nés atteints de la forme congénitale de dystrophie myotonique DM1.

Les patients de DM1 adultes, la plupart du temps (mais pas toujours), développent des manifestations cardiaques après avoir développé des symptômes neuromusculaires. Certains enfants porteurs de DM mais asymptomatiques peuvent encourir un risque de mort subite d'origine cardiaque.

## Caractéristiques des troubles du système cardiovasculaire

<b>DM1 congénitale</b>
<i>Nouveau-né</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hypertension pulmonaire</li><li>• Rares cas de cardiomyopathie</li></ul>
<i>Enfance/Adolescence</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Possibilité de cardiomyopathie précoce et de troubles de la conduction cardiaque</li></ul>
<i>Âge adulte</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Apparition de cardiomyopathie dilatée et de troubles de la conduction cardiaque dès les premières années de l'âge adulte. Ces problèmes cardiaques sont l'une des causes de la mortalité précoce observée chez les patients adultes atteints de la forme congénitale de dystrophie myotonique.</li></ul>
<b>DM1, forme infantile</b>
<i>Enfance/Adolescence</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Possibilité de cardiomyopathie et de troubles de la conduction cardiaque, apparaissant au cours de la seconde décennie</li></ul>
<i>Âge adulte</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Cardiomyopathie dilatée et troubles de la conduction cardiaque présents, pouvant aussi commencer au cours des premières années de l'âge adulte</li><li>• Dans les cas les plus graves, les complications peuvent conduire à une insuffisance cardiaque et une mort subite, même pour des individus asymptomatiques.</li><li>• Hypotension</li></ul>
<b>DM1, forme adulte</b>
<i>Hypotension</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Possibilité de cardiomyopathie dilatée et de troubles de la conduction cardiaque. Dans les cas les plus graves, les complications peuvent conduire à une insuffisance cardiaque et une mort subite, même pour des individus asymptomatiques.</li></ul>
<b>DM2</b>
<i>Hypotension</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Arythmies légères et autres troubles de la conduction sont parfois présents</li><li>• Possibilité de cardiomyopathie dilatée et troubles de la conduction cardiaque, mais moins fréquemment que dans la DM1. Dans les cas les plus graves, les complications peuvent conduire à une insuffisance cardiaque et une mort subite, même pour des individus asymptomatiques.</li></ul>

### Diagnostic

- Bilan de santé annuel: examen des antécédents cardiaques et examen physique
- Électrocardiogramme (ECG) à 12 dérivations annuel
- Utilisation pendant 24h d'un moniteur Holter portatif, si les symptômes suggèrent la possibilité d'arythmies cardiaques ou de syncopes d'origine cardiaque, ou si l'ECG met en évidence des arythmies cardiaques ou des troubles de la conduction
- Échocardiographie 2D mode TM (ou mode M) tous les 2 à 5 ans
- Étude électrophysiologique (EP) à effraction s'il y a possibilité de graves blocs de conduction ou

d'arythmies. Étant donné que ces troubles peuvent causer une mort subite, les indications pour de telles études EP ne doivent pas être trop restrictives.

### *Traitement*

#### **Dispositifs cardiaques**

L'utilisation de stimulateurs cardiaques (ou pacemakers) implantables et de défibrillateurs automatiques peut être justifiée, selon les résultats de l'étude EP. Du fait de la progression rapide et soudaine des symptômes et de problèmes cardiaques récurrents, les patients de DM sont considérés comme ayant les indications de stimulation cardiaque suivantes: classe I lors d'un bloc AV du second ou troisième degré, classe IIb en cas de bloc AV du premier degré, et ce indépendamment des symptômes. (Voir Eurospace 2007 9(10):959-998 pour des recommandations sur la stimulation cardiaque et la thérapie de resynchronisation cardiaque). Cependant, l'utilisation de tels dispositifs cardiaques est sujette à débats, leur utilité pour tous les patients n'ayant pas encore été prouvée.

#### **Traitements médicamenteux**

Des antiarythmiques sont disponibles pour des individus ayant des symptômes légers. Toutefois, les antiarythmiques de classe I sont contre-indiqués, car ils peuvent avoir des effets pro-arythmiques. Les efforts intenses soudains doivent être évités, étant donné que les cas de mort subite ont été associés avec une élévation rapide du rythme cardiaque. Les traitements conventionnels sont recommandés pour les patients souffrant d'insuffisance cardiaque.

La prudence lors de l'utilisation des médicaments anti-myotoniques et des anesthésiques généraux est aussi justifiée, de tels médicaments pouvant augmenter les risques de complications cardiorespiratoires.

## **Systeme respiratoire**

---

### *Symptômes*

#### **Faiblesse des muscles respiratoires**

Les individus atteints de dystrophie myotonique ont généralement d'importants troubles respiratoires, pouvant conduire à une insuffisance respiratoire ou rendre nécessaire un système de ventilation mécanique dans les cas les plus sévères. Ces problèmes peuvent être issus de la faiblesse musculaire (diaphragme, abdominaux, et muscles intercostaux) et de la myotonie des muscles respiratoires, conduisant à une force respiratoire réduite et donc un faible taux d'O<sub>2</sub> et un haut taux de CO<sub>2</sub> dans le sang.

#### **Inhalation**

L'inhalation de corps étrangers dans les poumons, notamment de nourriture, boisson, salive, sécrétions nasales et liquides gastriques, peut survenir du fait de troubles de la déglutition. En l'absence d'une force de



toux normale provenant du diaphragme, de l'abdomen et de la paroi thoracique et permettant d'éliminer le corps étranger, les matières acides inhalées peuvent causer une blessure chimique et une inflammation au niveau des poumons et des bronches. Les poumons endommagés sont alors susceptibles aux infections, pouvant ensuite conduire à une détresse respiratoire.

### Apnée du sommeil

Une ventilation insuffisante dans les cas d'apnée du sommeil (moments durant lesquels les voies rétrécissent et une interruption de la respiration résultent en l'absence de ventilation) peut entraîner des taux sanguins d'O<sub>2</sub> et de CO<sub>2</sub> dangereusement bas ou hauts, respectivement. Dans les cas les moins sévères, l'apnée peut perturber le sommeil, causer une fatigue excessive et des maux de tête au réveil. Dans les cas les plus graves, l'apnée du sommeil peut résulter en une tension artérielle élevée, des arythmies cardiaques et des crises cardiaques.

Les troubles respiratoires observées dans la dystrophie myotonique varient selon la forme de la maladie.

### Caractéristiques des troubles du système respiratoire

<b>DM1 congénitale</b>
<p><i>Période prénatale</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance du contrôle respiratoire d'origine cérébrale, pouvant causer une détresse fœtale</li> <li>• Immaturité pulmonaire, qui peut être compliquée davantage par une naissance prématurée</li> </ul>
<p><i>Nouveau-né</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance respiratoire causée par la combinaison de la faiblesse des muscles du diaphragme et intercostaux, avec une insuffisance du contrôle respiratoire d'origine cérébrale. Les cas les plus graves peut rendre nécessaire une utilisation prolongée de dispositifs de ventilation mécanique. Les troubles respiratoires sont la cause principale de mort chez les nouveau-nés atteints de dystrophie myotonique de type 1 dans sa forme congénitale.</li> <li>• La faiblesse des muscles du visage et de l'œsophage peuvent conduire à des troubles de la déglutition et des difficultés à téter. Par conséquent, des fluides peuvent pénétrer dans les poumons et causer une blessure chimique des voies respiratoires, des inflammations pulmonaires chroniques, et une pneumonie d'apsiration.</li> </ul>
<p><i>Enfance/Adolescence</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Faiblesse du diaphragme, des muscles abdominaux et des muscles de la cage thoracique qui affectent la capacité à tousser, causant des infections pulmonaires chroniques, des bronchites et bronchiectasies chroniques (la bronchiectasie est un étirement et une dilatation des bronches, infectées de manière chronique)</li> <li>• Infection chronique des voies respiratoires supérieures, pouvant causer des pertes auditives précoces</li> <li>• La faiblesse des muscles du visage et de l'œsophage peuvent conduire à des troubles de la déglutition. Par conséquent, des fluides peuvent pénétrer dans les poumons et causer une blessure chimique des voies respiratoires, des inflammations pulmonaires chroniques, et une pneumonie d'inhalation</li> </ul>
<p><i>Âge adulte</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Faiblesse du diaphragme, des muscles abdominaux et des muscles de la cage thoracique qui affectent la capacité à tousser, causant des infections pulmonaires chroniques, des bronchites et bronchiectasies chroniques (la bronchiectasie est un étirement et une dilatation des bronches, infectées de manière chronique)</li> <li>• La faiblesse des muscles du visage et de l'œsophage peuvent conduire à des troubles de la déglutition. Par conséquent, des fluides peuvent pénétrer dans les poumons et causer une blessure chimique des voies respiratoires, des inflammations pulmonaires chroniques, et une pneumonie d'aspiration</li> <li>• Faiblesse et myotonie du diaphragme et des autres muscles respiratoires, résultant en un échange d'O<sub>2</sub> et de CO<sub>2</sub> insuffisant dans les poumons (hypoventilation)</li> <li>• Apnée du sommeil, pouvant causer des taux sanguins en O<sub>2</sub> élevés et faibles en CO<sub>2</sub>. Dans les cas les moins sévères, l'apnée peut perturber le sommeil, causer une fatigue excessive et des maux de tête au réveil. Dans les cas les plus graves, l'apnée du sommeil peut résulter en une tension artérielle élevée, des arythmies cardiaques et des crises cardiaques.</li> <li>• Des insuffisances respiratoires graves sont aussi observées, et plus particulièrement à des âges avancés. Ces troubles pulmonaires sont l'une des causes principales de mortalité chez les adultes atteints de la forme congénitale de dystrophie myotonique DM1.</li> </ul>

<b>DM1, forme infantile</b>
<p><i>Enfance/Adolescence</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Faiblesse du diaphragme, des muscles abdominaux et des muscles de la cage thoracique, qui affecte la capacité à tousser, causant alors des infections pulmonaires chroniques, des bronchites et bronchiectasies chroniques</li> <li>• Infection chronique des voies respiratoires supérieures, pouvant causer des pertes auditives précoces</li> <li>• La faiblesse des muscles du visage et de l'œsophage peut conduire à des troubles de la déglutition. Par conséquent, des fluides peuvent pénétrer dans les poumons et causer une blessure chimique des voies respiratoires, des inflammations pulmonaires chroniques, et une pneumonie d'aspiration.</li> </ul>
<p><i>Âge adulte</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Faiblesse du diaphragme, des muscles abdominaux et des muscles de la cage thoracique, qui affectent la capacité à tousser, causant alors des infections pulmonaires chroniques, des bronchites et bronchiectasies chroniques</li> <li>• La faiblesse des muscles de l'œsophage peuvent conduire à des troubles de la déglutition. Par conséquent, des fluides peuvent pénétrer dans les poumons et causer une blessure chimique des voies respiratoires, des inflammations pulmonaires chroniques, et une pneumonie d'aspiration</li> <li>• Faiblesse et myotonie du diaphragme et des autres muscles respiratoires, résultant en un échange d'O<sub>2</sub> et de CO<sub>2</sub> insuffisant dans les poumons (hypoventilation)</li> <li>• Apnée du sommeil, pouvant causer des taux sanguins en O<sub>2</sub> élevés et faibles en CO<sub>2</sub>. Dans les cas les moins sévères, l'apnée peut perturber le sommeil, causer une fatigue excessive et des maux de tête au réveil. Dans les cas les plus graves, l'apnée du sommeil peut résulter en une tension artérielle élevée, des arythmies cardiaques et des crises cardiaques.</li> <li>• Des insuffisances respiratoires graves sont aussi observées, et plus particulièrement à des âges avancés. Ces troubles pulmonaires sont l'une des causes principales de mortalité chez les enfants atteints de la forme congénitale de dystrophie myotonique DM1.</li> </ul>
<b>DM1, forme adulte</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faiblesse du diaphragme, des muscles abdominaux et des muscles de la cage thoracique affectent la capacité à tousser, causant des infections pulmonaires chroniques</li> <li>• La faiblesse des muscles de l'œsophage peut conduire à des troubles de la déglutition. Par conséquent, des fluides peuvent pénétrer dans les poumons et causer une blessure chimique des voies respiratoires, des inflammations pulmonaires chroniques, et une pneumonie d'aspiration</li> <li>• Faiblesse et myotonie du diaphragme et des autres muscles respiratoires, résultant en un échange d'O<sub>2</sub> et de CO<sub>2</sub> insuffisant dans les poumons (hypoventilation)</li> <li>• Apnée du sommeil, pouvant causer des taux sanguins en O<sub>2</sub> élevés et faibles en CO<sub>2</sub>. Dans les cas les moins sévères, l'apnée peut perturber le sommeil, causer une fatigue excessive et des maux de tête au réveil. Dans les cas les plus graves, l'apnée du sommeil peut résulter en une tension artérielle élevée, des arythmies cardiaques et des crises cardiaques.</li> <li>• Des insuffisances respiratoires graves sont aussi observées, et plus particulièrement à des âges avancés.</li> </ul>
<b>DM2</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• La présence de complications respiratoires est peu répandue.</li> </ul>

### **Observations cliniques de l'échange gazeux**

- Mesure de la fréquence respiratoire et de l'effort respiratoire; niveau de confort; trachypnée
- Estimation du mouvement de la cage thoracique; recrutement des muscles abdominaux
- Recherche de signes de parésie du diaphragme
- Écoute des bruits respiratoires (auscultation) afin d'évaluer l'entrée d'air dans la partie basale des poumons

### **Observation en pneumologie**

Des muscles respiratoires affaiblis augmentent le risque d'infections pulmonaires pour les patients de DM, d'où l'importance du suivi des signes indicateurs de la pneumonie.

### **Suivi des troubles du sommeil**

Des symptômes tels qu'un état d'agitation nocturne, des réveils inexplicables, des ronflements sonores ponctués par des réveils occasionnels et des halètements peuvent indiquer la présence de troubles respiratoires du sommeil. Des examens complémentaires, et notamment des enregistrements polysomnographiques, sont recommandés quand de tels symptômes sont présents.

### **Tests de la fonction pulmonaire**

Les mesures suivantes sont réalisées pour prédire la susceptibilité des patients à une insuffisance respiratoire, ainsi que la probabilité de la nécessité future d'un dispositif de ventilation mécanique. Ces mesures incluent:

- Capacité vitale forcée (CVF): volume d'air total pouvant être expiré de manière forcée après une inspiration complète, mesuré en litres.
- Volume expiratoire maximal en 1 seconde (VEMS): volume d'air total pouvant être expiré de manière forcée en une seconde, mesuré en litres.
- Pression inspiratoire maximale: capacité à expirer l'air des poumons de manière forcée.
- Étude de la diffusion gazeuse.
- Concentrations des différents gaz dans le sang.
- Capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO, aussi appelée facteur de transfert pulmonaire du CO<sub>2</sub>).

### **Études d'imagerie**

- Radiographie pulmonaire, afin de détecter les infections récurrentes ou chroniques.
- CT-scans à haute résolution (HRCT scan, ou tomographie haute résolution assistée par ordinateur) permettant de déceler les anomalies pulmonaires (comme la fibrose pulmonaire, bronchiectasie, cicatrice du parenchyme, épaissement pleural) chez les patients atteints de faiblesse respiratoire, qu'ils présentent une hypogammaglobulinémie ou pas. Les HRCT scans sont considérés comme étant plus sensibles que la radiographie pulmonaire en ce qui concerne la détection de changements structuraux silencieux ou asymptomatiques, qui peuvent parfois survenir dans les voies respiratoires et le parenchyme pulmonaire.

## Traitement

### **Dispositifs de ventilation mécanique nocturne**

Les dispositifs de ventilation non-invasive en pression positive ou à pression positive biniveau peuvent soulager des symptômes associés à l'hypoventilation ainsi qu'à l'apnée et l'hypopnée du sommeil. Aux derniers stades de la maladie, certains patients peuvent présenter des symptômes d'hypoventilation alvéolaire en dépit de l'utilisation de ces dispositifs nocturnes, selon la progression de la faiblesse musculaire. Par ailleurs, la nécessité de ces dispositifs de ventilation peut devenir permanente.

### **Techniques de toux assistée manuelle et/ou instrumentale**

Pour les patients ayant de réelles difficultés à évacuer les sécrétions des voies respiratoires, l'utilisation régulière de techniques de toux assistée manuelle ou instrumentale peut aider à réduire le risque de pneumonie.

### **Spirométrie incitative**

La pratique d'exercices respiratoires, tels que la spirométrie incitative, peut aussi faciliter l'évacuation du mucus des poumons et permettre d'augmenter la quantité d'oxygène atteignant les parties profondes des poumons. Le traitement de la pneumonie dans la DM suit les pratiques cliniques standard.

### **Ventilation assistée continue par trachéotomie**

Les enfants atteints de la forme congénitale de dystrophie myotonique DM1 ont généralement besoin d'un tel niveau d'assistance.

### **Ventilation en pression nasale positive continue des voies aériennes (N-CPAP)**

Ce dispositif vise à faciliter le sevrage de la ventilation chez les enfants, et à réduire la morbidité et la mortalité associées aux intubations de longue durée (plus de 4 semaines).

### **Sonde de gastrostomie**

Étant donné la fréquence des troubles de la nutrition et le risque accru d'inhalation de corps étrangers chez les enfants atteints de la forme congénitale de DM1, évaluer leur nutrition et installer d'une sonde de gastrostomie peuvent permettre une alimentation entérale et la protection des voies respiratoires.

## Système digestif

### Symptômes

Les symptômes gastro-intestinaux sont fréquents, et résultent de la dysfonction des muscles squelettiques ou des muscles lisses du tube digestif. Ces symptômes peuvent faire partie des aspects invalidants voire même graves de la dystrophie myotonique (DM). Les symptômes gastro-intestinaux couramment présents sont:

- Troubles de la mastication et de la déglutition, causés par la faiblesse ou la myotonie des muscles de la bouche, de la langue, ou de la gorge.
- Reflux gastro-œsophagiens résultant du relâchement du sphincter œsophagien.
- Douleurs abdominales ou thoraciques (dyspepsie), nausées, vomissements, ballonnements ou pseudo-obstruction intestinale du fait de l'inefficacité du péristaltisme.
- Cholestase (calculs biliaires) résultant de l'inefficacité de la musculature de la vésicule biliaire ou du conduit cholédoque.
- Constipation, diarrhée ou malabsorption causées par une dysmotilité intestinale (accompagnée d'une surcroissance bactérienne secondaire), créant alors des risques de fécalome, de mégacôlon, de perforation intestinale et de septicémie.
- Transit intestinal réduit ou douloureux (dyschésie).
- Incontinence fécale du fait de la faiblesse du sphincter anal et des muscles du plancher pelvien.

### Caractéristiques des troubles du système gastro-intestinal.

<b>DM1 congénitale</b>
<i>Période prénatale</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Accumulation de fluide amniotique chez la mère du fait de l'ingestion réduite de fluide amniotique par le fœtus (polyhydramnios)</li></ul>
<i>Nouveau-nés</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Allaitement inefficace et retard de croissance staturo-pondéral du fait d'une faible succion</li><li>• Déglutition inefficace causée par des anomalies crâniofaciales et squelettiques, ainsi que par la faiblesse des muscles du visage, de la langue et de la mâchoire</li><li>• Inhalation des liquides absorbés ou de sécrétions du fait de la faiblesse et de l'incoordination du pharynx, pouvant conduire au développement d'une pneumonie d'inhalation</li></ul>
<i>Enfance / Adolescence / Âge adulte</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Déglutition inefficace (dysphagie) causée par des anomalies crâniofaciales et squelettiques, ainsi que par la faiblesse, incoordination et myotonie des muscles du visage, de la langue, de la mâchoire, de l'œsophage, et de la gorge</li><li>• Inhalation de corps étrangers du fait de la faiblesse du pharynx, pouvant provoquer le développement d'une pneumonie</li><li>• Douleurs abdominales et ballonnements postprandiaux du fait de l'inefficacité du péristaltisme et d'une pseudo-obstruction intestinale</li><li>• Constipation, diarrhée, syndrome du côlon irritable, causés par l'inefficacité du péristaltisme ou une surcroissance bactérienne secondaire de l'intestin grêle</li><li>• Calculs biliaires du fait d'anomalies de la musculature de la vésicule biliaire, du canal cholédoque ou des sphincters</li><li>• Côlon dilaté, pouvant potentiellement provoquer la formation d'un fécalome, conduire à des perforations intestinales ou à un mégacôlon</li></ul>

<b>DM1, formes infantile et adulte</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles de la déglutition causés par la faiblesse ou myotonie des muscles du visage, de la langue, de la mâchoire, de l'œsophage, et de la gorge</li> <li>• Inhalation de corps étrangers du fait de la faiblesse du pharynx, pouvant provoquer le développement d'une pneumonie</li> <li>• Douleurs abdominales et ballonnements récurrents, notamment en postprandial</li> <li>• Constipation, diarrhée, syndrome du côlon irritable</li> <li>• Calculs biliaires du fait d'anomalies de la fonction musculaire de la vésicule biliaire, du canal cholédoque ou des sphincters</li> <li>• Côlon dilaté, pouvant potentiellement provoquer la formation d'un fécalome, conduire à des perforations intestinales, à un mégacôlon, ou une septicémie</li> </ul>
<b>DM2</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Constipation, diarrhée, côlon irritable, ballonnements post-prandiaux, douleurs abdominales ou reflux gastro-œsophagiens font partie des symptômes dont sont communément atteints les patients de DM2</li> <li>• Des études complémentaires sont aujourd'hui nécessaires pour déterminer si ces symptômes et leurs causes moléculaires et cellulaires sont similaires</li> </ul>

### *Diagnostic*

Un examen attentif du système digestif est essentiel pour pouvoir soulager les symptômes et éviter les effets secondaires ou complications. Les symptômes gastro-intestinaux se développent souvent de manière progressive, permettant aux patients d'adopter des mécanismes compensatoires, et par conséquent d'éviter des examens pourtant nécessaires. Les patients comme les médecins ignorent parfois l'existence de la dysfonction intestinale, avant qu'elle ne soit décelée par un professionnel de la santé du fait de son exacerbation aiguë. Par exemple, une dysmotilité intestinale légère peut être ignorée jusqu'à ce que le patient ne présente des symptômes tels qu'une pseudo-obstruction sévère. À ce stade, une erreur de diagnostic interprétant les fortes douleurs abdominales et les ballonnements comme symptômes d'une obstruction intestinale complète d'origine mécanique peut conduire à des conséquences désastreuses, telles qu'une opération chirurgicale de l'abdomen n'ayant pourtant pas lieu d'être. Cette situation peut uniquement être évitée par un suivi consciencieux et détaillé des troubles gastro-intestinaux lors des visites de contrôle, permettant d'examiner, de soigner et d'éduquer les patients à un stade précoce plutôt qu'après l'aggravation des symptômes, quand les patients sont atteints d'abdomen aigu.

### **Examen gastro-intestinal de routine**

L'examen des symptômes et antécédents symptomatiques doit inclure: troubles de la mastication (myotonie ou fatigue); troubles de la déglutition (dysphagie pour les solides; inhalation de liquides, ou toux sèche suggérant l'inhalation de sécrétions); reflux gastro-œsophagiens: habitudes alimentaires; manifestations postprandiales telles que ballonnements, douleurs ou signes de douleurs abdominales; la fréquence et les caractéristiques du transit intestinal; incontinence fécale ou urinaire.

### **Examen physique de routine**

Une attention particulière doit être portée à des signes de perte de poids involontaire, de dysphonie indiquant une faiblesse musculaire, une toux fréquente reflétant l'inhalation de corps étrangers, des douleurs lors de palpations abdominales qu'elles soient généralisées ou spécifiquement au niveau de la vésicule biliaire, ainsi qu'aux signes de ballonnements abdominaux.

## Examen des individus asymptomatiques

Des examens complémentaires peuvent comporter les tests suivants:

- Radiographie (X-ray) de l'abdomen, pour évaluer l'existence ou l'étendue d'une présence intestinale anormale de gaz ou de selles, ou la présence de gaz sous le diaphragme.
- Un examen de la déglutition pour caractériser les dyssynergies, la faiblesse du pharynx, le rétrécissement du pharynx ou de l'œsophage, et l'inhalation de corps étrangers.
- Échographie ou IRM de l'abdomen peuvent fournir des représentations détaillées de l'anatomie de l'estomac, de l'intestin grêle, du gros intestin ou de la vésicule biliaire.
- La radiographie au baryum des voies digestives supérieures permet d'évaluer le fonctionnement de la partie inférieure de l'œsophage, la vidange gastrique ainsi que la fonction et l'anatomie de l'intestin grêle. Si la possibilité d'occlusion intestinale aiguë est envisagée, une radiographie au baryum de l'intestin grêle permet de différencier une pseudo-obstruction de l'urgence chirurgicale que représente une réelle occlusion intestinale.
- La manométrie permet de détecter la faiblesse ou les troubles de la contraction musculaire de l'œsophage, du sphincter œsophagien inférieur, de l'estomac, de l'intestin grêle ou du gros intestin.
- Des analyses sanguines permettent d'étudier la présence de cholestase et l'étendue de l'atteinte hépatique. L'interprétation des résultats doit être prudente, étant donné que des taux élevés en AST (aspartate aminotransférase) et en ALT (alanine aminotransférase) peuvent aussi être des signes de dommage musculaire souvent présents dans la DM, sans nécessairement indiquer une dysfonction hépatique. De même, le taux sérique de gamma-glutamyltransférase (GGT) n'est pas corrélé à l'existence de dommages hépatiques chez les patients de dystrophie myotonique, car le taux de GGT est élevé pour la plupart des patients de DM1 ou DM2. Au contraire, l'élévation du taux sérique de phosphatase alcaline et de bilirubine est corrélée à la présence de cholestase chez les patients atteints de la dystrophie myotonique.

## Traitement

L'exactitude du diagnostic est cruciale lors du traitement des symptômes gastro-intestinaux des patients atteints de dystrophie myotonique. Par exemple, une dilatation de l'intestin douloureuse causée par une pseudo-occlusion - l'une des manifestations de la dystrophie myotonique - peut être diagnostiquée par erreur comme une occlusion intestinale aiguë. Cela peut alors conduire le patient à être exposé inutilement aux risques que comportent une anesthésie, une opération chirurgicale et à de potentielles complications post-opératoires.

## Approches pharmacologiques des symptômes gastro-intestinaux

- La mexiletine permet de réduire la myotonie des muscles masticateurs (qui interfère avec la mastication) ou la myotonie des muscles du pharynx et dans la partie proximale de l'œsophage (responsable de la dysphagie).
- Les médicaments prokinétiques (tels que le métoclopramide ou l'érythromycine) sont utilisés par intermittence pour réduire les symptômes d'hypermobilité intestinale (ballonnements, douleurs abdominales, constipation). Un traitement chronique ne serait être utile, étant donné que cela provoque une atténuation de la réponse à ces médicaments. (Les agents prokinétiques peuvent parfois aider à

limiter une diarrhée ayant été causée par une surcroissance bactérienne survenue à la suite d'hypomobilité et de malabsorption.)

- La cholestyramine permet de soigner diarrhées, incontinences et douleurs.

### **Traitements de la dysphagie**

- Changement du régime alimentaire (les aliments ayant une consistance molle sont plus faciles à avaler).
- Recours à un orthophoniste pour travailler sur les modifications du comportement et de la posture (p. ex. flexion du cou au cours de la déglutition, diminution de la taille des gorgées et des bouchées, alternance entre solides et liquides, utilisation de couverts et d'outils particuliers, comme un verre, une paille ou une cuillère facilitant la déglutition).
- Sonde de gastrostomie pour maintenir une alimentation correcte et protéger les voies respiratoires. Typiquement, les sondes nasogastriques sont contre-indiquées chez les patients atteints de dystrophie myotonique du fait du risque d'aspiration.

## **Systeme nerveux**

---

### *Symptômes*

#### **Troubles cognitifs**

Une déficience intellectuelle est prévisible pour les individus présentant des signes cliniques visibles depuis la naissance. Pour les formes moins sévères de DM, les troubles cognitifs et comportementaux peuvent avoir un impact sur le QI, les fonctions exécutives, l'habileté de construction visuo-spatiale, les aptitudes en arithmétique, l'attention et la personnalité, avec des degrés variables d'atteintes selon les fonctions et les patients. La déficience intellectuelle est un trouble statique associé au maldéveloppement du cerveau, mais la possibilité que le la DM cause aussi des troubles progressifs, dégénératifs ou même des troubles de la démence est controversée. Au-delà des altérations primaires de la fonction cérébrale, directement issues de la mutation impliquée dans la dystrophie myotonique, d'autres anomalies hormonales ou systémiques peuvent avoir un effet secondaire sur le système nerveux central (SNC) et ainsi causer ou exacerber une déficience intellectuelle.

#### **Somnolence diurne excessive**

La somnolence diurne excessive (hypersomnie) est couramment présente dans la dystrophie myotonique et peut se développer à tout âge. Contrairement à la fatigue générale, qui est aussi fréquente dans la dystrophie myotonique, l'hypersomnie provoque chez les patients des endormissements fréquents au cours de la journée qui sont souvent imprévisibles, en dépit d'une durée de sommeil normale ou supérieure à la moyenne au cours de la nuit. L'hypersomnie dans la dystrophie myotonique peut être causée par plusieurs mécanismes distincts, notamment:

- Troubles du comportement, comprenant des horaires de sommeil irréguliers et une mauvaise hygiène de sommeil.
- Faiblesse des muscles respiratoires, associée à une hypoventilation du sommeil et un sommeil non-réparateur.
- Obstruction des voies respiratoires du fait de la faiblesse du pharynx et d'une apnée obstructive du sommeil.



- Causes d'hypoventilation alvéolaire centrale issues du SNC.
- Hypersomnie centrale, causée par un trouble de l'éveil issu du SNC.

### Difficultés comportementales, émotionnelles et lors d'interactions sociales

- Les phénotypes comportementaux, tels que le trouble de la personnalité évitante, sont plus fréquents chez les patients ayant des capacités cognitives réduites et un handicap physique prononcé; cependant, ils ont aussi été décrits chez des patients de DM1 et de DM2 ayant un QI normal.
- Les handicaps physiques des individus sévèrement atteints (ayant notamment des anomalies crâniofaciales, une dysarthrie, une apparence anormale du visage) peuvent aussi avoir une influence sur leur comportement, état émotif et capacité de socialisation.
- L'abus de drogues ou d'alcool est fréquent dans une partie des patients de DM, mais l'identification de sa cause nécessite des recherches supplémentaires.
- La fréquence et l'intensité d'états dépressifs dans la dystrophie myotonique sont souvent difficiles à estimer, du fait de la présence concomitante d'autres symptômes étant cependant sans rapport avec la dépression (personnalité évitante et apathique, troubles du sommeil et alimentaires, apparence faciale inexpressive du fait des troubles musculaires).

### Neuropathie périphérique

La présence minimale d'anomalies de la fonction des nerfs périphériques a été confirmée par des études de la conduction nerveuse; la présence d'importantes anomalies des nerfs périphériques, précédemment suggérée par les résultats des biopsies musculaires, n'a pas été confirmée. Les symptômes attribuables à une anomalie des nerfs périphérique sont peu fréquents, et rarement cliniquement significatifs.

### Caractéristiques des troubles du SNC

DM1 congénitale
<p><i>Enfance/Adolescence</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Déficience intellectuelle potentiellement importante. Des troubles de l'élocution, une dysmorphie faciale apparente et un manque d'expression faciale peuvent donner l'impression d'une déficience cognitive légère ou normale plus marquée qu'il ne l'est réellement.</li> <li>• Retards développementaux et troubles d'apprentissage liés au handicap mental, et exacerbés par les anomalies crâniofaciales (dysarthrie, manque d'expression faciale) et faiblesse des muscles distaux (manque de dextérité, fatigue générale)</li> <li>• Apathie et inertie apparentes peuvent être exacerbées par des causes multiples, incluant notamment déficience cognitive, personnalité évitante, hypersomnie diurne, fatigue neuromusculaire, apparence faciale inexpressive du fait de la faiblesse des muscles du visage</li> <li>• Troubles psychiatriques (incluant déficit de l'attention, difficultés de socialisation, abus de drogues et dépression)</li> <li>• Les difficultés de construction visuo-spatiale, causées par les déficits cognitifs, sont exacerbées par une déficience motrice</li> </ul>
<p><i>Âge adulte</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anomalies des fonctions exécutives, somnolence diurne, et souvent, les troubles psychiatriques deviennent plus visibles avec l'âge</li> </ul>

## DM1, forme infantile

### *Enfance/Adolescence*

- Déficits cognitifs variables. Les patients diagnostiqués durant l'enfance mais après la période néonatale peuvent avoir des déficits comprenant une déficience intellectuelle, qui est cependant légère comparée à celle observée chez les individus qui présentent des déficits congénitaux manifestes. Dysarthrie, apparence faciale dysmorphique et manque d'expression faciale peuvent donner l'impression d'un handicap cognitif léger ou normal plus marqué qu'il ne l'est. Ces impressions inexacts peuvent survenir non seulement dans des conversations informelles, mais aussi dans les tests neuropsychologiques formels, à moins que l'évaluateur ne tienne en compte des limitations au plan moteur du patient de manière appropriée.
- Apathie et inertie apparentes résultant et exacerbées par des facteurs multiples, incluant notamment handicap cognitif, personnalité évitante, hypersomnie diurne, fatigue neuromusculaire, et apparence faciale inexpressive du fait de la faiblesse des muscles du visage
- Retards développementaux et troubles d'apprentissage
- Troubles psychiatriques, incluant déficit de l'attention, difficultés de socialisation, abus de drogues et dépression
- Les difficultés de construction visuo-spatiale, causées par les déficits cognitifs, sont exacerbées par une déficience motrice

### *Âge adulte*

- Avec l'âge, les anomalies des fonctions exécutives, la somnolence diurne et les troubles psychiatriques deviennent plus visibles.

## DM1, forme adulte

### *Forme classique*

- Déficience mentale ou cognitive stable ne sont PAS caractéristiques des patients ne présentant aucun signe clinique avant l'âge adulte (contrairement aux patients dont les symptômes ont débuté à un âge précoce, mais n'étant pas diagnostiqués correctement avant l'âge adulte).
- Une perte des capacités cognitives progressive peut survenir dans les cas avérés de forme adulte de DM1, généralement observée en association avec une aggravation de troubles multisystémiques. Cependant, la relation entre l'aggravation avec l'âge des troubles de la démence, de la perte des fonctions exécutives et des troubles psychiatriques nécessite des études supplémentaires.
- Troubles psychiatriques (incluant déficit de l'attention, personnalité évitante, difficultés de socialisation, anxiété et dépression) s'aggravent avec l'âge et sont exacerbés par une hypersomnie et des troubles multisystémiques.
- Chez certains individus atteints de la forme adulte de DM1, une somnolence diurne excessive peut être le principal symptôme apparent.
- Des difficultés de construction visuo-spatiale pourraient être présentes dans les cas de forme adulte de DM1 correctement diagnostiqués, mais aucune étude approfondie n'a encore été menée sur ce sujet.
- Chez les individus ayant une forme adulte de DM1, la fonction exécutive se détériore avec l'âge; l'organisation et l'exécution autonome d'activités de la vie courante (paiement des factures, présence et ponctualité aux rendez-vous, planification de l'emploi du temps...) deviennent alors plus difficiles

## DM2

- De manière générale, les effets de la DM2 sur le SNC ont été moins étudiés que ceux de la DM1; des études supplémentaires sont donc nécessaires.
- De même que chez les patients ayant une forme adulte avérée de DM1, déficience mentale ou cognitive stable ne font PAS partie des symptômes caractéristiques
- De même que chez les patients ayant une forme adulte avérée de DM1, une perte progressive des capacités cognitive est généralement observée en association avec une détérioration des troubles multisystémiques, une perte des fonctions exécutives et des troubles psychiatriques.
- Les troubles psychiatriques incluent déficit de l'attention, personnalité évitante et dépression, s'aggravent avec l'âge et sont exacerbés par une hypersomnie et des troubles multisystémiques.
- Chez les individus ayant une forme adulte de DM2, la fonction exécutive se détériore avec l'âge; l'organisation et l'exécution autonome d'activités de la vie courante (paiement des factures, présence et ponctualité aux rendez-vous, planification de l'emploi du temps...) deviennent alors plus difficiles

### **Evaluation de la somnolence diurne excessive (SDE)**

La somnolence diurne excessive est la cause d'une morbidité et mortalité accrues du fait d'accidents au volant, sur le lieu de travail ou au domicile; il est donc important de reconnaître l'importance de ce problème, et d'en déterminer la cause sous-jacente. Quand des informations quantitatives sont nécessaires, le niveau de somnolence excessive peut être évalué de manière formelle par différentes échelles de somnolence (une partie des critères utilisés dans l'échelle de somnolence de Stanford a été validée pour une utilisation avec les patients de DM1). Les questions suivantes peuvent être utilisées pour identifier de manière simple l'hypersomnie des patients:

- Quand allez-vous vous coucher le soir, et combien d'heures dormez-vous ?
- Faites-vous une sieste ou plus au cours de la journée ?
- Vous arrive-t-il de ressentir le besoin soudain de dormir au cours de la journée ?
- Vous endormez-vous souvent devant la télévision, au cinéma ou à un spectacle ?
- Avez-vous des difficultés à rester inactif pendant une durée prolongée ?
- Etes-vous généralement en forme et restez-vous alerte au cours de la journée ?

Les mesures de dépistage suivantes peuvent aider à déterminer si une intervention ou la redirection du patient vers un laboratoire du sommeil pourraient être utiles:

- Agendas du sommeil: aident les patients et les médecins à concrétiser une sensation de somnolence.
- Actigraphie: Utilisation d'un appareil portable enregistrant les mouvements et récoltant des données sur les heures d'inactivité et de sommeil; fournit alors une analyse quantitative des habitudes de sommeil.
- Oxymétrie nocturne: Est réalisée au domicile du patient, pour mesurer le niveau d'hypoventilation et déterminer si une insuffisance respiratoire, une apnée respiratoire ou une hypoventilation centrale pourraient être à l'origine des troubles du sommeil et de la somnolence diurne excessive.

Les méthodes d'évaluation disponibles dans les laboratoires du sommeil peuvent inclure:

- Polysomnographie: Test permettant de comparer l'activité électro-encéphalographique avec les efforts ventilatoires et le taux d'oxygénation. De telles informations peuvent aider à identifier les causes de l'hypoxie du sommeil. Du fait de la multiplicité des causes potentielles de la somnolence diurne dans la dystrophie myotonique, une évaluation approfondie dans un laboratoire du sommeil qualifié est nécessaire pour détecter la présence de parasomnies, apnées du sommeil, hypoventilation d'origine centrale ou neuromusculaire, ou hypersomnie centrale, d'autant plus que chacun de ces troubles a une signification et un traitement qui lui sont spécifiques. Malheureusement, de nombreux laboratoires du sommeil ne prennent en compte que l'apnée du sommeil, n'étant pas au courant de la complexité des troubles du sommeil associés à la dystrophie myotonique. Le traitement standard de l'apnée du sommeil (ventilation en pression positive continue, ou CPAP), utilisé chez les patients n'étant pas atteints de dystrophie myotonique, est souvent contre-indiqué pour les patients de DM. De ce fait, la connaissance des causes multiples des troubles du sommeil dans la dystrophie myotonique est essentielle.
- Test Itératif de Latence d'Endormissement [TILE]: Mesure le temps nécessaire pour qu'un patient s'endorme, lors de siestes successives. Pour s'assurer que les antécédents liés aux sommeils sont comparables d'un test à l'autre, il est recommandé de réaliser le TILE après une nuit de sommeil standard durant laquelle un polysomnogramme a été effectué.
- Evaluation structurelle. L'imagerie par Résonance Magnétique peut être utilisée pour identifier les anomalies de la substance blanche cérébrale, souvent présentes dans la DM1 et la DM2 et caractérisées par un signal en T2 élevé. L'importance physiopathologique de ces anomalies étant controversée, la priorité aujourd'hui est donc de reconnaître leur fréquence dans la dystrophie myotonique, dans le but d'éviter les erreurs de diagnostic. Les formes congénitales et infantiles de DM1 sont associées à une atrophie générale apparente sur l'IRM; les premières études ont aussi montré une perte de volume cérébral chez les adultes atteints de DM1 ou de DM2 par rapport aux sujets témoins à âges comparables. Chez les patients de DM1 et de DM2, la tomographie par émission de positrons (TEP) peut identifier un débit sanguin réduit dans les lobes temporaux et frontaux, bien que lien de causalité entre débit sanguin réduit dans la DM et dysfonctionnement cognitif ou exécutif soit encore à démontrer.
- Evaluation neuropsychologiques: Ce test est conduit pour évaluer les forces et faiblesses des capacités cognitives. Plus spécifiquement, ces tests devraient faire partie des contrôles de routine pour les enfants atteints de DM1, lorsque les premiers signes de troubles cognitifs ou du développement se manifestent. Toute évaluation doit s'adapter aux handicaps physiques qui peuvent être présents (tels qu'une perte auditive ou des défauts d'élocution), et faire la distinction au sein des problèmes perçus de dysfonctionnement cognitif, ceux-ci pouvant être d'ordre physique ou mental. Ces tests comprennent:

#### Capacités cognitives

- Test de QI adapté à l'âge du patient (p. ex. WPPSI et WISC)
- Compétences cognitives de haut niveau et exécutives
- Capacité d'organisation visuo-spatiale
- Compétences de perception/construction/mémoire visuelle

- Capacité de concentration
- Capacité de raisonnement abstrait verbal
- Capacité d'organisation temporelle et séquentielle

Tests des autres fonctions neuropsychologiques

- Trouble de déficit de l'attention / hyperactivité (TDAH)
- Niveau d'énergie
- Aptitudes sociales et comportement général
- Habilité émotionnelle (évaluation de l'anxiété, retrait émotif, dépression, troubles du comportement)

*Traitement*

### **Somnolence diurne excessive (SDE)**

Les agents promoteurs de l'éveil utilisés pour traiter la narcolepsie, tels que le modafinil, sont parfois prescrits « hors RPC » dans les cas de Trouble de déficit de l'attention / hyperactivité (TDAH) et de somnolence diurne excessive. L'effet démontré de ces agents, selon l'échelle de somnolence d'Epworth, a un apport bénéfique modeste.

### **Dysfonctionnement cognitif**

L'identification des dysfonctionnements cognitifs est cruciale pour des interventions et une thérapie comportementale appropriées et individualisés. Une intervention précoce là où les capacités cognitives sont plus faibles, au niveau des difficultés scolaires, sociales, des troubles du comportement et de l'attention, peut avoir un impact considérable sur le succès futur de l'enfant. La connaissance des déficits particuliers dont un patient est atteint peut aussi fournir des informations relatives à l'impact des problèmes de santé sur le travail scolaire, et donc aider l'équipe médicale à apporter un suivi du comportement adapté.

## **Système reproductif**

---

*Symptômes*

### **Atrophie testiculaire**

L'hypogonadisme primaire chez les hommes (atrophie testiculaire) n'est généralement pas apparent avant l'âge adulte. Les symptômes peuvent inclure:

- Testicules de taille réduite et production de sperme réduite ou absente. Les problèmes liés à l'infertilité sont plus courants chez les patients de DM1.
- Caractères secondaires sexuels amoindris, incluant une diminution de l'énergie, de la libido, de la pilosité masculine, de la masse musculaire et de la densité minérale osseuse.

- Faible concentration sérique en testostérone (excrétion urinaire basse ou normale de 17-cétostéroïdes, de précurseurs de la testostérone et d'estrone / œstradiol).
- Concentration sérique élevée de FSH (hormone folliculostimulante) et de LH (hormone lutéinisante).
- Des niveaux élevés de FSH peuvent causer l'augmentation du rapport œstradiol/testostérone, provoquant alors une gynécomastie.

### **Infertilité féminine**

- Une fertilité réduite est observée chez les femmes atteintes de dystrophie hypotonique, bien qu'il n'y ait que peu de preuves d'une dysfonction gonadique ou d'un hypogonadisme. Les symptômes d'infertilité incluent:
  - Des taux d'avortement spontané et de mortinatalité accrus
  - Une ménopause précoce, dans de rares cas

### **Complications de la grossesse**

Les complications maternelles au cours de la grossesse peuvent inclure:

- Travail et accouchement prolongés du fait du dysfonctionnement utérin, de la faiblesse musculaire maternelle et du manque d'aide volontaire.
- Distension utérine excessive (hauteur trop élevée) du fait d'un polyhydramnios, pouvant causer un travail préterme, des contractions utérines inappropriées (atonie utérine) ou la survenue spontanée d'une rupture prématurée des membranes.
- Spasmes myotoniques après l'administration d'agents dépolarisants; dépression respiratoire après l'administration de barbituriques.
- Hémorragie du post-partum du fait de contractions utérines inappropriées (atonie utérine) ou d'une rétention placentaire.

### **Complications néonatales**

Les complications fœtales et néonatales des nouveau-nés atteints de la forme congénitale de dystrophie myotonique de type 1 (DM1) peuvent inclure:

- Polyhydramnios, associé à des risques accrus d'issues indésirables de la grossesse
- Prolapsus du cordon ombilical ou rupture placentaire
- Malposition du fœtus, du fait d'une mobilité fœtale réduite
- Travail préterme (prématuré)
- Anasarque fœtoplacentaire
- Akinésie fœtale

### **Troubles de la reproduction**

Le diagnostic des troubles de la fertilité des individus (hommes et femmes) atteints de dystrophie myotonique peut inclure:

- Test sanguins permettant de mesurer les niveaux d'hormones circulantes (notamment en testostérone, œstradiol, FSH, LH et en hormones thyroïdiennes)
- Analyse du sperme (si possible)

### **Complications de la grossesse**

Le polyhydramnios est généralement diagnostiqué par une échographie. Un accroissement du volume du fluide amniotique peut être qualitatif ou quantitatif. Les problèmes potentiels peuvent être identifiés par des examens séquentiels, et ce même si la sensibilité et la valeur prédictive d'un seul de ces tests sont faibles.

### **Anasarque foetoplacentaire**

Le diagnostic de l'anasarque foetoplacentaire est généralement établi par une échographie.

### *Traitement*

### **Troubles de la reproduction**

Bien qu'il n'y ait en général pas de traitement pouvant restaurer une fertilité normale, les techniques de procréation assistée, avec ou sans don d'ovocytes/sperme, peuvent être utiles. Un diagnostic génétique prénatal peut aussi être conduit, dans le but de déterminer si un allèle comportant une large expansion de triplets a été transmis à l'embryon.

### **Complications de la grossesse**

Du fait de la fréquence accrue des complications de la grossesse quand l'enfant est atteint de dystrophie myotonique (DM1) congénitale, des soins obstétricaux et périnataux intensifs sont recommandés.

### **Complications néonatales**

- Polyhydramnios: une réduction du fluide amniotique peut uniquement être envisagée dans les cas de travail préterme ou d'inconfort maternel important. Les méthodes de réduction de l'excès de fluide amniotique incluent:
  - Amniodrainage (amnioréduction): succion du fluide amniotique permettant de réduire les œdèmes observés. Bien que l'amniodrainage puisse être répété en cas de réapparition d'un polyhydramios sévère, cela expose aussi le fœtus aux risques des procédures invasives répétées, et doit donc être répété uniquement si les conditions le justifient.
  - Administration chez la mère d'inhibiteurs de la prostaglandine-synthétase. Ces agents stimulent la sécrétion fœtale d'arginine-vasopressine, réduisant le débit sanguin rénal et le débit urinaire fœtal. Il a aussi été démontré qu'ils altèrent la production et/ou réduisent l'absorption de liquide pulmonaire. Les effets secondaires de ces médicaments chez la mère et le fœtus incluent la constriction du canal artériel, le reflux gastro-œsophagiens, le gastrite et les vomissements, qui doivent alors être surveillés.

- Anasarque fœtoplacentaire: Au cours de la grossesse, les possibilités de traitement de l'anasarque fœtoplacentaire sont limitées. La prise en charge de l'anasarque fœtoplacentaire peut comporter:
  - Une assistance respiratoire, telle que l'apport d'oxygène d'appoint ou l'utilisation d'un dispositif de ventilation mécanique, est nécessaire en cas de détresse respiratoire
  - Élimination des excès de fluide présents dans les cavités à proximité des poumons et de l'abdomen
  - Un traitement médicamenteux peut permettre d'éliminer les excès de fluide

## Système endocrinien

---

### *Symptômes*

#### **Insulinorésistance**

L'absorption de glucose, normalement stimulée par la présence d'insuline, est réduite chez les patients atteints de dystrophie myotonique du fait de déficiences du récepteur de l'insuline. Pour compenser la perte de sensibilité à l'insuline, la sécrétion d'insuline est parfois accrue. Les patients peuvent présenter des taux élevés d'insuline circulante, des taux de glucose sérique accrus et une dyslipidémie. Bien que des symptômes caractéristiques du diabète soient observés, les problèmes liés à l'insulinorésistance sont légers et ne conduisent que rarement à un diabète traditionnel pour les patients de DM1. En revanche, les cas de diabètes sont plus fréquents chez les patients atteints de DM2.

#### **Calvitie frontale**

Les caractéristiques d'une calvitie frontale précoce sont observées à la fois dans la DM1 et la DM2.

### *Diagnostic*

#### **Insulinorésistance**

Le diagnostic de l'insulinorésistance chez les individus atteints de dystrophie myotonique est typiquement basé sur des analyses sanguines mesurant:

- Niveaux sériques d'insuline à jeun
- Glycémie à jeun
- Concentration sérique à jeun d'hémoglobine glycosylée

### *Traitement*

#### **Insulinorésistance**

L'insulinorésistance peut être prise en charge par:

- Des changements du mode de vie: Les besoins en insuline peuvent être réduits par des modifications du mode de vie (p.ex., activités physiques, alimentation équilibrée, limiter les aliments sucrés).
- Traitement médicamenteux: La glycémie et le niveau d'insuline peuvent être stabilisés à un niveau normal par des médicaments empêchant la libération par le foie de glucose dans le sang, ou accroissant la sensibilité à l'insuline des cellules musculaires ou adipeuses.



## **Systeme immunitaire**

---

La dystrophie myotonique est associée à une réduction modérée de la quantité d'immunoglobuline dans le sang (hypogammaglobulinémie). Si la production d'anticorps se déroule normalement, ces anticorps restent moins longtemps dans la circulation; par conséquent, leur quantité dans le sang est constamment à un niveau légèrement plus bas que la moyenne. Cette diminution en immunoglobuline associée à la dystrophie myotonique semble être relativement bien tolérée par les patients. Cette altération de la quantité d'immunoglobuline n'a pour l'instant pas été associée à une fréquence accrue d'infections.

### **Tumeurs**

Les individus atteints de dystrophie myotonique de type 1 présentent une fréquence accrue de pilomatrixomes, qui est une tumeur bénigne cutanée. Ce type de tumeur est rare dans le reste de la population, mais relativement courant chez les individus atteints de dystrophie myotonique de tpe 1. (Aucune association entre les pilomatrixomes et la DM2 n'a été reportée jusqu'à aujourd'hui).

Les pilomatrixomes se forment souvent au niveau de la tête ou du cou, et apparaissent au toucher comme des bosses se trouvant sous la surface de la peau. Ces tumeurs sont bénignes, et peuvent être traitées par ablation chirurgicale. Certains chercheurs ont émis l'hypothèse que la DM1 pourrait être associée à une augmentation d'autres types de tumeurs, tels que des tumeurs des glandes parathyroïdiennes et pituitaires ou du thymus. Cependant, il n'y a pour l'instant aucune évidence confirmant cette idée.

## **Vision**

---

### *Signes et symptômes*

#### **Vision floue**

Les déficiences visuelles des patients atteints de DM1 et de DM2 sont le plus souvent causées par la cataracte. L'inflammation et l'opacification sous-capsulaires postérieures du cristallin constituent la phase initiale du développement de la cataracte dans la dystrophie myotonique, et ne sont détectables que par un examen biomicroscopique à la lampe à fente. Ces opacités du cristallin sont aussi présentes chez les patients n'ayant pas encore développé de symptômes visuels. La présence de telles opacités du cristallin et de formes plus matures de cataracte peuvent être les seules manifestations cliniques. L'inflammation et l'opacification sous-capsulaires postérieures du cristallin sont des signes très importants dans le diagnostic de la DM1 et de la DM2, bien que n'étant pas pathognomoniques. Avec la progression des opacités du cristallin en cataractes stellaires puis en cataracte mature, l'éblouissement et le brouillage de la vue augmentent. La cataracte associée à la DM1 ou la DM1 ne peut être distinguée des cataractes ordinaires. Cependant, sa progression est plus rapide que celle des cataractes ordinaires; les patients peuvent donc présenter des cataractes de manière précoce.

#### **Rétinopathie**

Les rétinopathies sont souvent détectées par électrorétinogramme (ERG), mais ne causent que rarement des déficiences visuelles cliniquement significatives. Dans certains cas peu nombreux, des changements progressifs dans l'épithélium pigmentaire de la rétine peuvent être détectés par examen ophtalmoscopique indirect.

### **Blépharoptose bilatérale (Ptose)**

La ptose bilatérale est une caractéristique fréquente de la DM1, mais n'est que rarement observée chez les patients atteints de DM2. Les patients atteints présentent souvent un faciès très particulier, figé et inexpressif. Dans les cas les plus graves, la ptose peut obstruer la vue et nécessiter une intervention.

### **Hypotension oculaire**

Une pression oculaire réduite peut être détectée de manière accidentelle par tonométrie oculaire, lors d'un examen ophtalmologique de contrôle.

### **Myotonie oculaire**

Au contraire des autres types de myotonie causées par des mutations au niveau des gènes des canaux chlorure (myotonie congénitale, de Thomsen et de Becker) ou des canaux sodiques (paramyotonie), la DM1 et la DM2 ne causent pas de myotonie oculaire apparente (myotonie oculaire apparente est souvent caractérisée par une ouverture tardive des paupières après leur fermeture forcée). L'asynergie oculo-palpébrale est aussi absente chez les patients atteints de DM1 ou de DM2. Bien que les saccades oculaires soient affectées par la myotonie, ce changement est suffisamment faible pour ne pas être considéré comme cliniquement significatif.

#### *Diagnostic*

### **Examen ophtalmologique annuel**

Un examen ophtalmologique annuel est nécessaire chez les patients de dystrophie myotonique de types 1 et 2, pour suivre l'apparition et l'évolution des problèmes oculaires mentionnés ci-dessus.

### **Examen biomicroscopique à la lampe à fente**

L'examen biomicroscopique à la lampe à fente est requis pour le diagnostic des opacités cristallines précoces. Une évaluation générale de la présence d'opacités cristallines ou de cataracte peut être conduite lors d'un examen oculaire de routine, mais à moins qu'ils n'aient été informés de leur présence potentielle, les ophtalmologistes et optométristes ne reconnaissent que rarement l'inflammation des opacités cristallines.

### **Électrorétinogramme (ERG)**

Une cataracte modérée à avancée peut interférer avec le diagnostic de la rétinopathie. L'ERG ne fait pas partie des examens de routine, et n'est utilisé que si les examens de routine mettent en évidence la possibilité de rétinopathie.

#### *Traitement*

### **Prévention des opacités cristallines**

Aucun traitement ralentissant ou prévenant la progression des opacités cristallines après leur apparition n'a pour l'instant été démontré. Le port de lunettes de soleil, permettant de diminuer l'exposition aux UV, est généralement recommandé.

### **Opération de la cataracte**

L'ablation chirurgicale des opacités cristallines, puis l'implantation de cristallins artificiels sont indiquées lorsque la cataracte interfère avec la capacité du patient à poursuivre ses activités quotidiennes de manière normale. Il n'est plus nécessaire d'attendre que la cataracte soit « mûre » (déficience visuelle suffisamment

sévère pour nécessiter une ablation chirurgicale). Il n’y a pas d’avantage à retirer une cataracte de manière précoce, mais un traitement tardif n’a pas non plus de conséquences négatives, étant donné que l’acuité visuelle pré-opératoire n’a pas d’effet sur le résultat de l’opération de la cataracte.

### **Techniques microchirurgicales modernes**

Des techniques telles qu’une extraction extracapsulaire de la cataracte standard et une chirurgie à petite incision permettent de pratiquer une opération de la cataracte sous anesthésie locale en consultation externe. Cette opération comporte peu de risques, mais des examens pré- et post-opératoires minutieux sont nécessaires, d’autant plus que les individus atteints de dystonie myotonique sont des patients à risques en ce qui concerne les anesthésies et présentent aussi d’autres troubles d’ordre médical. Une anesthésie générale est uniquement requise quand n’est pas possible de compter sur la coopération du patient sous anesthésie locale, notamment dans le cas d’importants troubles cognitifs ou d’un très jeune âge.

### **Blépharoplastie (chirurgie de la paupière)**

Les interventions suivantes peuvent être nécessaires en cas de ptoses importantes, obstruant la vue. (L’intervention chirurgicale est repoussée autant que possible chez les patients souffrant de troubles musculaires, car des opérations répétées seront probablement nécessaires du fait de la nature progressive de la maladie.)

- **Béquilles.** L’insertion de béquilles oculaires dans les lunettes doit être tentée avant d’envisager une blépharoplastie.
- **Suspension des paupières au muscle frontal.** En cas de ptoses bilatérales sévères et de fonctionnement réduit des muscles releveurs, la technique de la suspension au muscle frontal peut être pratiquée. Une courroie de suspension est formée, positionnée sous la surface de la peau, et connecte la paupière supérieure au muscle frontal.
- **Chirurgie esthétique.** Une opération peut aussi être envisagée pour des raisons esthétiques, mais les patients doivent être au courant des complications potentielles. La complication la plus invalidante de l’opération de la ptose est la lagophtalmie, qui est une incapacité à fermer l’œil de manière complète. Cela peut ensuite conduire au syndrome de l’œil sec et à une kératopathie d’exposition.

# 4<sup>E</sup> PARTIE: RESSOURCES POUR LES MÉDECINS

## GUIDE MEDICAL

La MDF a collaboré à la compilation des ressources énumérées ci-dessous. Elles sont à votre disposition pour vous aider à gérer les cas de dystrophie myotonique. La MDF continue à aider et faciliter l'éducation et l'information des patients et des médecins sur cette terrible maladie. Pour continuer à recevoir les informations les plus récentes inscrivez-vous sur notre site [www.myotonic.org](http://www.myotonic.org)

- 1. DM 1 Health Supervision Checklist.** Reprinted from **Neuromuscular Disorders, Health Supervision and Anticipatory Guidance in Adult Myotonic Dystrophy Type 1**. 20(12), Gagnon, C., Chouinard, M.C., Laberge, L., Veillette, S., Bégin, P., Breton, R., Jean, S., Brisson, D., Gaudet, D., Mathieu, J. Appendix 1. Copyright (2011), reproduite avec la permission de Elsevier.
  
- 2. Practical Suggestions for the Anesthetic Management of a Myotonic Dystrophy Patient.**
  - 1 - Neal Campbell, M.D., Fellow, Pediatric Anesthesiology, Department of Anesthesiology, University of Pittsburgh School of Medicine, Children's Hospital of Pittsburgh, UPMC, Pittsburgh, PA
  
  - 2 - Barbara Brandom, M.D., Professor, Department of Anesthesiology, University of Pittsburgh School of Medicine, Children's Hospital of Pittsburgh, UPMC, Pittsburgh, PA
  
  - 3 - John W. Day, M.D., Ph.D., Professor, Departments of Neurology and Pediatrics, Stanford Hospitals and Clinics and Lucile Packard Children's Hospital, Stanford, CA
  
  - 4 - Richard Moxley, M.D., Professor, Department of Neurology, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY
  
- 3. Occupational Therapy Suggestions for the Management of a Myotonic Dystrophy Patient.** Cynthia Gagnon, erg, Ph.D., Professeur adjoint, École de réadaptation, Faculté de médecine et des sciences de la santé Université de Sherbrooke, Groupe de recherche interdisciplinaire sur les maladies neuromusculaires
  
- 4. Role of Physical Therapy in the Assessment and Management of Individuals with Myotonic Dystrophy.** Shree Pandya, PT, DPT, MS, Katy Eichinger, PT, DPT, NCS. Department of Neurology, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, University of Rochester, Rochester, NY

# DMI – GUIDE CLINIQUE DE SUIVI DES SYMPTÔMES

Reprinted from Neuromuscular Disorders, Health supervision and anticipatory guidance in adult myotonic dystrophy type 1, 20(12), Gagnon, C, Chouinard, M.C., Laberge, L., Veillette, S., Bégin, P., Breton, R., Jean, S., Brisson, D., Gaudet, D., Mathieu, J. Appendix 1. Copyright (2011), with permission from Elsevier.

## Description des systèmes

## INTERVENTIONS

### Système nerveux central

Atteinte cognitive	<input type="checkbox"/> QI Normal	<input type="checkbox"/> QI bas	<input type="checkbox"/> Déficience intellectuelle	<input type="checkbox"/> Évaluation requise
Dépression	<input type="checkbox"/> Absente	<input type="checkbox"/> Évaluation/traitement requis		
Somnolence excessive	<input type="checkbox"/> Absente	<input type="checkbox"/> Symptômes légers	<input type="checkbox"/> Évaluation/traitement requis	
Fatigue	<input type="checkbox"/> Absente	<input type="checkbox"/> Symptômes légers	<input type="checkbox"/> Évaluation/traitement requis	

### Système visuel

Ptosis	<input type="checkbox"/> Absente	<input type="checkbox"/> Présente	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Évaluation requise
Cataractes	<input type="checkbox"/> Absent /aphakie		<input type="checkbox"/> Présent	<input type="checkbox"/> Évaluation requise

### Système respiratoire

Pneumonie	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Une ou plus dans les 6 derniers mois		
Insuffisance respiratoire chronique	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Radiographie et test de fonctions respiratoires requis		
Perturbation du sommeil	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Insomnie	<input type="checkbox"/> Apnée du sommeil	<input type="checkbox"/> Oxymétrie/PSG requis
Vaccination	<input type="checkbox"/> Vaccin annuel Influenza		<input type="checkbox"/> Vaccin Pneumovax	<input type="checkbox"/> Annuel
Risques d'anesthésie	<input type="checkbox"/> Information fournie			

### Système cardiovasculaire

Troubles du rythme	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Anomalie ECG asymptomatique	<input type="checkbox"/> Évaluation cardiologie	
Hypotension artérielle	<input type="checkbox"/> Pacemaker	<input type="checkbox"/> Année	<input type="checkbox"/> Pacemaker/défibrillateur	<input type="checkbox"/> Année
	<input type="checkbox"/> Absente	<input type="checkbox"/> Asymptomatique		

### Système musculaire

Myotonie	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Légère, non dérangeante	<input type="checkbox"/> Intervention requise	
Faiblesse musculaire	MIRS grade			
Limitation à la marche	<input type="checkbox"/> Sans risque de chute		<input type="checkbox"/> Évaluation physiothérapie/équipement requis	
Difficultés pour les transferts	<input type="checkbox"/> Sans difficulté	<input type="checkbox"/> Évaluation thérapeutique occasionnelle/Aides techniques requises		
Nécessité d'un fauteuil roulant	<input type="checkbox"/> Non requise			<input type="checkbox"/> Intervention requise

### Système gastro-intestinal

Dysphagie	<input type="checkbox"/> Absente	<input type="checkbox"/> Présente, mais pas besoin d'intervention	<input type="checkbox"/> Intervention requise	
Gastroparésie	<input type="checkbox"/> Absente	<input type="checkbox"/> Léger, occasionnel, N/V	<input type="checkbox"/> Intervention requise	
Cholélithiase	<input type="checkbox"/> Absent/cholécystectomie		<input type="checkbox"/> Évaluation requise	
Douleur abdominale	<input type="checkbox"/> Absente		<input type="checkbox"/> Légère/ douleur occasionnelle	<input type="checkbox"/> Intervention requise
Constipation/diarrhée	<input type="checkbox"/> Absente	<input type="checkbox"/> Légère/ constipation ou diarrhée occasionnelle		<input type="checkbox"/> Intervention requise
Incontinence anale	<input type="checkbox"/> Absente	<input type="checkbox"/> Légère/ incontinence occasionnelle		<input type="checkbox"/> Intervention requise
Malnutrition	<input type="checkbox"/> Absente	<input type="checkbox"/> Légère perte de poids		<input type="checkbox"/> Intervention requise

### Système génito-urinaire et sexuel

Incontinence urinaire	<input type="checkbox"/> Absente	<input type="checkbox"/> Incontinence ≤ une/mois	<input type="checkbox"/> Intervention requise	
Dysfonction érectile	<input type="checkbox"/> Absente/NA	<input type="checkbox"/> Présente mais ne dérange pas	<input type="checkbox"/> Intervention requise	
Infertilité chez l'homme	<input type="checkbox"/> Absente/NA		<input type="checkbox"/> Intervention requise	
Problèmes gynécologiques	<input type="checkbox"/> Absente/NA	<input type="checkbox"/> Légère douleur menstruelle/dysménorrhée		<input type="checkbox"/> Intervention requise

### Système métabolique et endocrinien

Obésité	<input type="checkbox"/> Absente	<input type="checkbox"/> BMI ≥30	<input type="checkbox"/> BMI >45	<input type="checkbox"/> Poids (kg)	<input type="checkbox"/> Taille (cm)
Diabète	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Présent	<input type="checkbox"/> Dernier résultat/ année		
Hypothyroïdie	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Présent	<input type="checkbox"/> Dernier résultat/ année		
Hypogonadisme	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Présent	<input type="checkbox"/> Dernier résultat/ année		
Dyslipidémie	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Présent	<input type="checkbox"/> Dernier résultat/ année		
Dysfonction hépatique chronique	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Présent			

### Génétique

Conseil génétique	<input type="checkbox"/> Information	<input type="checkbox"/> Arbre familial complété	
Planning familial	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Contraception appropriée	<input type="checkbox"/> Counselling génétique requis
Risque pour membres de familles	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Counselling génétique requis	

### Autres systèmes

Utilisation inappropriée de la médication	<input type="checkbox"/> Absente	<input type="checkbox"/> Douteux	<input type="checkbox"/> Supervision requise	
Abus de drogues	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Usagé occasionnel	<input type="checkbox"/> Abus de drogue /ADL	
Tabagisme	<input type="checkbox"/> Non-fumeur	<input type="checkbox"/> ≤ 40 ppts/année	<input type="checkbox"/> > 40 ppts/année	
Soins personnels	<input type="checkbox"/> Sans difficulté		<input type="checkbox"/> Avec difficulté sans assistance	<input type="checkbox"/> Évaluation requise
Douleur	<input type="checkbox"/> Absente	<input type="checkbox"/> Examen et traitement requis		
Enjeux de fin de vie	<input type="checkbox"/> N/A	<input type="checkbox"/> Discussion sur directives préalables faite		
Besoins d'information	<input type="checkbox"/> Informations sur la maladie, la recherche et les groupes de support ont été données			

### Environnement social

Éducation	<input type="checkbox"/> Niveau de scolarité			
Emploi	<input type="checkbox"/> Jamais travaillé	<input type="checkbox"/> Travaille	<input type="checkbox"/> Assistance requise	
Revenu	<input type="checkbox"/> Sans problème		<input type="checkbox"/> Assistance requise	
Maison	<input type="checkbox"/> Sans difficulté		<input type="checkbox"/> Acceptable	<input type="checkbox"/> Intervention requise
Réseau familial et social	<input type="checkbox"/> Environnement normal		<input type="checkbox"/> Acceptable	<input type="checkbox"/> Insatisfait
Soins parental	<input type="checkbox"/> Absent/NA	<input type="checkbox"/> Douteux	<input type="checkbox"/> Évaluation requise	
Conduite automobile	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sans difficulté		<input type="checkbox"/> Évaluation requise
Loisirs	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Insatisfaisant	<input type="checkbox"/> Services appropriés requis	

# CONSEILS PRATIQUES POUR L'ANESTHÉSIE D'UN PATIENT ATTEINT DE DYSTROPHIE MYOTONIQUE

Neal Campbell, M.D.<sup>1</sup>, Barbara Brandom, M.D.<sup>2</sup>, John W. Day, M.D., Ph.D.<sup>3</sup>, Richard Moxley, M.D.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Fellow, anesthésie et pédiatrie, service d'anesthésie, University of Pittsburgh School of Medicine, Children's Hospital of Pittsburgh, UPMC, Pittsburgh, PA

<sup>2</sup>Professor, service d'anesthésie, University of Pittsburgh School of Medicine, Children's Hospital of Pittsburgh, UPMC, Pittsburgh, PA

<sup>3</sup>Professor, service de neurologie et pédiatrie, Stanford University School of Medicine, Stanford Hospitals and Clinics and Lucile Packard Children's Hospital, Stanford, CA

<sup>4</sup>Professor, service de neurologie, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY

---

## AVANT-PROPOS:

L'anesthésie des patients atteints de dystrophie myotonique présente des difficultés. « Les complications ne sont pas proportionnelles à la sévérité des cas, elles touchent souvent des patients atteints d'une forme bénigne. » (15) En fait, de nombreux rapports médicaux décrivent des situations difficiles liées aux complications suivantes: perte des facultés respiratoires causée par les médicaments, aspiration d'aliments, mort subite causée par une défaillance de l'induction cardiaque ou du rythme cardiaque. Vu ces complications, il est donc nécessaire de « considérer une anesthésie locale et de peser la nécessité absolue de l'intervention chirurgicale ». (15)

Les points suivants sur la dystrophie myotonique ont pour but d'aider un anesthésiste vigilant à éviter ces complications et à procéder à l'anesthésie d'un patient atteint de dystrophie myotonique en toute sécurité.

- 1. Généralités:** la myotonie décrit une contraction musculaire (volontaire ou non) avec une période de relâchement anormalement prolongée (3). Elle peut être déclenchée par certains médicaments, le potassium, l'hypothermie, des tremblements, ou des stimuli à cause mécanique ou électrique (2, 3,4). Les patients présentent aussi une faiblesse musculaire marquée due à leur atrophie.
- 2. Médicaments:** les patients atteints de DM sont extrêmement susceptibles aux effets des drogues anesthésiologiques sur le système respiratoire (3). Il est important d'avoir sous la main des appareils permettant de contrôler et maintenir les voies respiratoires pendant une anesthésie et d'être préparé à utiliser un système d'aide à la respiration mécanique après l'opération jusqu'à ce que les critères standard de désintubation soient strictement remplis. De plus la douleur postopératoire doit être contrôlée avec des médicaments AINS, des anesthésiants à effet localisé et de l'acétaminophène. Si des opioïdes sont utilisés (par administration systémique ou neuraxiale), alors le patient doit être mis en soins intensifs et un dispositif d'oxymétrie de pouls

doit être mis en place vu les risques élevés d'aspiration et de difficultés respiratoires.

- 3. Les voies respiratoires:** Une intubation en séquence rapide (ISR) avec compression du cartilage cricoïde, (manœuvre de Sellick) est recommandée. La faiblesse des muscles du pharynx combinée à un fonctionnement gastrique lent prédispose les patients atteints de DM à l'aspiration (3,21). Aussi les effets de la succinylcholine sont imprévisibles chez ces patients: un cas rapporte la rigidité des maxillaires et l'impossibilité de procéder à une intubation après l'administration de succinylcholine (19); des cas de laryngospasme et de cyanose ont été observés dans des cas de DM1 congénitale mais peuvent aussi théoriquement se produire aussi dans des cas de DM (20). Il faut donc autant que possible éviter la succinylcholine.
  - 4. Le système respiratoire:** Les effets de la DM sur le système respiratoire sont graves et fréquents (1,24). L'affaiblissement des muscles respiratoires prédispose les patients aux maladies pulmonaires restrictives accompagnées de dyspnée et d'expectoration inefficace (3). De plus les cas présentent fréquemment une hypoxémie artérielle et une réponse affaiblie à l'hypoxie et l'hypercapnie (3). Chez les patients atteints de DM ces facteurs augmentent les risques de pneumonie et autres complications pulmonaires postopératoires (1). Les difficultés respiratoires contribuent aux troubles du sommeil associés à la maladie et les patients souffrent souvent d'un manque de sommeil aigu avant l'opération chirurgicale ce qui complique encore les soins postopératoires.
  - 5. Le système cardiaque:** Les patients atteints de DM présentent parfois des troubles cardiaques qui peuvent causer une mort subite due à une induction cardiaque affaiblie ou un rythme cardiaque anormal (3,6). Il est essentiel de procéder à un examen cardiaque approfondi – échocardiogramme, électrocardiogramme à 12 dérivation, et évaluation de tout implant cardiaque éventuellement déjà implanté – avant de procéder à l'anesthésie.
  - 6. Système nerveux central:** Les effets multiples de la DM sur le système nerveux central compliquent davantage les soins périopératoires. Les troubles du comportement et cognitifs présents chez le patient et parfois chez d'autres membres de la famille peuvent perturber les préparatifs préopératoires. L'hypersomnie est courante et est parfois un des troubles majeurs causés par la DM; elle se présente sous forme de narcolepsie et peut être associée à des troubles respiratoires, une insuffisance ou apnée du sommeil. Ces troubles peuvent mener à un manque de sommeil prononcé durant la période préopératoire ainsi qu'à des difficultés postopératoires. Les patients atteints de DM sont également particulièrement susceptibles aux effets des sédatifs, des substances anxiolytiques et analgésiques sur les voies respiratoires et leur fonctionnement. Les décès postopératoires surviennent souvent plusieurs jours après l'opération à la suite d'aspiration ou d'une surveillance insuffisante des cas d'hypoxie, quand le patient tombe dans un état encéphalopathique causé par le manque de sommeil ou les médicaments.
-

## SOINS PRÉOPÉRATOIRES:

- 1. Équipe médicale multidisciplinaire:** Les soins aux patients souffrant de DM sont difficiles et prônes aux complications (1, 3, 4, 6, 21). Pour ces raisons, les soins pré et postopératoires doivent être coordonnés une à quatre semaines à l'avance avec tous les membres d'une équipe pluridisciplinaire. Cette équipe comprend idéalement un chirurgien, un anesthésiste, le médecin traitant, un médecin de l'unité de soins intensifs, et si nécessaire, un pneumologue et un cardiologue (voir le paragraphe « consultation » ci-dessous). L'ajout d'un neurologue expert en pathophysiologie et en dystrophie myotonique serait aussi hautement bénéfique.
- 2. Évaluation préopératoire:** en plus d'un examen complet effectué par le médecin traitant, un anesthésiste devrait procéder à un examen pré anesthésique détaillé et complet une à quatre semaines avant l'opération chirurgicale. Cette évaluation pourrait éviter des complications sérieuses et parfois mortelles pour les patients atteints de DM. Leurs réactions anormales et imprévisibles aux substances pharmacologiques couramment utilisées en anesthésie sont décrites dans de nombreux rapports et résumées dans l'avant-propos (2, 3, 5, 7, 8, 11, 18, 19, 20). En fait, un programme anesthésique complet et raisonné est nécessaire bien en avance du jour de l'opération. En cas d'absence d'une telle évaluation, le médecin traitant ou l'anesthésiste pourrait considérer l'annulation de l'opération chirurgicale.

Pendant l'examen préopératoire, l'anesthésiste devrait prêter une attention particulière au système cardio-pulmonaire. Les patients atteints de DM souffrent souvent d'hypoxie, de dyspnée, d'apnée du sommeil nécessitant un appareil CPAP, ou présentent une faiblesse des muscles respiratoires nécessitant un appareil BIPAP. Étant donné les possibilités de complications anesthésiques causées par ces symptômes il est crucial d'établir leur sévérité. Il faut également établir si le patient souffre d'arythmie ou d'autres troubles cardiaques et si un implant cardiaque est implanté. Tout appareil implanté doit être examiné par un cardiologue. Un électro cardiogramme à 12 dérivations de base de référence doit être effectué ainsi qu'une radiographie de la cage thoracique. (Voir le paragraphe « consultations » ci-dessous)

- 3. Consultations:** Les rapports d'examens et évaluations du médecin traitant et de l'anesthésiste détermineront si des examens subséquents par un cardiologue et un pneumologue sont nécessaires; vu les complications graves fréquemment rencontrées un examen des systèmes respiratoire et cardiaque devrait être fait au moins 3 semaines avant l'opération (1,6). En fait, tout patient atteint de DM devrait subir un examen cardiaque préopératoire complet (échographie, électrocardiogramme à 12 dérivations et une radiographie des poumons). Tout implant cardiaque doit être examiné et vérifié par un spécialiste avant l'opération. Des tests des fonctions pulmonaires (y compris dans la position couchée et assise) et de l'oxygénation artérielle seraient aussi bénéfiques et devraient être prescrits par le médecin traitant et l'équipe chirurgicale avant l'opération.
- 4. Médicaments administrés avant l'anesthésie:** Les patients atteints de DM peuvent être extrêmement susceptibles aux effets sur le système respiratoire des médicaments couramment prescrits avant une opération chirurgicale (opioïdes et benzodiazépines). Pour cette raison il est important de s'assurer que les dispositifs sont en place pour surveiller la respiration et procéder



à une intubation d'urgence avant l'administration de l'un de ces médicaments ou de sédatif. Les patients présentant souvent des gastroparésies ce qui les prédispose à des crises de pseudo-occlusion aiguës qui peuvent être aggravées par les opioïdes et compliquer plus encore les fonctions respiratoires.

- 5. Anesthésie locale:** De nombreux rapports supportent l'usage préférentiel de l'anesthésie locale et en particulier des techniques neuraxiales chez les patients atteints de DM (2, 22). Une anesthésie locale peut permettre d'éviter les complications associées avec une anesthésie générale. Cependant, certains rapports notent «un bloc péridural incomplet accompagné de frissonnements capables de simuler des contractures myotoniques » ([citation de 12],13, 14). Après avoir évalué les risques et bénéfices d'une anesthésie locale, les techniques les plus appropriées devront être utilisées.

## **PENDANT L'INTERVENTION CHIRURGICALE:**

### **1. Environnement:**

- a. Hypothermie et frissonnements qui peuvent entraîner une contracture myotonique (2). Il est donc nécessaire de maintenir la salle d'opération à une température ambiante suffisamment élevée pour éviter la chute de la température du patient.
- b. Réchauffez les liquides intraveineux et utilisez des couvertures chauffantes.

### **2. Surveillance:**

- a. Utilisez les instruments standard prescrits par l'*American Society of Anesthesiologists* (ASA) ainsi qu'un thermomètre.
- b. Considérez placer un défibrillateur externe sur le patient. Les patients atteints de DM ont un risque accru d'arythmie et de mort subite (6).
- c. Considérez une ligne artérielle permettant de contrôler et vérifier le taux d'oxygénation du sang et la pression artérielle.
- d. Contrôlez le bloc neuro musculaire avec un stimulateur nerveux mais avec prudence: le stimulus électrique pourrait provoquer une myotonie et être confondu avec une tétanie complète indiquant une réversion du blocage neuromusculaire (2).
- e. Surveillance cardiaque effractive (ETO, cathéter de Swan-Ganz, voie veineuse centrale). Ces dispositifs doivent être réservés aux patients présentant des troubles cardiologiques et pulmonaires graves. Une consultation préopératoire avec un cardiologue pourront guider la décision de les utiliser ou non.

### **3. Intubation:**

Aucune substance pharmacologique n'a été reconnue comme un agent inducteur d'anesthésie préférable pour les opérations chirurgicales non urgentes. Etomidate, thiopental et propofol sont des agents inducteurs d'anesthésie. Cependant il est préférable d'utiliser des agents d'induction à séquence rapide pour minimiser l'usage postopératoire d'un appareil de respiration assistée.

- a. Vérifier une oxygénation préalable adéquate.
- b. Les patients atteints de DM sont sujets aux troubles de la déglutition (dysphagie) et de la motilité

intestinale (21). Pour cette raison, considérez l'administration d'un H2-bloquant (citrates de sodium) et/ou de métoprolol avant l'induction.

- c. Induction à séquence rapide:
  - i. Maintenir la compression du cartilage cricoïde
  - ii. Il est recommandé d'utiliser un agent hypnotique avec une demi-vie d'élimination ( $1/2 \beta$ ) (ex: propofol) vu la susceptibilité des patients atteints de DM à l'apnée. Titrer la solution pour obtenir le meilleur effet – une dose faible sera probablement suffisante.
  - iii. Évitez la succinylcholine. Les réactions des patients atteints de DM à la succinylcholine sont imprévisibles et peuvent provoquer une intubation difficile ou impossible à cause des risques de contractions exagérées, de spasme du muscle masséter (trismus) et de laryngospasme (2, 19, 20). De plus, « à cause de changements musculaires dystrophiques, il est possible que la succinylcholine provoque une réponse hyperkaliémique extrême » (9).
  - iv. Une intubation trachéale sans utilisation de relaxant musculaire peut réussir sur les patients atteints de DM (9). Si un relaxant musculaire est nécessaire, il faut alors utiliser un agent non dépolarisant de durée d'action courte (ex: rocuronium, cisatracurium) (7).
  - v. L'articulation temporomandibulaire a tendance à se disloquer chez les patients atteints de DM. Toute laryngoscopie et manipulation de la mâchoire doivent être pratiquées avec prudence (15).
- d. Voies aériennes problématiques: suivre les directives décrites dans *ASA Difficult Airways Algorithm* (23).

#### 4. Pendant l'anesthésie:

- a. **Agents volatiles:** les patients atteints de DM ne sont pas plus susceptibles de développer une hyperthermie maligne que d'autres. (16,17). Des anesthésiants gazeux sont efficaces pour maintenir les effets de l'anesthésie mais ils peuvent exacerber la cardiomyopathie causée par leur effet dépresseur myocardique. Le desflurane est peut-être l'agent volatil préféré parce qu'il permet un réveil rapide après l'opération. (3).
- b. **Relaxation musculaire:** si possible, évitez les relaxants musculaires et maintenez l'akinésie avec une technique d'anesthésie par inhalation ou intraveineuse; le chirurgien peut injecter les muscles de la région opératoire avec un anesthésiant local. Si une relaxation complète des muscles est nécessaire, utilisez un agent non dépolarisant tout en gardant à l'esprit la susceptibilité particulière des patients atteints de DM à ces agents. Un faible dosage initial sera utilisé et les doses suivantes seront titrées en fonction des indications données par le stimulateur nerveux périphérique (2).
- c. **Agents intraveineux:** les rapports décrivent des procédures anesthésiques intraveineuses sûres et efficaces utilisant le propofol et le remifentanyl (4,5).
- d. **Les solutions intraveineuses:** il est conseillé d'utiliser des solutés de perfusion cristalloïdes sans

potassium. Les patients atteints de DM ont une pompe Sodium Potassium (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>) affaiblie et sont prônes à l'hyperkaliémie (10). Il n'y a pas de contre indication apparente à l'usage des solutés colloïdes.

## 5. La réanimation:

- a. **Les agents d'inversion:** il a été avancé que la néostigmine (prostigmine) provoque la myotonie (18). Il est donc conseillé d'éviter son utilisation et de laisser les effets des agents relaxants se dissiper d'eux mêmes.
- b. **Extubation:** Etant donné les effets multisystémiques de la DM (pathologie cardio pulmonaire, faiblesse périphérique, trouble de la motilité gastrique, faiblesse du pharynx et des voies aériennes, susceptibilité accrue aux médicaments anesthésiques) il est crucial de suivre un protocole d'extubation strict. Ces patients nécessitent parfois un appareil respiratoire jusqu'à ce que tous les critères d'extubation soient réunis. Il est également important de noter l'extrême risque d'apnée après extubation dans les 24 heures qui suivent l'opération chirurgicale, et au delà des 24 heures si des analgésiques opioïdes sont administrés après l'opération. La surveillance attentive et constante des fonctions pulmonaires (SpO<sub>2</sub> et EKG) est nécessaire pendant cette période.
- c. **Suivi:** L'admission dans le service des soins intensifs est une forte possibilité si un appareil respiratoire ou une analgésie opioïde sont nécessaires ou d'autres soins critiques.

## SOINS POST-OPERATOIRES:

Etant donné les complications sévères qui peuvent suivre une opération chirurgicale sur un patient atteint de DM, l'admission au service des soins intensifs doit toujours être considérée. Le strict minimum est la mise en observation postopératoire d'une durée de 24 heures avec l'utilisation d'un oxymètre de pouls et EKG. Plus de précisions sur ces recommandations sont détaillées ci-dessous.

### 1. Contrôle de la douleur

- a. Il est toujours préférable d'opter pour des méthodes d'anesthésie locale, des AINSs et de l'acétaminophène (rectalement ou oralement) pour la gestion de la douleur. Si ces méthodes et médicaments sont contraindiqués, alors des opioïdes peuvent être administrés avec extrême prudence et sous surveillance constante (voir ci-dessous).
- b. La susceptibilité extrême des patients atteints de DM aux effets dépressant des opioïdes (administrés de façon systémique ou neuraxiale) sur les voies respiratoires peut avoir des conséquences fatales pendant la période postopératoire. L'administration d'opioïdes par voie intraveineuse est la plus dangereuse pour les sujets DM; il existe aussi un rapport décrivant un cas de déficience respiratoire à la suite de l'administration d'opioïdes par péri-dural (8). Un autre rapport décrit un cas d'analgésie par administration d'opioïdes par péri-dural sans effet adverse sur les voies respiratoires (11). De toute façon, ces patients doivent être gardés en observation attentive. Le service des soins intensifs est le plus adapté à administrer des opioïdes en dosage

sûr. Enfin, il faut se rappeler que les opioïdes exacerbent la parésie gastro-intestinale, un trouble courant de la DM. Selon sa sévérité, la gastro parésie peut accroître les risques de reflux et d'aspiration.

## **2. Problèmes pulmonaires:**

Une analyse de 219 patients atteints de DM ayant subi une intervention chirurgicale sous anesthésie générale par l'équipe du Dr. Mathieu a trouvé que la plupart des complications post opératoires touchaient le système respiratoire (1). En particulier, les patients qui présentaient des symptômes de la DM et avaient subi une opération de l'abdomen et ceux qui avaient des déficiences musculaires sévères présentaient le plus de risques. Pour cette raison « une surveillance assidue pendant la période post opératoire, la protection des voies respiratoires, des exercices de la cage thoracique par un physiothérapeute et l'utilisation d'un spiromètre incitatif sont de rigueur » (1).

On ne peut trop insister sur l'importance de la surveillance constante des patients pendant la période post opératoire surtout si les fonctions respiratoires sont compromises. Des cas d'apnée sont enclins à se déclarer dans les premières 24 heures suivant l'opération chirurgicale et une aggravation de l'hypersomnie pourrait avoir des conséquences fatales. Le service des soins intensifs est le plus adapté à la détection et le traitement de ces complications possibles.

## **EN RÉSUMÉ:**

1. Un examen préopératoire approfondi et détaillé est impératif. Une équipe médicale pluridisciplinaire doit être réunie.
2. L'anesthésie locale est préférable dans la mesure du possible.
3. Les benzodiazépines et opioïdes doivent être administrés avec prudence.
4. Il est important de veiller à ce que le patient n'ait pas froid.
5. Un défibrillateur peut être nécessaire.
6. Pendant l'induction, les risques d'inhalation et autres complications des voies aériennes sont très élevés. Il faut éviter la succinylcholine.
7. Suivez des paramètres stricts de désintubation. Etant donné les effets de la DM sur le système respiratoire, il faut anticiper l'usage d'un appareil d'assistance à la respiration jusqu'à ce que la désintubation puisse être accomplie sans risque.
8. Il faut prévoir une surveillance SpO2 et par EKG pendant la période postopératoire.
9. La douleur postopératoire doit être gérée à l'aide d'AINSs, de techniques localisées et d'acétaminophène. Les opioïdes doivent être administrés avec prudence.
10. Encouragez le maintien de bronches saines.

## RÉFÉRENCES:

1. Mathieu J, Allard P, et al: **Anesthetic and surgical complications in 219 cases of myotonic dystrophy.** 1997; 49:1646-1650.
2. Azar I: **The Response of Patients with Neuromuscular Disorders to Muscle Relaxants: A Review.** 1984; 61:173-187.
3. Barash PG, et al. **Clinical Anesthesia.** 4<sup>th</sup> edition. pgs. 32-34, 493-494, 1997.
4. Catena V, et al. **Anesthesia and myotonic dystrophy (Steinert's syndrome). The role of intravenous anesthesia with propofol, cis-atracurium, and remifentanyl. A case report.** 2007 Sept; 73(9) 475-9.
5. Bennum M, Goldstein B, et al. **Continuous propofol anaesthesia for patients with myotonic dystrophy.** 2007; 85(3):407-9.
6. Groh WJ, Groh MR, et al. **Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type I.** 2008; 358:2688-97.
7. Diefenbach C, Lynch J, et al. **Vecuronium for muscle relaxation in patients with dystrophica myotonica.** 1993; 76:872-4.
8. Cope DK, Miller JN. **Local and spinal anesthesia for cesarean section in a patient with myotonic dystrophy.** 1986; 65:687-90.
9. Harris MN. **Extradural analgesia and dystrophica myotonica.** 1984; 39:1032-3.
10. Paterson RA, Tousignant M, et al. **Caesarian section for twins in a patient with myotonic dystrophica.** 1985; 32:418-421.
11. Payne B, Ashizawa T. **Practical recommendation for surgery and anesthesia in myotonic dystrophy and Recommendations for surgery and anesthesia (previous version).** Myotonic Dystrophy Foundation. Aug 2006. 7 Jan 2009. <<http://www.myotonic.com/go/mdf/disease-information/medical-resources/anesthesia-guidelines>>
12. Moulds RFW, Denborough MA: **Myopathies and malignant hyperpyrexia (Correspondence)** 1974; 3:520.
13. Britt BA, Kalow W: **Malignant hyperthermia: A statistical review.** 1970; 17: 293-315.
14. Kennedy F, Wolf A. **Experiments with quinine and prostigmine in treatment of myotonia and myasthenia.** 1937; 37:68-74.
15. Thiel RE. **The myotonic response to suxamethonium.** 1967; 39:815-820.
16. Paterson IS. **Generalized myotonia following suxamethonium.** 1962; 34:340-342.

17. Ishizawa Y, et al. **A serious complication due to gastrointestinal malfunction in a patient with myotonic dystrophy.** 1986; 65:1066-1068.
18. Aquilina A, Groves J. **A combined technique utilizing regional anesthesia and target-controlled sedation in a patient with myotonic dystrophy.** 2002; 57:385.
19. American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway.
20. Harper PS. **Myotonic dystrophy.** 2<sup>nd</sup> ed. London: WB Saunders, 1989.

# CONSEILS PRATIQUES POUR L'ERGOTHÉRAPIE D'UN PATIENT ATTEINT DE DYSTROPHIE MYOTONIQUE

**Cynthia Gagnon, erg, Ph.D.**

*Professeur adjoint, École de réadaptation, Faculté de médecine et des sciences de la santé Université de Sherbrooke, Groupe de recherche interdisciplinaire sur les maladies neuromusculaires*

---

## RÔLE DE L'ERGOTHERAPIE

L'ergothérapie est une profession médicale dont le rôle est de maximiser la santé et le bien-être des patients en évaluant et améliorant leur activité. L'activité est tout ce qu'une personne fait pendant le cours d'une journée (CAOP Position Statement on Everyday Occupation and Health, 2003) et peut inclure la participation sociale. Le rôle principal de l'ergothérapie est de permettre au patient de prendre part à des activités qui donnent sens à leur vie (1). L'ergothérapeute a les connaissances nécessaires au traitement de patients d'âge et de compétences variés expérimentant des obstacles à la participation sociale. Ces obstacles peuvent être causés soit par l'altération d'une fonction (fonction intellectuelle, activité, émotivité) due à la maladie ou l'handicap, soit à cause de barrières sociales, institutionnelles, ou présentes dans l'environnement physique du patient (adapté de World Federation of Occupational Therapists, 2004).

## DYSTROPHIE MYOTONIQUE DE TYPE 1: POINTS CLINIQUES SUSCEPTIBLES D'INTERVENTIONS ERGOTHÉRAPEUTIQUES

La DM1 est une maladie multisystémique et cette section donne un bref aperçu des affections cliniques liées aux interventions ergothérapeutiques. Une présentation médicale et interdisciplinaire plus détaillée peut être obtenue ailleurs (2). Ce guide visera à définir la pratique ergothérapeutique auprès des personnes atteintes de dystrophie myotonique de type 1 avec le phénotype adulte, bien que ces recommandations générales pourraient aussi être appliquées à d'autres phénotypes.

---

### Activités quotidiennes

---

Catégorie	Participation Sociale
-----------	-----------------------

---

Préparation des repas: 27.5% rapportent avoir besoin d'aide ou en être incapables <sup>3</sup>.

<b>Nutrition</b>	Prise des repas: certains patients peuvent présenter de la dysphagie. Sur 40 patients, 45% rapportaient des symptômes de dysphagie. <sup>4</sup> Lors d'une étude radiologique, 20% ont présenté des aspirations (3/15) avec ou sans symptômes de dysphagie <sup>5</sup> . La nature des difficultés de déglutition est complexe et les examens ont révélé des anomalies aussi bien dans les muscles lisses que dans des muscles striés <sup>5</sup> .
------------------	--

**Hygiène  
Personnelle**

Toilette personnelle: 17% - 42% des personnes atteintes de DM1 ont des problèmes (difficultés, nécessitent de l'assistance ou utilisation d'aides techniques) .

Utilisation des toilettes: 22% ont des problèmes (difficultés, ou des aides techniques).

Habillage: 15% ont des problèmes (difficultés, nécessitent de l'assistance ou des aides techniques).

La mobilité figure parmi les activités quotidiennes les plus affectées.

Fauteuil roulant: une étude rapporte que sur 51 patients, 6% utilisent une chaise roulante.

15.5% d'une cohorte (n=200) utilisent un fauteuil roulant.

**Déplacement**

Conduite automobile: Plus de 50% conduisent encore un véhicule automobile. Il faut surveiller les symptômes qui pourraient influencer la conduite tels que la myotonie, la somnolence diurne excessive, l'atteinte des fonctions cognitives supérieures et la faiblesse de la préhension de la main.

La faiblesse des membres inférieurs, le niveau d'éducation, l'accès à la technologie, le soutien et l'attitude des proches et des amis, la disponibilité de services sociaux, la fatigue et le genre du patient peuvent être des facteurs prédictifs des problèmes liés aux déplacements.

L'impact négatif de la dystrophie musculaire sur la vie sociale, les facultés intellectuelles et l'esprit d'initiative ont été décrits par Thormasen dès 1948. <sup>9</sup> Caughey et Myriantopoulos ont introduit le terme "foyer myotonique" parce qu'il "était possible d'identifier une résidence par son aspect négligé, les réparations nécessaires évidentes, le jardin abandonné aux mauvaises herbes qui contrastaient avec les maisons pimpantes avoisinantes."

**Habitation**

Travaux ménagers (gros travaux): 68% ont des problèmes (difficultés, aide nécessaire ou utilisation d'aides techniques.) Natterlund rapporte que 32.6% des patients affectés ne font pas de tâches ménagères et 25.8% ont des difficultés.

Entretien ménager courant: 50% ont des problèmes (difficultés, aide nécessaire ou utilisation d'aides techniques.)

La faiblesse des membres inférieurs, la fatigue, le soutien et l'attitude des proches et des amis, le niveau d'éducation et les ressources financières peuvent être des facteurs prédictifs des problèmes liés à l'habitation.

## LES RÔLES SOCIAUX

---

**Catégorie**

Participation Sociale

---

**La vie sociale**

Accès aux services publics et aux établissements commerciaux: 24.7% ont des problèmes (difficultés, aide nécessaire ou utilisation d'aides techniques.)<sup>3</sup>

**Le travail**

Des études ont montré que 31% des patients atteints de DM1 travaillent et 52% à 66% ont eu un emploi à un moment ou un autre. En 2007 une réévaluation de la population de Saguenay-Lac-Saint-Jean a montré que 20% ont un emploi, 66% ont travaillé et 14% n'ont jamais travaillé. 44.5% de cette population rapportaient que leur capacité à travailler était sévèrement réduite et leur causait un intense mécontentement. De nombreux symptômes de la DM tels la dégradation musculaire, la somnolence diurne excessive, l'apathie, associés au manque d'éducation, au problèmes d'accès, d'équipement et de transport réduisent les possibilités d'emploi ainsi que les loisirs.

L'accès à la technologie, la faiblesse des membres inférieurs, la fatigue et la douleur peuvent être des facteurs prédictifs de la participation à une activité rémunérée ou non.



Les loisirs (sports, bricolage, travaux manuels, activités de plein air ou tourisme) sont sévèrement réduits dans 22% à 26% des cas et 24% des patients atteints de DM1 rapportent un extrême mécontentement. Une autre étude rapporte que la participation réduite aux activités de loisirs est de 63%.

### **Les loisirs**

Les patients identifient les obstacles suivants à leur participation: limitations physiques (29%); difficultés financières (28%); fatigue (25%); éloignement (18%); activités inadaptées à leur état physique (14%); besoin d'assistance (13%); manque de moyen de transport (11%).

L'accès à la technologie, la faiblesse des membres inférieurs, la fatigue et la douleur peuvent être des critères de prédictions (R<sup>2</sup> 42%) de la participation à des activités de loisirs.

## **CADRE CONCEPTUEL DE LA RÉADAPTATION**

Les professionnels de la réadaptation sont de plus en plus conscients de l'importance d'évaluer non seulement les déficiences mentales et physiques mais aussi les obstacles à la participation qui sont fréquemment associés aux maladies neuromusculaires et plus particulièrement à la DM1. En revanche, le modèle conceptuel tel que le Processus de Production du Handicap (PPH) lie la participation sociale à la réalisation des différentes habitudes de vie d'une personne dans son environnement. Une habitude de vie est "une activité courante ou un rôle social valorisé par la personne ou son contexte socioculturel selon ses caractéristiques (âge, sexe, identité socioculturelle, etc.). Elle assure la survie et l'épanouissement d'une personne dans la société tout au long de son existence" <sup>17</sup>. Cette définition est plus proche d'un modèle de participation basé sur la perception individuelle, un facteur dont l'importance a été reconnue, en particulier dans les cas de maladie chronique où la réadaptation doit constamment prendre en considération et réviser les buts et désirs individuels des patients <sup>18</sup>. Les différents phénotypes de la DM1 doivent également être pris en considération dans l'évaluation de la participation sociale du patient. Les patients affectés par les phénotypes dits « adulte » et « léger » présentent des symptômes distincts et nécessitent une réadaptation et un suivi social différents. Le lien entre la satisfaction et la participation sociale est de plus en plus documenté comme étant plus associé à l'appréciation subjective de la qualité de vie plutôt qu'à des études quantitatives de la réalisation des habitudes de vie <sup>19</sup>. La perception subjective des individus de la qualité de leur participation sociale est une approche prometteuse tant pour mesurer la qualité de vie que pour organiser les services de soins et d'aide sociale. Adapter et diriger les interventions vers les aspects les plus problématiques pourraient améliorer la qualité de vie plus efficacement que l'approche de réadaptation traditionnelle qui cible surtout les activités de la vie courante qui ne comptent que pour une petite proportion de la qualité de la vie chez les sujets atteints de maladies neuromusculaires <sup>11</sup>.

## **CRITÈRES D'ÉVALUATION**

L'ergothérapeute évalue la participation sociale du patient, les facteurs personnels de participation et les facteurs environnementaux <sup>21</sup>. L'évaluation doit déterminer les aspects les plus problématiques pour le patient <sup>21</sup>.

A) Évaluation de la participation sociale.

Plusieurs outils sont disponibles pour effectuer l'évaluation de la participation sociale. Certains ont été

récemment conçus pour effectuer l'évaluation du point de vue du patient tel Impact on Participation and Autonomy Questionnaire (IPA)<sup>22</sup>, Late Life Function and Disability Instrument (Late Life FDI) et Assessment of Life Habits (LIFE-H)<sup>24</sup>. Le LIFE-H a des qualités métrologiques documentées auprès des personnes atteintes de DM1. La Mesure des Habitudes de Vie (Canada) est souvent utilisé. Le LIFE-H documente comment les patients effectuent leurs activités de la vie quotidiennes et remplissent leurs rôles sociaux. C'est un outil qui prend en compte la perception subjective des patients quant aux obstacles interférant avec la réalisation d'une habitude de vie particulière telle que la préparation des repas ou une activité bénévole<sup>25</sup>. Bien que fondé sur un modèle conceptuel différent le LIFE-H est un des outils qui capture le plus grand nombre des critères de mesure définis par ICF<sup>27</sup>. Le LIFE-H démontre une très bonne fidélité intra et inter évaluateurs chez les patients atteints de DM1<sup>28</sup>.

## B) Évaluation des critères de performance (facteurs personnels)

La DM1 étant une maladie chronique à progression variable, l'évaluation des critères de performance devra être considérée d'un point de vue pratique et liée directement aux priorités du patient.

### **Évaluation des symptômes sensoriels et neuromusculaires**

La perte de force musculaire est caractéristique des maladies neuromusculaires. Cependant dans le cas de la DM1, d'autres symptômes précèdent souvent l'affaiblissement musculaire. Dans la DM1, la faiblesse musculaire progresse des muscles distaux vers les muscles proximaux. Les premiers symptômes se présentent au niveau des muscles faciaux, de la ptose, et de la mâchoire par une atrophie des muscles temporaux et sternomastoïdiens. Les muscles les plus touchés sont les longs fléchisseurs et extenseurs ainsi que les muscles intrinsèques de la main, les extenseurs du poignet et les dorsifléchisseurs du pied<sup>29</sup>. La faiblesse musculaire est souvent accompagnée de myotonie. (36-75%)<sup>29,30</sup>. Les aptitudes aux membres supérieurs seront affectées en proportion avec l'affaiblissement musculaire mais aucun traitement ne s'est montré particulièrement efficace. L'endurance, la coordination, le contrôle postural et la dextérité sont affectées mais là encore aucun traitement ne s'est montré efficace. Les réflexes ne sont pas affectés. Des tests sensoriels sont rarement nécessaires, la DM1 n'étant pas associée à des pertes sensorielles mise à part une sensibilité au froid sur laquelle le patient peut être conseillé<sup>29</sup>. Une évaluation des tissus non musculaires est rarement nécessaire.

### **Évaluation de la perception et de la cognition**

L'évaluation de la perception et la cognition est habituellement conduite par un neuropsychologue. L'ergothérapeute peut apporter son assistance en évaluant les effets des pertes cognitives ou perceptives sur la participation aux activités quotidiennes et aux rôles sociaux<sup>21</sup>. Dans les cas de DM1, une vigilance particulière doit être portée à toute fatigue, hypersomnolence, apathie et atteinte des fonctions exécutives.

### **Évaluation des aptitudes psychologiques et émotionnelles.**

L'évaluation des aptitudes psychologiques inclut le fonctionnement au sein de la société et les émotions du patients<sup>21</sup>. Il est nécessaire de procéder aux plus d'observations possibles afin d'aider le patient à maximaliser ses aptitudes. Cela regroupe les aptitudes psychologiques (valeurs, intérêts, et l'amour propre), les aptitudes sociales (rôles sociaux, conduite, relations, et expression personnelle) et la gestion personnelle (stratégies de gestion de la maladie, de l'emploi du temps, et contrôle personnel). Il est nécessaire de réunir le plus d'information autour de ces aspects de la maladie de façon à pouvoir interpréter correctement tous

signes de symptômes liés à la DM1 tels que l'anxiété, les traits de personnalité de type évitant, troubles affectifs et la faible proactivité.

### C) Évaluation du contexte de performance (l'environnement)

La DM1 étant une maladie progressive le rôle des facteurs environnementaux et le recours aux services d'aide sociale (visites et soins à domiciles, préparation des repas, aides ménagères, gestion et aide financière, etc.) ne doit pas être sous-estimés car ce sont probablement les mesures les plus efficaces à alléger et réduire les conséquences et obstacles imposés par la maladie<sup>3</sup>. En général comparés au reste de la population [du Canada] les patients atteints de DM1 ont un faible niveau d'éducation, un taux de chômage élevé, des revenus bas et une dépendance élevée des services sociaux confirmant leur désavantage socio-économique. Une étude de la population de Saguenay-Lac-Saint-Jean a montré que la présence de la DM1 est six fois plus prévalente dans les quartiers pauvres que dans ceux plus aisés.<sup>32</sup> Un tel modèle de ségrégation résidentielle impose un double fardeau sur les populations affectées: elles doivent non seulement faire face aux privations imposées par leur pauvreté personnelle mais aussi faire face aux conséquences sociales associées avec un quartier où la majorité des résidents sont pauvres<sup>33</sup>. Un tel phénomène peut contribuer à la perpétuation de la pauvreté des patients atteints de DM1 et à leur exclusion et isolation sociales<sup>33</sup>. Les résidents de ces quartiers extrêmement pauvres rapportent souvent le manque de soutien social y compris l'absence d'un conjoint ou d'amis proches. Aussi les individus recevant moins de soutien social et émotionnel sont plus susceptibles au sentiment de malaise, à la dépression et à ressentir plus cruellement les effets des maladies chroniques<sup>34</sup>. La perception de manquer de soutien et de rejet par les proches et les amis était un facteur défavorable à la participation aux activités sociales telles que travail ou loisirs et à la mobilité. La perception d'obstacles liés à l'accès et l'usage de la technologie et des services sociaux est aussi un critère de participation sociale<sup>8</sup>.

## **CADRE DE L'INTERVENTION ERGOTHÉRAPEUTIQUE**

Les recommandations suivantes sont fondées sur la pratique clinique car il existe peu de documentation pour orienter les interventions ergothérapeutiques. Un examen récent de l'ensemble des publications des résultats de diverses études qualitatives<sup>1</sup> recommande une approche centrée sur le patient incluant les aspects suivants: éducation du patient sur la maladie afin de maximiser sa compréhension de la nécessité de stratégies d'adaptation (Jönsson et al. 1999; Nätterlund & Ahlström, 1999; Young, 1999); évaluation de la perception du patient de ses habitudes et conditions de vie, valeurs personnelles, buts, et difficultés (Jönsson et al., 1999); information du patient sur les stratégies d'adaptation disponibles; identification des stratégies adaptatives adoptées par le patient qui peuvent être utilisées pour encourager le patient à améliorer ses performances d'activité (Jönsson et al., 1999). Les interventions ergothérapeutiques devraient comprendre toutes ou une sélection des recommandations suivantes: sessions d'apprentissage des fonctions de la vie courante et des aptitudes (dextérité), conseils et instructions sur l'utilisation d'appareils d'assistance, fourniture d'attelles et d'orthèses, conseils sur des stratégies visant à l'économie de mouvement, éducation générale du patient, de la famille et du personnel de soin.

### A) Traitement visant l'exécution des activités de vie

Le but de l'ergothérapie est d'aider les patients à apprendre ou réapprendre comment fonctionner le plus indépendamment possible<sup>13</sup>. Les stratégies de traitement cibleront principalement la compensation et l'éducation. Pour la stratégie de compensation trois options peuvent être considérées avec la participation

du patient: 1) modification de la tâche à accomplir; 2) prescription de matériel d'assistance; 3) adaptation de l'environnement <sup>21</sup>. L'éducation peut être rendue plus difficile par l'impact de la maladie sur les fonctions cognitives. L'étude sur une cohorte importante a montré que le taux de dissatisfaction le plus élevé est lié au travail, aux loisirs et aux sports (40-25% sont très insatisfaits).

Les soins personnels: Des difficultés courantes sont directement liées à l'affaiblissement des membres supérieurs (soulever une tasse, lavage des cheveux, s'essuyer après l'usage des toilettes, boutonnage) ou inférieurs (atteindre la salle de bain, se tenir sous la douche) ou les deux (enfiler un pantalon, entrer ou sortir de la baignoire). Des complications multi-systémiques telles que la diarrhée, l'incontinence et la dysphagie peuvent empirer ces difficultés et doivent donc être considérées pour améliorer l'exécution des soins personnels. Ces problèmes sont souvent résolus un par un à l'aide de techniques adaptatives, d'équipement spécialisé ou du recours à des services d'aide sociales <sup>35</sup>.

La mobilité: Certains patients montrent une faiblesse importante des extenseurs des genoux, font de nombreuses chutes et deviennent rapidement confinés à un fauteuil roulant (FR). Les patients qui ont besoin d'un FR présentent souvent une faiblesse modérée à grave des muscles proximaux et du tronc. À cet effet, il est important de porter attention à la stabilité, à la posture assise et à la capacité de réaliser les transferts dans et hors du fauteuil roulant <sup>35</sup>. Plus rarement le patient peut éventuellement avoir besoin d'un fauteuil roulant motorisé ou d'un quadriporteur.

L'emploi: Aucun traitement spécifique n'a été développé.

Les loisirs: Aucun traitement spécifique n'a été développé.

## B) Traitement visant les symptômes

La force musculaire: seul un programme d'entraînement axé sur l'endurance des muscles de la main a été essayé au cours d'une étude limitée à cinq sujets. Une analyse (Cochrane Collaboration) des études sur la pratique d'exercices physiques sur les patients atteints de DM1 n'a pas démontré de bénéfices, mais a souligné l'absence d'effets néfastes si pratiqués à intensité modérée <sup>37</sup>.

Myotonie: D'après un rapport récent de Cochrane Collaboration, en raison de la faible qualité des études disponibles. Il est impossible de se prononcer sur la sécurité et l'efficacité des traitements de la myotonie par les médicaments <sup>38</sup>.

Dysphagie: Une revue Cochrane conclut qu'aucune étude n'a adéquatement évalué les traitements de gestion de la dysphagie pour les maladies neuromusculaires.<sup>39</sup> Ils rapportent que les principales options de traitement sont la plupart du temps basées sur la population ayant subi un accident vasculaire cérébral et incluent l'ajustement de la diète et l'adoption de techniques sécuritaires de déglutition, l'intervention chirurgicale et l'alimentation entérale. Il n'y a pas de traitement efficace de la dysphagie pour les patients atteints de DM1 probablement à cause des nombreux facteurs sous jacents. Les stratégies de prévention incluent: 1) une adhérence stricte aux précautions anti reflux; 2) l'éducation des membres de la famille et des amis sur l'exécution de la manœuvre de Heimlich; 3) la prescription d'un régime diététique à la consistance la plus adaptée et propre à apporter le maximum de valeur nutritive 4) les stratégies facilitant le dégagement du pharynx telles que mastiquer jusqu'à préparation homogène du bol alimentaire, répéter les déglutitions, alterner les consistances solides et liquides (éviter les risques possibles d'aspiration); 5) Les stratégies de protection des voies aériennes lorsque le risque d'aspiration est élevé.

### C) Intervention ciblant l'environnement

Il a été souligné fréquemment combien l'éducation et l'apport d'information permet d'augmenter le soutien au patient, mais aussi à la famille et les aider à gérer la DM1<sup>42</sup>. Des manifestations d'aides et de soutien, qu'elles soient d'ordre pratique, émotionnel, ou informatif pourrait promouvoir des habitudes de vie saine et doivent être encouragée<sup>14</sup>. Au sein de la communauté, la construction de bâtiments facilitant les interactions sociales peut réduire l'isolement des patients. Joindre une association favorise la promotion du bien-être des patients<sup>43</sup>.

## **ÉFFICACITÉ DE L'INTERVENTION ERGOTHÉRAPEUTIQUE**

Cup & al, (2008)<sup>1</sup> a publié un rapport détaillé de la documentation sur l'efficacité de l'ergothérapie pour les patients atteints de DM1. Sur 3534 textes initiaux la majorité des études (3528) ne correspondaient pas aux critères préétablis, Six articles complets furent retenus et seul un d'entre eux traitait de la DM1<sup>1</sup>. L'objet de l'étude était d'évaluer un programme de rééducation de la main à l'aide de plasticine sur un groupe de cinq patients. L'étude démontra une amélioration de la satisfaction des patients quant à leur performance ainsi que des résultats obtenus sur l'échelle Canadian Occupational Performance Measure<sup>36</sup>, une augmentation de la force musculaire et une amélioration du contrôle moteur mais non de la force de préhension et de la fonction d'agripper. Cette étude présente quelque indication de l'efficacité d'un traitement ergothérapeutique de la main avec 3 des 5 tests des muscles du poignet et de la main. La durée du traitement était de 12 semaines avec 3 sessions de 45 minutes par semaine comprenant des exercices d'assouplissement et de travail avec la plasticine.

## **ÉVALUATION DE LA NÉCESSITÉ DE PRESCRIRE UN TRAITEMENT ERGOTHÉRAPEUTIQUE**

Il existe un examen destiné à identifier les patients qui pourrait bénéficier d'un traitement ergothérapeutique: Perceived Limitations in Activities and Needs Questionnaire (PLAN-Q)<sup>44,45</sup>. PLAN-Q est un questionnaire basé sur l'opinion du patient mais les résultats n'étaient pas fiables d'une session à l'autre. Les besoins des patients changeaient après deux semaines.

## BIBLIOGRAPHIE:

1. Cup EHC, Sturkenboom IHW, Pieterse AJ, et al. **The evidence for occupational therapy for adults with neuromuscular diseases: a systematic review.** *OTJR: Occupation, Participation & Health* 2008;28:12-8.
2. Gagnon C, Noreau L, Moxley RT, et al. **Towards an integrative approach to the management of myotonic dystrophy type 1.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:800-6.
3. Gagnon C, Mathieu J, Noreau L. **Life habits in myotonic dystrophy type 1.** *J Rehabil Med* 2007;39:560-6.
4. Ronnblom A, Forsberg H, Danielsson A. **Gastrointestinal symptoms in myotonic dystrophy.** *Scand J Gastroenterol* 1996;31:654-7.
5. Marcon M, Briani C, Ermani M, et al. **Positive correlation of CTG expansion and pharyngoesophageal alterations in myotonic dystrophy patients.** *Ital J Neurol Sci* 1998;19:75-80.
6. Natterlund B, Ahlstrom G. **Problem-focused coping and satisfaction with activities of daily living in individuals with muscular dystrophy and postpolio syndrome.** *Scand J Caring Sci* 1999;13:26-32.
7. Nitz JC, Burns YR, Jackson RV. **Sit-to-stand and walking ability in patients with neuromuscular conditions.** *Physiotherapy* 1997;83:223-7.
8. Gagnon C, Mathieu J, Jean S, et al. **Predictors of disrupted social participation in myotonic dystrophy type 1.** *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:1246-55.
9. Thomasen E. **Myotonia:** Aarhus: Universitetsforlaget; 1948.
10. Caughey JE, Myriantopoulos NC. **Dystrophia Myotonica and Related Disorders:** Springfield. Ill: Charles C Thomas; 1963.
11. Natterlund B, Ahlstrom G. **Activities of daily living and quality of life in persons with muscular dystrophy.** *J Rehabil Med* 2001;33:206-11.
12. Andries F, Wevers CWJ, Wintzen AR, et al. **Vocational perspectives and neuromuscular disorders.** *International Journal of Rehabilitation Research* 1997;20:255-73.
13. Perron M, Veillette S, Mathieu J. **La dystrophie myotonique: I. Caractéristiques socio-économiques et résidentielles des malades.** *Can J Neurol Sci* 1989;16:109-13.
14. Laberge L, Veillette S, Mathieu J, Auclair J, Perron M. **The correlation of CTG repeat length with material and social deprivation in myotonic dystrophy.** *Clin Genet* 2007;71:59-66.
15. WHO. **International Classification of Functioning, Disability and Health:** ICF. Geneva: WHO; 2001.
16. Cardol M, Brandsma JW, de Groot IJ, van den Bos GA, de Haan RJ, de Jong BA. **Handicap questionnaires: what do they assess?** *Disabil Rehabil* 1999;21:97-105.

17. Fougeyrollas P, Cloutier R, Bergeron H, Côté J, St-Michel G. **The Quebec classification: Disability Creation Process. Lac-St-Charles, Quebec:** International Network on the Disability Creation Process; 1999.
18. Sivaraman Nair KP. **Life goals: the concept and its relevance to rehabilitation.** *Clin Rehabil* 2003;17:192-202.
19. Levasseur M, Desrosiers J, Noreau L. **Is social participation associated with quality of life of older adults with physical disabilities?** *Disabil Rehabil* 2004;26:1206-13.
20. Johnston M, Nissim EN, Wood K, Hwang K, Tulsy D. **Objective and subjective handicap following spinal cord injury: interrelationships and predictors.** *J Spinal Cord Med* 2002;25:11-22.
21. Neistadt ME, Crepeau Blesedell E. **Occupational Therapy.** 9th ed. Philadelphie: Lippincott; 1998.
22. Cardol M, de Haan RJ, de Jong BA, van den Bos GA, de Groot IJ. **Psychometric properties of the Impact on Participation and Autonomy Questionnaire The development of a handicap assessment questionnaire: the Impact on Participation and Autonomy (IPA).** *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:210-6.
23. Jette AM, Haley SM, Coster WJ, et al. **Late life function and disability instrument: I. Development and evaluation of the disability component.** *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57:M209-16.
24. Fougeyrollas P, Noreau L. **Life Habits Measure - General Short Form LIFE-H 3.1).** Lac St-Charles, Québec, Canada: INDCP; 2003.
25. Noreau L, Fougeyrollas P, Vincent C. **The LIFE-H: Assessment of the quality of social participation.** *Technology and Disability* 2002;14:113-8.
26. Dijkers MP, Whiteneck G, El-Jaroudi R. **Measures of social outcomes in disability research.** *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:S63-80.
27. Fougeyrollas P, Noreau L, Bergeron H, Cloutier R, Dion SA, St-Michel G. **Social consequences of long term impairments and disabilities: conceptual approach and assessment of handicap.** *Int J Rehabil Res* 1998;21:127-41.
28. Gagnon C, Mathieu J, Noreau L. **Measurement of participation in myotonic dystrophy: reliability of the LIFE-H.** *Neuromuscul Disord* 2006;16:262-8.
29. Harper P. **Myotonic dystrophy.** 3rd ed. London: WB Saunders; 2001.
30. Mathieu J, De Braekeleer M, Prévost C, Boily C. **Myotonic dystrophy: clinical assessment of muscular disability in an isolated population with presumed homogeneous mutation.** *Neurology* 1992;42:203-8.
31. Meola G, Sansone V, Perani D, et al. **Executive dysfunction and avoidant personality trait in myotonic dystrophy type 1 (DM-1) and in proximal myotonic myopathy (PROMM/DM-2).** *Neuromuscul Disord* 2003;13:813-21.

32. Veillette S, Perron M, Mathieu J, Prévost C, Hébert G. **Socio-cultural factors influencing the spread of myotonic dystrophy in the Saguenay-Lac-Saint-Jean region of the province of Quebec (Canada).** In: Genetics, Demography and Health, Minority Populations. London: The Macmillan Press Ltd; 1992:83-101.
33. Wilson WJ. **The truly disadvantaged.** Chicago: University of Chicago Press; 1987.
34. Wilkinson R, Marmot M. **Social determinants of health: the solid facts.** Geneva: World Health Organization; 1998.
35. Phillips MF, Mathieu J. **Physical disability in myotonic dystrophy.** In: Harper P, van Engelen B, Eymard B, Wilcox DE, eds. Myotonic Dystrophy: Present Management, Future Therapy. New York: Oxford University Press; 2004.
36. Aldehag AS, Jonsson H, Ansved T. **Effects of a hand training programme in five patients with myotonic dystrophy type 1.** *Occup Ther Int* 2005;12:14-27.
37. van der Kooi EL, Lindeman E, Riphagen I. **Strength training and aerobic exercise training for muscle disease.** *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003907.
38. Trip J, Drost G, van Engelen BGM, Faber CG. **Drug treatment for myotonia.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006.
39. Hill M, Hughes T, Milford C. **Treatment for swallowing difficulties (dysphagia) in chronic muscle disease.** *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD004303.
40. van Engelen BGM, Brunner HG. **Gastrointestinal dysfunction in myotonic dystrophy.** In: **Myotonic Dystrophy: Present Management, Future Therapy.** New York: Oxford University Press; 2004.
41. Leonard RJ, Kendall KA, Johnson R, McKenzie S. **Swallowing in myotonic muscular dystrophy: a videofluoroscopic study.** *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:979-85.
42. Sigford BJ, Lanham RA, Jr. **Cognitive, psychosocial, and educational issues in neuromuscular disease.** *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America* 1998;9:249-70.
43. van Haastregt JC, de Witte LP, Terpstra SJ, Diederiks JP, van der Horst FG, de Geus CA. **Membership of a patients' association and well-being. A study into the relationship between membership of a patients' association, fellow-patient contact, information received, and psychosocial well-being of people with a neuromuscular disease.** *Patient Educ Couns* 1994;24:135-48.
44. Pieterse AJ, Cup EH, Knuijt S, et al. **Development of a tool to guide referral of patients with neuromuscular disorders to allied health services. Part one.** *Disabil Rehabil* 2008;30:855-62.
45. Pieterse AJ, Cup EH, Knuijt S, et al. **Development of a tool to guide referral of patients with neuromuscular disorders to allied health services. Part two.** *Disabil Rehabil* 2008;30:863-70.



# RÔLE DE LA MÉDECINE PHYSIQUE ET DE RÉADAPTATION DANS L'ÉVALUATION ET LA GESTION DES SYMPTÔMES DES PATIENTS ATTEINTS DE DYSTROPHIE MYOTONIQUE

Shree Pandya, PT, DPT, MS, Katy Eichinger, PT, DPT, NCS

Department of Neurology, School of Medicine and Dentistry, University of Rochester, Rochester, NY

---

[Aux Etats-Unis] les physiothérapeutes sont des professionnels ayant reçu un diplôme spécialisé. Ils sont parfois aussi spécialisés en pédiatrie, gériatrie, neurologie, cardiologie, pneumologie, ou orthopédie. Les physiothérapeutes travaillent au sein de nombreuses institutions, hôpitaux, centres de convalescence, en cabinets, visites à domicile ou dans les écoles. (1) [En France les spécialistes de la médecine physique et de réadaptation (MPR) sont des médecins qui ont reçu un diplôme d'une école de médecine et supervisent le travail d'une équipe de professionnels spécialisés: kinésithérapeutes, orthopédistes, orthophonistes, ergothérapeutes, etc.] La plupart des patients atteints de dystrophie myotonique (DM) auront leur première consultation dans le centre hospitalier où ils sont soignés. Le physiothérapeute tient un rôle de consultant et offre évaluation, informations, instructions et recommandations basées sur les besoins individuels du patient. Il coordonne aussi le travail de thérapeutes basés dans les écoles ou en dehors du centre hospitalier qui fourniront les soins. Le physiothérapeute adressera les problèmes relatifs à l'activité physique, la douleur, la fatigue, les équipements orthopédiques (attelles) et d'assistance. Le but de la physiothérapie est de maximaliser les fonctions physiques, réduire et éviter les complications secondaires et améliorer au maximum la qualité de vie des patients atteints de DM.

La dystrophie myotonique est la forme la plus courante de dystrophie musculaire chez l'adulte. C'est une maladie autosomique dominante, ce qui signifie qu'une personne porteuse du gène a une chance sur deux de le passer à ses enfants. Cette maladie multi systémique affecte les différents systèmes du corps: musculaire, respiratoire, cardiaque, nerveux et endocrinien. Deux formes de DM sont reconnues: DM1 causée par une mutation sur le chromosome 19 et DM2 causée par une mutation sur le chromosome 3 (2). La DM1 a été décrite dès le début du 20e siècle et est la mieux étudiée; la DM2 n'ayant été reconnue que dans les dix dernières années, beaucoup reste à découvrir sur ce type (3). Bien que la DM1 et DM2 aient beaucoup de caractéristiques en commun les différences sont importantes. Les sujets atteints de DM1 présenteront des symptômes à des âges différents: dès la naissance (DM congénitale), au cours de l'enfance (DM pédiatrique), à l'âge adulte ou plus tard; on trouvera donc des informations sur quatre phénotypes différents. La DM2 ne présente pas de cas congénitaux et dans la plupart des cas les symptômes apparaissent à l'âge adulte. Faiblesse et atrophie des muscles sont les caractéristiques dominantes de la DM1 alors que la douleur musculaire et la myotonie sont plus fréquents dans les cas de DM2. Les sujets atteints de DM1 présentent une faiblesse des muscles distaux et de la face, alors que la DM2 affectera surtout les muscles proximaux. Ce sont ces troubles musculaires – affaiblissement, atrophie et mal fonctionnement – qui amènent les patients à consulter un thérapeute. Cependant, la DM est une maladie multi systémique et il est donc essentiel de comprendre et évaluer tous les troubles affectant le patient ainsi que de traiter les troubles musculaires dans le contexte de son état général (2, 3, 4). Les formes congénitales et pédiatriques ont des caractéristiques

particulières et nous avons choisi de traiter de leurs thérapeutiques spécifiques à la fin de cette section.

## ÉVALUATION DE THÉRAPEUTIQUE PHYSIQUE

Au cours d'un examen préliminaire, le thérapeute dressera la liste des symptômes et des troubles, leur évolution depuis leur première apparition, les facteurs et circonstances qui les améliorent ou les aggravent et comment ils affectent le fonctionnement et l'activité quotidienne du patient. Il est essentiel de réunir des informations complètes sur la situation professionnelle et familiale, le style de vie, les activités et les loisirs du patient.

Comme nous l'avons déjà dit, la dystrophie myotonique est une maladie multi systémique. Il est donc important que le thérapeute procède à une évaluation telle qu'elle est décrite dans « Guide to Physical Therapy » qui inclue une évaluation des fonctions cognitives, communicatives, des muscles du squelette, des tissus et de l'épiderme ainsi que des différents systèmes: neuromusculaire, cardiovasculaire, et pulmonaire.

Certains patients auront des difficultés cognitives et à s'exprimer (2, 3, 4). Les symptômes incluent la somnolence, l'apathie, des traits de la personnalité particuliers, des troubles des fonctions d'exécution, dépression, et fatigue. Ces difficultés cognitives affecteront les capacités du patient à suivre les recommandations du thérapeute et il est important de les prendre en considération à l'établissement du programme de soins. Les difficultés d'expression peuvent résulter de l'affaiblissement des muscles de la face ou de la myotonie de la mâchoire ou de la langue. Ces troubles affectent non seulement la communication avec le thérapeute mais aussi peuvent entraîner l'isolement social du patient et peuvent donc contribuer plus encore aux troubles psychologiques mentionnés ci-dessus.

L'examen portera surtout sur le système neuro musculaire et les muscles du squelette, leur affaiblissement et les problèmes de fonctionnement qui en résultent sont souvent la caractéristique la plus incapacitante de cette maladie. Les muscles les plus fréquemment affectés par la DM1 sont les muscles de la face (masséter et temporal), les muscles du cou (sternocléidomastoïdien), les muscles de flexion des doigts et de flexion et extension de la cheville (4). Les troubles musculaires apparaissent en général à l'adolescence ou entre 20 et 30 ans et progressent lentement. L'affaiblissement progresse des muscles distaux aux muscles proximaux. Dans les cas de DM congénitale, l'affaiblissement musculaire se déclare dès la naissance sous forme d'hypotonie généralisée. Dans les cas de DM2, les muscles proximaux sont principalement affectés, l'affaiblissement progressif se déclenchant en milieu de vie adulte (2). Il est d'importance critique que le thérapeute soit capable d'évaluer la teneur musculaire de tous les muscles car la progression et la répartition de l'affaiblissement sur l'ensemble des muscles peut prédire le cours de la maladie ainsi que les difficultés motrices à venir. Le tonus peut être mesuré de façon plus objective à l'aide de dynamomètres portatifs ou d'examen plus extensifs mesurant la teneur et force musculaire (QMA). Ces examens plus approfondis sont souvent effectués dans des centres de recherche. Des données de bases ont été établies pour ces deux types de méthodes pour les patients des deux âges (adulte et pédiatrie).

La myotonie est une autre manifestation musculaire de la dystrophie myotonique. La myotonie est l'incapacité de relâcher un muscle après une contracture volontaire. Les sujets atteints de myotonie auront des difficultés à lâcher la main qu'ils viennent de serrer ce qui peut créer des situations embarrassantes. La myotonie peut aussi affecter la mâchoire et la langue causant des difficultés

d'élocution, à déglutir, et à mâcher (2, 3, 4). Une myotonie des muscles de la jambe peut empêcher certains mouvements et rendre difficile la montée des escaliers, la course, etc. Les symptômes de la myotonie peuvent apparaître dans d'autres parties du corps. Les patients se plaignent souvent que les symptômes empirent lorsqu'il fait froid. La myotonie peut être gérée avec des médicaments tel que la mexilétine (11).

La DM est une maladie à progression lente et au fur et à mesure que le patient s'affaiblit il peut apprendre à remplacer les mouvements d'un muscle affecté par ceux d'autres plus vigoureux. Il est donc important d'évaluer les activités simples, telle que se lever, marcher, et monter des escaliers. Ces tâches fonctionnelles peuvent aussi être chronométrées et être utilisées en mesure de base pour documenter les effets bénéfiques du programme ou contrôler la progression de la maladie. L'évaluation de la fonctionnalité de la main, y compris la force de la poignée et du pincement est aussi importante. Des informations plus détaillées sur l'évaluation de la fonctionnalité de la main et son traitement sont fournies dans la section « ergothérapie ».

Le système cardiovasculaire peut être compromis par la présence d'arythmie et de troubles de la conduction cardiaque ainsi que des troubles du muscle cardiaque lui-même (2). L'insuffisance respiratoire peut être une conséquence de la myotonie et de l'affaiblissement des muscles qui contrôlent la respiration (2). L'affectation des muscles respiratoires par la maladie conduit souvent à une réduction des capacités vitales plus tard. Les patients atteints de DM1 qui ont des difficultés respiratoires ont des risques plus élevés de complication pulmonaire (ex: pneumonie) (4). Tout programme d'exercice effectué à la maison doit absolument comprendre l'éducation des patients sur le contrôle de leur réponse cardiaque et respiratoire à l'aide de techniques et d'appareils simples comme le tensiomètre, l'échelle de Borg, etc. Il est essentiel que les sujets fassent part de leurs observations au thérapeute chargé de la supervision du programme. En fonction de la rapidité de progression de la maladie, les sujets atteints de dystrophie myotonique peuvent tolérer des sessions d'exercice limitées sous contrôle attentif.

Les tissus ne sont généralement pas affectés par la DM. Cependant si le patient a des difficultés à se déplacer et des masses osseuses proéminentes sont exposées par l'atrophie musculaire, des soins seront nécessaires.

Les sujets affectés par la DM1 et DM2 se plaindront souvent de douleurs et de fatigue. Une étude par le D. Jensen et son équipe (14) documente qu'elles affectent principalement les membres inférieurs et le bas du dos. Plus de 60% des patients affectés de troubles neuro musculaires souffrent également de fatigue. Celle ci peut avoir un impact énorme sur la vie professionnelle du patient. Il est donc nécessaire d'évaluer fatigue et douleurs et de les inclure dans le traitement.

Finalement il faut aussi faire mention des troubles gastro-intestinaux rencontrés dans beaucoup de cas de DM. Ces symptômes peuvent affecter tout ou partie du système et peuvent inclure de la dysphasie, des brûlures d'estomac, des douleurs abdominales et des troubles intestinaux. (17,19). Ces troubles peuvent être très handicapant et doivent être pris en considération lorsque le programme thérapeutique est établi.

## GESTION DU PROGRAMME DE THÉRAPEUTIQUE PHYSIQUE

### Exercice

Les patients atteints de DM s'interrogent souvent sur leur capacité à faire de l'exercice physique. Celui-ci, y compris les exercices d'amplitude du mouvement, de renforcement musculaire et cardiovasculaires, est très important pour la gestion des troubles musculaires et cardiorespiratoires causés par la DM. Les exercices d'amplitude du mouvement sont importants pour entretenir la fonctionnalité des articulations et l'équilibre musculaire et peut atténuer les douleurs causées par la rigidité des muscles. Lorsque les muscles s'atrophient et s'affaiblissent, il devient plus difficile de faire certains exercices, il est donc important d'adapter les exercices et la position du corps pour minimiser ces effets. Par exemple, un sujet peut avoir des difficultés à lever les bras lorsqu'il est assis ou debout mais peut le faire plus aisément dans la position allongée lorsque la pesanteur est éliminée. Certains sujets peuvent aussi faire des exercices plus dynamiques tels que le yoga ou la méthode Pilates, soit en groupe soit individuellement. Il est essentiel de veiller à ce que le patient reçoive des informations complètes sur les différents types d'exercices qui pourront aider à la gestion des troubles musculaires.

L'affaiblissement musculaire progresse avec la maladie mais peut aussi être causé par l'absence d'exercice et la réduction de l'usage d'un muscle particulier. Des exercices de musculation peuvent prévenir cette éventualité mais comprennent un risque car trop d'exercice ou des mouvements inappropriés peuvent accélérer la progression de la maladie. Il est donc crucial de trouver un équilibre adéquat à chaque cas. Il existe peu de rapports de recherche sur le rôle de l'exercice physique dans la progression de la DM. Les auteurs d'un article publié en 2010 dans la Cochrane Review (19) font part des résultats de leur examen d'études sur la sécurité et l'efficacité des exercices de musculation et aérobiques dans des cas de maladies neuromusculaires. Ils ont identifié 36 études différentes; cependant seules trois d'entre elles satisfaisaient leurs critères. En se fondant sur ces trois études, les auteurs avancent qu'un programme modéré d'exercices de musculation ne précipite pas la progression de la dystrophie myotonique (19, 20). La plupart des études éliminées ne sélectionnaient pas les sujets de façon aléatoire. Nombre de ces études regroupaient aussi plusieurs maladies neuromusculaires, rendant virtuellement impossible de tirer des conclusions valables pour une maladie particulière, telle la DM. Les maladies comme la DM étant rare, il est difficile d'assigner de façon aléatoire à une étude un nombre suffisant de sujets. D'autres problèmes rencontrés dans ces rapports d'études reposaient sur l'imprécision de la description des régimes d'exercices suivis et la durée limitée de ces études. Ornegreen et ses collègues étudièrent les bénéfices des exercices aérobiques pour les patients atteints de DM1 en utilisant des vélos ergomètres et ont conclu que ce type d'exercice ne présente pas de risque et améliore l'état physique des patients (21). Cup et son équipe (22) étudièrent les effets de l'exercice physique sur des patients souffrant de maladies neuromusculaires en élargissant le champ des critères rapportés dans la Cochrane Review. Leur rapport conclut que les évidences suggèrent que des exercices de musculation combinés à des exercices aérobiques « pourraient être bénéfiques ». En ce basant sur les évidences avancées dans ces deux études rapportant que l'exercice physique ne modération peut être bénéfique et n'aggrave pas la progression de la maladie, il est possible de faire des recommandations générales à l'usage des thérapeutes et des patients.

En fonction de son niveau d'activité individuel, chaque patient peut bénéficier d'un régime de musculation. Les sujets qui ont un style de vie actif ne présentent probablement pas d'affaiblissement causé par l'inaction et un régime d'exercice physique pourrait augmenter leur fatigue. Par contre, les

sujets qui ont un mode de vie plus sédentaire pourrait bénéficier d'un régime de musculation. Ces exercices peuvent être accomplis de manières différentes, la résistance provenant soit de la pesanteur, la résistance de l'eau – dans une piscine – ou de l'utilisation d'un équipement spécial, par exemple: des bandes élastiques, des poids, ou des machines. Des séances de yoga ou de méthode Pilates peuvent aussi être recommandées mais il n'existe aucune étude spécifique sur ces types d'exercice en relation avec la dystrophie myotonique. Il est essentiel que les sujets atteints de dystrophie myotonique établissent un programme en coopération avec un thérapeute qui connaisse les limites et contraintes de la maladie, ait procédé à une évaluation de base approfondie et puisse suivre et adapter le régime d'exercice régulièrement.

Les sujets atteints de dystrophie myotonique peuvent faire des exercices cardio aérobie avec une intensité modérée en toute sécurité. Cup et son équipe (22) ont conclu que ces exercices présentaient des indications bénéfiques chez les sujets atteints de maladies neuromusculaires. Cependant à cause des troubles cardiaques associés parfois à la DM il est essentiel que les patients soient évalués par un cardiologue et reçoivent sa permission avant de commencer un programme d'exercices aérobie.

Le US Department of Health recommande une activité physique minimum pour tout individu et avance que les bénéfices de l'activité physique supplantent les risques qui pourraient lui être associés (23). Il est recommandé qu'enfants, adolescents, adultes et personnes âgées suivent les directives qui conviennent le mieux à leurs possibilités. Les sujets souffrant d'une condition chronique doivent faire de l'exercice dans la mesure où leur état de santé le permet. Ceci inclut environ 2 heures 30 d'exercice modéré par semaine. Les exercices aérobie doivent être performés en session durant au moins 10 minutes au cours de la semaine entière. Des exercices de musculation de tous les groupes musculaires majeurs doivent être performés au moins 2 à 3 fois par semaine. Par exemple: la marche rapide, le vélo sur une route plate ou sur un vélo d'intérieur, la danse, le jardinage, le travail ménager, le canoë, propulser une chaise roulante non électrique, et la natation. Pendant une séance d'activité modérée, il est possible de poursuivre une conversation sans avoir à reprendre son souffle.

### **La Douleur**

Il existe un vaste éventail de méthodes utilisées pour gérer la douleur associée aux symptômes de la dystrophie myotonique: les AINSs, l'acétaminophène, l'exercice (musculation et aérobie) l'application de chaleur sont les méthodes les plus courantes (16). Les sujets devront consulter leur médecin traitant pour tout médicament antidouleur.

### **La Fatigue**

Il n'existe pas de rapport d'études examinant des méthodes d'intervention sur la fatigue liée à la DM. Les remèdes devront être individualisés en fonction des facteurs contribuant à la fatigue.

### **Orthèses**

L'affaiblissement des membres inférieurs peut affecter la démarche en particulier sur des surfaces inégales. L'incapacité à fléchir la cheville provoque le symptôme du pied tombant et réduit la hauteur du pas. Certains sujets compensent en adoptant une démarche plus haute, levant le genou pour soulever le pied au dessus du sol. L'usage d'orthèses de pied ou de chevilles peut aider à corriger le pied tombant; il faut cependant user de prudence avant sa prescription. Plusieurs facteurs déterminent l'efficacité des orthèses pour les membres inférieurs. Le poids de l'appareil peut réduire la mobilité du sujet et il est

donc de la plus haute importance que l'orthèse soit construite du matériau le plus léger possible. Il faut aussi prendre en considération la facilité avec laquelle le sujet pourra mettre et enlever l'appareil, surtout si ses mains sont affaiblies ou présentent une fonctionnalité réduite. A cause de l'atrophie musculaire liée à la maladie, des masses osseuses proéminentes peuvent compromettre l'ajustement de l'orthèse qui pourrait aussi causer des plaies sur les tissus moins protégés. Le confort et la satisfaction sont très importants. Si l'orthèse prescrite n'est ni confortable ni aisée à mettre ou enlever le patient sera moins disposé à l'utiliser. D'autre part il n'existe qu'un nombre limité d'études documentant l'énergie supplémentaire nécessaire à la marche avec des orthèses et il serait sûrement profitable d'en savoir plus sur ce sujet afin de prescrire l'appareil le mieux adapté aux besoins et capacités du patient (24). Dans les cas où les muscles du cou sont affectés, une minerve peut être obtenue chez un spécialiste.

### **Appareils d'assistance et d'adaptation**

A cause des troubles visuels, de l'affaiblissement des membres inférieurs et de l'état dépressif souvent associés à la maladie, les sujets atteints de DM sont prônes aux chutes (25). L'usage de canes, déambulateurs, chaises roulantes et autres appareils d'assistance à la mobilité peut permettre à un sujet de continuer à se déplacer indépendamment en toute sécurité. Des appareils adaptatifs tels que les éponges sur manche, les manches de couverts rembourrés, les gros stylos, les boutons pressions, ou les bandes velcro, peuvent aider à l'accomplissement indépendant des soins de toilettes et autres tâches quotidiennes. L'évaluation et la prescription de ces appareils peuvent aussi conduire à la consultation d'un ergothérapeute.

### **Les enfants et la dystrophie myotonique**

Bien que la DM1 touchent principalement les adultes, une forme congénitale (dès la naissance) et pédiatrique existent aussi. La DM congénitale a tendance à être plus grave que la forme pédiatrique et est souvent associée avec l'hypotonie, une insuffisance respiratoire et des troubles de l'alimentation (4, 26). Lorsque les symptômes apparaissent au cours de l'enfance, ceux ci ressemblent à ceux de l'adulte, mais comme ils apparaissent plus tôt leur progression peut conduire à une aggravation considérable (2). Les troubles cognitifs liés à ces cas sont plus graves dans la forme congénitale (27,28). La nécessité de traitements kinésithérapiques est extrêmement variable en fonction des symptômes et de leur gravité. Les recommandations sont les mêmes que pour les adultes, exercice physique, orthèses et équipement d'assistance. L'enfant devra aussi développer ses fonctions motrices et il est probable que des sessions thérapeutiques particulières soient nécessaires pour l'entraîner et l'aider à atteindre ces phases de développement. Ces séances peuvent être offertes dans un centre hospitalier, à la maison, ou à l'école en fonction des buts assignés. En plus d'interventions typiques telles que l'amélioration de l'amplitude des mouvements et la musculation, les actions quotidiennes, et le développement moteur, le programme thérapeutique peut inclure l'aquathérapie et l'équithérapie (utilise le mouvement du cheval).

L'aquathérapie met à profit les propriétés physiques de l'eau. La flottaison supporte le corps et facilite les mouvements. La viscosité ou résistance de l'eau permet de raffermir les muscles des membres et du maintien. Ces qualités du milieu aquatique sont bénéfiques à l'amélioration de la mobilité des enfants dont la mobilité est limitée (29, 30). L'équithérapie améliore la posture et l'équilibre affectant ainsi les fonctions motrices globales et l'apprentissage de la marche chez les enfants présentant des retards du développement (31, 32).

Il n'existe pas d'étude documentant l'usage de l'aquathérapie et l'équithérapie dans des cas de dystrophie

myotonique. Il est difficile de comparer l'impact spécifique de ces thérapeutiques par rapport aux progrès qui surviendraient normalement vu le manque d'études parallèles examinant les deux types de traitement. Plus de recherche est donc nécessaire pour déterminer le meilleur type de thérapie adaptée aux besoins des enfants atteints de dystrophie myotonique, sa fréquence, son intensité et sa durée.

La fréquence et l'intensité des soins varient selon les besoins de chaque enfant. Ces séances peuvent être suivies de consultations au cours desquelles le thérapeute remplit un rôle de conseiller, évalue le développement de l'enfant et établit en coopération avec la famille les soins et activités reçus à la maison qui maximiseront les capacités fonctionnelles de l'enfant. À l'école, le thérapeute et l'équipe éducatrice, corps enseignant, infirmerie, etc. travailleront ensemble pour assurer à l'enfant des activités adaptées à sa sécurité et sa mobilité et maximaliser l'apprentissage éducatif.

Dans cette section nous avons tenté de répondre aux questions des médecins et thérapeutes qui n'auront peut-être eu que des contacts rares avec des patients atteints de dystrophie myotonique et ne sont donc pas familiers avec cette maladie. Nous espérons que ces informations et les œuvres de référence listées ci-dessous les assisteront dans le traitement de ces patients. Nous espérons que les lecteurs atteints de dystrophie myotonique auront reçu toutes les informations nécessaires à comprendre le rôle de la thérapie physique dans leurs soins et que cette section les aidera à communiquer leurs besoins à leurs thérapeutes. Nous remercions d'avance tout lecteur qui nous indiquera comment rendre cette section plus utile. Nous remercions la Fondation Dystrophie Myotonique de nous avoir permis de partager ces informations avec vous.

## RÉFÉRENCES

1. American Physical Therapy Association. [http://www.apta.org/AM/Template.cfm?Section=About\\_Physical\\_Therapy&TEMPLATE=/CM/HTMLDisplay.cfm&CONTENTID=33205](http://www.apta.org/AM/Template.cfm?Section=About_Physical_Therapy&TEMPLATE=/CM/HTMLDisplay.cfm&CONTENTID=33205). Available at: 2nd2009.
2. Turner C, Hilton-Jones D. **The myotonic dystrophies: diagnosis and management.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:358-367.
3. Udd B, Meola G, Krahe R et al. **Myotonic dystrophy type 2 (DM2) and related disorders. Report of the 180<sup>th</sup> ENMC workshop including guidelines on diagnostics and management.** *Neuromusc disorders* 21 (2011) 443-450.
4. Peter S. Harper, Baziél van Engelen, Bruno Eymard, Douglas E. Wilcox. Editors. **Myotonic Dystrophy. Present management, future therapy.** Oxford University Press 2004.
5. American Physical Therapy Association. **Guide to Physical Therapist Practice.** 2nd ed.; 2003.
6. **Muscular weakness assessment: Use of normal isometric strength data. The National Isometric Muscle Strength (NIMS) Database Consortium.** *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation.* 1996; 77:1251-1255.
7. Hogrel JY, Payan CA, Ollivier G, et al. **Development of a French isometric strength normative database for adults using quantitative muscle testing.** *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation.* 2007; 88:1289-1297.
8. Andrews AW, Thomas MW, Bohannon RW. **Normative values for isometric muscle force measurements obtained with hand-held dynamometers.** *Phys Ther.* 1996;76:248-259.
9. Beenakker EA, van der Hoeven JH, Fock JM, Maurits NM. **Reference values of maximum isometric muscle force obtained in 270 children aged 4-16 years by hand-held dynamometry.** *Neuromuscular Disorders.* 2001; 11:441-446.
10. Moxley 3<sup>rd</sup> RT, Logigan EL, Martens WB et al. **Computerized hand grip myometry reliably measures myotonia and muscle strength in myotonic dystrophy (DM1).** *Muscle and Nerve* 2007;36 (3):320-8.
11. Trip J, Drost Gv, B.G.M., Faber CG. **Drug treatment for myotonia.** *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2006.
12. George A, Schneider-Gold C, Zier S, Reiners K, Sommer C. **Musculoskeletal pain in patients with myotonic dystrophy type 2.** *Arch Neurol.* 2004; 61:1938-1942.
13. Guy-Coichard C, Nguyen DT, Delorme T, Boureau F. **Pain in hereditary neuromuscular disorders and myasthenia gravis: A national survey of frequency, characteristics, and impact.** *J Pain Symptom Manage.* 2008; 35:40-50.
14. Jensen MP, Hoffman AJ, Stoelb BL, Abresch RT, Carter GT, McDonald CM. **Chronic pain in persons with myotonic dystrophy and facioscapulohumeral dystrophy.** *Am J Phys Med Rehabil.* 2008; 89:320-328.
15. Kalkman JS, Zwarts MJ, Schillings ML et al. **Different types of Fatigue in patients with Facioscapulohumeral dystrophy, myotonic dystrophy and HMSN-1. Experienced fatigue and physiological fatigue.** *Neurol Sci* 2008 Sep; 29 Suppl 2: S238-240.
16. Minis MA, Kalkman JS, Akkermans RP et al **Employment status of patients with neuromuscular diseases in relation to personal factors, fatigue and health status; a secondary analysis.**
17. Bellini M, Biagi S, Stasi C, et al. **Gastrointestinal manifestations in myotonic muscular dystrophy.** *World J Gastroenterol.* 2006;12:1821-1828.



18. Tieleman AA, van Vliet J, Jansen JB, van der Kooi AJ, Borm GF, van Engelen BG. **Gastrointestinal involvement is frequent in myotonic dystrophy type 2.** *Neuromuscul Disord.* 2008; 18:646-649.
19. van der Kooi AJ, Lindeman E, Riphagen I. **Strength training and aerobic exercise training for muscle disease.** *The Cochrane Library.* 2010; 2.
20. Lindeman E, Leffers P, Spaans F et al. **Strength training in patients with myotonic dystrophy and hereditary motor and sensory neuropathy:a randomized clinical trial.** *Arch Phys Med and Rehab* 1995; 76 (7): 612-20.
21. Orngreen MC, Olsen DB, Vissing J. **Aerobic training in patients with myotonic dystrophy type 1.** *Ann Neurol.* 2005; 57:754-757.
22. Cup EH, Pieterse AJ, ten Broek-Pastoor J, et al. **Exercise therapy and other types of physical therapy for patients with neuromuscular diseases; a systematic review.** *Arch Phys Med Rehabil.* 2007; 88:1452-1464.
23. **Physical Activity Guidelines for Americans.** U.S. Department of Health and Human Services. <http://www.health.gov/paguidelines>.
24. Sackley C, Disler PB, Turner-Stokes L, Wade DT. **Rehabilitation interventions for foot drop in neuromuscular disease.** *The Cochrane Library.* 2007; 4.
25. Wiles CM, Busse ME, Sampson CM, Rogers MT, Fenton-May, J. van Deursen, R. **Falls and stumbles in myotonic dystrophy.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006:393-396.
26. Echenne B, Rideau A, Roubertie A, Sebire G, Rivier F, Lemieux B. **Myotonic dystrophy type I in childhood long-term evolution in patients surviving the neonatal period.** *European Journal of Paediatric Neurology.* 2008; 12: 210-223.
27. Ekstrom AB, Hakenas-Plate L, Tulinius M, Wentz E. **Cognition and adaptive skills in myotonic dystrophy type 1: A study of 55 individuals with congenital and childhood forms.** *Dev Med Child Neurol.* 2009.
28. Angeard N, Gargiulo M, Jacquette A, Radvanyi H, Eymard B, Heron D. **Cognitive profile in childhood myotonic dystrophy type 1: Is there a global impairment?** *Neuromuscular Disorders.* 2007; 17: 451-458.
29. Fragala-Pinkham MA, Dumas HM, Barlow CA, Pasternak A. **An aquatic physical therapy program at a pediatric rehabilitation hospital: A case series.** *Pediatric Physical Therapy.* 2009; 21: 68-78.
30. McManus BM, Kotelchuck M. **The effect of aquatic therapy on functional mobility of infants and toddlers in early intervention.** *Pediatric Physical Therapy.* 2007; 19: 275-282.
31. McGibbon NH, Andrade CK, Widener G, Cintas HL. **Effect of an equine-movement therapy program on gait, energy expenditure, and motor function in children with spastic cerebral palsy: A pilot study.** *Developmental Medicine & Child Neurology.* 1998; 40: 754-762.
32. Winchester P, Kendall K, Peters H, Sears N, Winkley T. **The effect of therapeutic horseback riding on gross motor function and gait speed in children who are developmentally delayed.** *Phys Occup Ther Pediatr.* 2002; 22:37-50.

# SOURCES MÉDICALES

## MÉCANISMES DE LA MALADIE

### *Causes de DM*

Cho, D.H.; Tapscott, S.J. **Myotonic dystrophy: emerging mechanisms for DM1 and DM2.**

*Biochim Biophys Acta* Feb 1772:195-204, 2007.

Ranum L.P.; Cooper T.A. **RNA-mediated neuromuscular disorders.** *Annu Rev Neurosci* 29:259-77, 2006.

Machuca-Tzili L.; Brook J.D.; Hilton-Jones D. **Clinical and molecular aspects of the myotonic dystrophies: a review.** *Muscle Nerve* Jul 32:1-18, 2005.

Harper P.S.; van Engelen B.G.; Eymard B.; Rogers M.; Wilcox D. **(2004) 99th ENMC international workshop: myotonic dystrophy: present management, future therapy.** 9-11 November 2001, Naarden, The Netherlands. Oxford University Press, Oxford UK.

Day J.W.; Ranum L.P. **RNA pathogenesis of the myotonic dystrophies.** *Neuromuscul Disord* Jan 15:5-16, 2005.

Ranum L.P.W.; Day J.W. **Myotonic Dystrophy: RNA Pathogenesis Comes into Focus.** *American Journal of Human Genetics* 74: 793-804, 2004.

Harper P.S. (2001) **Myotonic Dystrophy, 3rd ed.** W.B. Saunders, London.

Korade-Mirnic Z.; Babitzke P.; Hoffman E. **Myotonic dystrophy: molecular windows on a complex etiology.** *Nucleic Acids Res* Mar 15 26:1363-8, 1998.

Roses AD (1997) **Myotonic dystrophy.** In: Rosenberg RN, Prusiner SB, Dimauro S, Barchi RL (eds) **The Molecular and Genetic Basis of Neurological Disease**, 2 ed. Butterworth-Heinemann, Stoneham, MA.

Harris S.; Moncrieff C.; Johnson K. **Myotonic dystrophy: will the real gene please step forward!** *Hum Mol Genet* 5 Spec 1417-23, 1996.

Pizzuti A.; Friedman D.L.; Caskey C.T. **The myotonic dystrophy gene.** *Arch. Neurol* 50: 1173-9, 1993.

Brook J.D.; McCurrach M.E.; Harley H.G.; Buckler A.J.; Church D.; Aburatani H.; Hunter K.; Stanton V.P.; Thirion J.-P.; Hudson T.; Sohn R.; Zemelman B.; Snell R.G.; Rundle S.A.; Crow S.; Davies J.; Shelbourne P.; Buxton J.; Jones C.; Juvonen V.; Johnson K.; Harper P.S.; Shaw D.J.; Housman D.E. **Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3-prime end of a transcript encoding a protein kinase family member.** *Cell* 68: 799-808, 1992.

Buxton J.; Shelbourne P.; Davies J.; Jones C.; Van Tongeren T.; Aslanidis C.; de Jong P.; Jansen G.; Anvret M.; Riley B.; Williamson R.; Johnson K. **Detection of an unstable fragment of DNA specific to individuals with myotonic dystrophy.** *Nature* 355: 547-8, 1992.

Fu Y.-H.; Pizzuti A.; Fenwick R.G., Jr.; King J.; Rajnarayan S.; Dunne P.W.; Dubel J.; Nasser G.A.; Ashizawa T.; de Jong P.; Wieringa B.; Korneluk R.; Perryman M.B.; Epstein H.F.; Caskey C.T. **An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy.** *Science* 255: 1256-8, 1992.

Mahadevan M.; Tsilfidis C.; Sabourin L.; Shutler G.; Amemiya C.; Jansen G.; Neville C.; Narang M.; Barcelo J.; O'Hoy K.; Leblond S.; Earle-Macdonald J.; de Jong P.J.; Wieringa B.; Korneluk R.G. **Myotonic dystrophy mutation: an unstable CTG repeat in the 3-prime untranslated region of the gene.** *Science* 255: 1253-5, 1992.

#### *Causes de DM2*

Ranum L.P.; Cooper T.A. **RNA-mediated neuromuscular disorders.** *Annu Rev Neurosci* 29:259-77, 2006.

Udd B.; Meola G.; Krahe R.; Thornton C.; Ranum L.P.; Bassez G.; Kress W.; Schoser B.; Moxley R. **140th ENMC International Workshop: Myotonic Dystrophy DM2/PROMM and other myotonic dystrophies with guidelines on management.** *Neuromuscul Disord* Jun 16:403-13, 2006.

Day J.W.; Ranum L.P. **RNA pathogenesis of the myotonic dystrophies.** *Neuromuscul Disord* Jan 15:5-16, 2005.

Machuca-Tzili L.; Brook J.D.; Hilton-Jones D. **Clinical and molecular aspects of the myotonic dystrophies: a review.** *Muscle Nerve* Jul 32:1-18, 2005.

Meola G.; Moxley R.T. 3rd. **Myotonic dystrophy type 2 and related myotonic disorders.** *J Neurol* Oct 251:1173-82, 2004.

Ranum L.P.W., and Day J.W. **Myotonic Dystrophy: RNA Pathogenesis Comes into Focus.** *American Journal of Human Genetics* 74: 793-804, 2004.

Day J.W.; Ricker K.; Jacobsen J.F.; Rasmussen L.J.; Dick K.A.; Kress W.; Schneider C.; Koch M.C.; Beilman G.J.; Harrison A.R.; Dalton J.C.; Ranum L.P.; **Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum.** *Neurology* Feb 25 60:657-64, 2003.

Finsterer J. **Myotonic dystrophy type 2.** *Eur J Neurol* Sep 9:441-7, 2002.

Harper P.S. (2001) **Myotonic Dystrophy**, 3rd ed. W.B. Saunders, London.

Liquori C.L.; Ricker K.; Moseley M.L.; Jacobsen J.F.; Kress W.; Naylor S.L.; Day J.W.; Ranum L.P. **Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of *Znf9*.** *Science* 293:864-7, 2001.

Larkin K, Fardaei M. **Myotonic dystrophy--a multigene disorder.** *Brain Res Bull* Oct-Nov 1 56:389-95, 2001.

Day J.W.; Roelofs R.; Leroy B.; Pech I.; Benzow K.; Ranum L.P. **Clinical and genetic characteristics of a five-generation family with a novel form of myotonic dystrophy (DM2).** *Neuromuscul Disord* 9:19-27, 1999.

Udd B.; Krahe R.; Wallgren-Pettersson C.; Falck B.; Kalimo H. **Proximal myotonic dystrophy--a family with autosomal dominant muscular dystrophy, cataracts, hearing loss and hypogonadism: heterogeneity of proximal myotonic syndromes?** *Neuromuscul Disord* 7:217-28, 1997.

Meola G.; Sansone V.; Radice S.; Skradski S.; Ptacek L. **A family with an unusual myotonic and myopathic phenotype and no CTG expansion (proximal myotonic myopathy syndrome): a challenge for future molecular studies.** *Neuromuscul Disord* 6:143-50, 1996.

Thornton, C.A.; Griggs, R.C.; Moxley, R.T.III. **Myotonic dystrophy with no trinucleotide repeat expansion.** *Ann. Neurol* 35: 269-72, 1994.

#### *Pathogénie de l'ARN*

Wang G.-S.; Kearney D.L.; De Biasi M.; Taffet G.; Cooper T.A. **Elevation of RNA-binding protein CUGBP1 is an early event in an inducible heart-specific mouse model of myotonic dystrophy.** *J. Clin. Invest* 117: 2802-11, 2007.

Wheeler T.M.; Lueck J.D.; Swanson M.S.; Dirksen R.T.; Thornton C.A. **Correction of CIC-1 splicing eliminates chloride channelopathy and myotonia in mouse models of myotonic dystrophy.** *J Clin Invest* 117:3952-7, 2007.

Smith K.P.; Byron M.; Johnson C.; Xing Y.; Lawrence J.B. **Defining early steps in mRNA transport: mutant mRNA in myotonic dystrophy type I is blocked at entry into SC-35 domains.** *J Cell Biol Sep* 10 178:951-64, 2007.

Yuan Y.; Compton S.A.; Sobczak K.; Stenberg M.G.; Thornton C.A.; Griffith J.D.; Swanson M.S. **Muscleblind-like 1 interacts with RNA hairpins in splicing target and pathogenic RNAs.** *Nucleic Acids Res* 35:5474-86, 2007.

Paul S.; Dansithong W.; Kim D.; Rossi J.; Webster N.J.; Comai L.; Reddy S. **Interaction of muscleblind, CUG-BP1 and hnRNP H proteins in DM1-associated aberrant IR splicing.** *EMBO J Sep* 20 25:4271-83, 2006.

Timchenko, L. **Reversal of fortune.** *Nature Genet* 38: 976-7, 2006 Kanadia R.N.; Shin J.; Yuan Y.; Beattie S.G.; Wheeler T.M.; Thornton C.A.; Swanson M.S. **Reversal of RNA missplicing and myotonia after muscleblind overexpression in a mouse poly(CUG) model for myotonic dystrophy.** *Proc Natl Acad Sci USA Aug* 1 103:11748-53, 2006.

Mahadevan M.S.; Yadava R.S.; Yu Q.; Balijepalli S.; Frenzel-McCardell C.D.; Bourne T.D.; Phillips L.H. **Reversible model of RNA toxicity and cardiac conduction defects in myotonic dystrophy.** *Nature Genet* 38: 1066-70, 2006.

Machuca-Tzili L.; Thorpe H.; Robinson T.E.; Sewry C.; Brook J.D. **Flies deficient in muscleblind protein model features of myotonic dystrophy with altered splice forms of Z-band associated transcripts.** *Hum. Genet* 120: 487-99, 2006.

- Dansithong W.; Paul S.; Comai L.; Reddy S. **MBNL1 is the Primary Determinant of Focus Formation and Aberrant Insulin Receptor Splicing in DM1.** *JBC* 280: 5773-80, 2005.
- Jiang H.; Mankodi A.; Swanson M.S.; Moxley R.T.; Thornton C.A. **Myotonic dystrophy type 1 is associated with nuclear foci of mutant RNA, sequestration of muscleblind proteins and deregulated alternative splicing in neurons.** *Hum. Molec. Genet* 13: 3079-88, 2004.
- Kanadia R.N.; Johnstone K.A.; Mankodi A.; Lungu C.; Thornton C.A.; Esson D.; Timmers A.M.; Hauswirth W.W.; Swanson M.S. **A muscleblind knockout model for myotonic dystrophy.** *Science* 302: 1978-80, 2003.
- Fardaei M.; Rogers M.T.; Thorpe H.M.; Larkin K.; Hamshere M.G.; Harper P.S.; Brook J.D. **Three proteins, MBNL, MBLL and MBXL, co-localize in vivo with nuclear foci of expanded-repeat transcripts in DM1 and DM2 cells.** *Hum Mol Genet* Apr 1 11:805-14, 2002.
- Mankodi A.; Urbinati C.R.; Yuan Q.-P.; Moxley R.T.; Sansone V.; Krym M.; Henderson D.; Schalling M.; Swanson M.S.; Thornton C.A. **Muscleblind localizes to nuclear foci of aberrant RNA in myotonic dystrophy types 1 and 2.** *Hum. Molec. Genet* 10: 2165-70, 2001.
- Ladd A.N.; Charlet-B. N.; Cooper T.A. **The CELF family of RNA binding proteins is implicated in cell-specific and developmentally regulated alternative splicing.** *Molec. Cell. Biol* 21: 1285-96, 2001.
- Miller J.W.; Urbinati C.R.; Teng-umnuay P.; Stenberg M G.; Byrne B.J.; Thornton C.A.; Swanson M.S. **Recruitment of human muscleblind proteins to CUG(n) expansions associated with myotonic dystrophy.** *EMBO J* 19: 4439-48, 2000.
- Mankodi A.; Logigian E.; Callahan L.; McClain C.; White R.; Henderson D.; Krym M.; Thornton C.A. **Myotonic dystrophy in transgenic mice expressing an expanded CUG repeat.** *Science* 289:1769-72, 2000.
- Timchenko, L. T. **Myotonic dystrophy: the role of RNA CUG triplet repeats.** *Am. J. Hum. Genet* 64: 360-4, 1999.
- Philips A.V.; Timchenko L.T.; Cooper T.A. **Disruption of splicing regulated by a CUG-binding protein in myotonic dystrophy.** *Science* 280: 737-41, 1998.
- Davis B.M.; McCurrach M.E.; Taneja K.L.; Singer R.H.; Housman D.E. **Expansion of CUG trinucleotide repeat in the 3' untranslated region of myotonic dystrophy protein kinase transcripts results in nuclear retention of transcripts.** *Proceedings of the National Academy of Sciences* 94: 7388-93, 1997.
- Roberts R.; Timchenko N.A.; Miller J.W.; Reddy S.; Caskey C.T.; Swanson M.S.; Timchenko L.T. **Altered phosphorylation and intracellular distribution of a (CUG)n triplet repeat RNA-binding protein in patients with myotonic dystrophy and in myotonin protein kinase knockout mice.** *Proc. Nat. Acad. Sci* 94: 13221-6, 1997.
- Timchenko L.T.; Miller J.W.; Timchenko N.A.; DeVore D.R.; Datar K.V.; Lin L.; Roberts R.; Caskey C.T.; Swanson M.S. **Identification of a (CUG)n triplet repeat RNA-binding protein and its expression in myotonic dystrophy.** *Nucleic Acids. Res* 24: 4407-14, 1996.

Wang J.; Pegoraro E.; Menegazzo E.; Gennarelli M.; Hoop R.C.; Angelini C.; Hoffman E.P. **Myotonic dystrophy: evidence for a possible dominant-negative RNA mutation.** *Hum. Molec. Genet* 4: 599-606, 1995.

Fu Y.H.; Friedman D.L.; Richards S.; Pearlman J.A.; Gibbs R.A.; Pizzuti A.; Ashizawa T.; Perryman M.B.; Scarlato G.; Fenwick R.G.Jr.; **Caskey C.T. Decreased expression of myotonin protein kinase messenger RNA and protein in adult form of myotonic dystrophy.** *Science* 260: 235-8, 1993.

Hull K.L. Jr; Roses A.D. **Stoichiometry of sodium and potassium transport in erythrocytes from patients with myotonic muscular dystrophy.** *J Physiol* Jan 254:169-81, 1976.

### *Mosaïque somatique*

Foiry L, Dong L, Savouret C, Hubert L, Riele HT, Junien C, Gourdon G. **Msh3 is a limiting factor in the formation of intergenerational CTG expansions in DM1 transgenic mice.** *Hum Genet* 119: 520-6, 2006.

Fortune MT, Vassilopoulos C, Coolbaugh MI, Siciliano MJ, Monckton DG. **Dramatic, expansion-biased, age-dependent, tissue-specific somatic mosaicism in a transgenic mouse model of triplet repeat instability.** *Hum Mol Genet* 9: 439-45, 2000.

Gomes-Pereira M, Fortune MT, Ingram L, McAbney JP, Monckton DG. **Pms2 is a genetic enhancer of trinucleotide CAG/CTG repeat somatic mosaicism: implications for the mechanism of triplet repeat expansion.** *Hum Mol Genet* 13: 1815-25, 2004.

Martorell L, Martinez JM, Carey N, Johnson K, Baiget M. **Comparison of CTG repeat length expansion and clinical progression of myotonic dystrophy over a five year period.** *J Med Genet* 32: 593-596, 1995.

Martorell L, Monckton DG, Gamez J, Baiget M. **Complex patterns of male germline instability and somatic mosaicism in myotonic dystrophy type 1.** *Eur J Hum Genet* 8: 423-30, 2000.

Monckton DG, Wong LJC, Ashizawa T, Caskey CT. **Somatic mosaicism, germline expansions, germline reversions and intergenerational reductions in myotonic dystrophy males: small pool PCR analyses.** *Hum Mol Genet* 4: 1-8, 1995.

van den Broek WJ, Nelen MR, Wansink DG, Coerwinkel MM, te Riele H, Groenen PJ, Wieringa B. **Somatic expansion behaviour of the (CTG)<sub>n</sub> repeat in myotonic dystrophy knock-in mice is differentially affected by Msh3 and Msh6 mismatch-repair proteins.** *Hum Mol Genet* 11: 191-8, 2002.

Savouret C.; Brisson E.; Essers J.; Kanaar R.; Pastink A.; te Riele H.; Junien C.; Gourdon G. **CTG repeat instability and size variation timing in DNA repair-deficient mice.** *EMBO J* May 1 22:2264-73, 2003.

Khajavi M.; Tari A. M.; Patel N. B.; Tsuji K.; Siwak D.R.; Meistrich M.L.; Terry N.H.A.; Ashizawa T. **'Mitotic drive' of expanded CTG repeats in myotonic dystrophy type 1 (DM1).** *Hum. Molec. Genet* 10: 855-63, 2001.

Gomes-Pereira M.; Fortune M.T.; Monckton D.G. **Mouse tissue culture models of unstable triplet repeats: in vitro selection for larger alleles, mutational expansion bias and tissue specificity, but no association with cell division rates.** *Hum. Molec. Genet* 10: 845-54, 2001.

Martorell L.; Monckton D.G.; Gamez J.; Johnson, K.J.; Gich I.; Lopez de Munain A.; Baiget M. **Progression of somatic CTG repeat length heterogeneity in the blood cells of myotonic dystrophy patients.** *Hum. Molec. Genet* 7: 307-12, 1998.

Lia A.-S.; Seznec H.; Hofmann-Radvanyi H.; Radvanyi F.; Duros C.; Saquet C.; Blanche M.; Junien C.; Gourdon G. **Somatic instability of the CTG repeat in mice transgenic for the myotonic dystrophy region is age dependent but not correlated to the relative intertissue transcription levels and proliferative capacities.** *Hum. Molec. Genet* 7: 1285-91, 1998.

Wong L.J.; Ashizawa T.; Monckton D.G.; Caskey C.T.; Richards C.S. **Somatic heterogeneity of the CTG repeat in myotonic dystrophy is age and size dependent.** *Am J Hum Genet* Jan 56:114-22, 1995.

López de Munain A.; Cobo A.M.; Huguet E.; Marti Massó J.F.; Johnson K.; Baiget M. **CTG trinucleotide repeat variability in identical twins with myotonic dystrophy.** *Ann Neurol* Mar 35:374-5, 1994.

Thornton CA, Johnson K, Moxley RT 3rd. **Myotonic dystrophy patients have larger CTG expansions in skeletal muscle than in leukocytes.** *Ann Neurol* Jan 35:104-7, 1994.

Lavedan C.; Hofmann-Radvanyi H.; Shelbourne P.; Rabes J.-P.; Duros C.; Savoy D.; Dehaupas I.; Luce S.; Johnson K.; Junien C. **Myotonic dystrophy: size- and sex-dependent dynamics of CTG meiotic instability, and somatic mosaicism.** *Am. J. Hum. Genet* 52: 875-83, 1993.

Anvret M.; Ahlberg G.; Grandell U.; Hedberg B.; Johnson K.; Edstrom L. **Larger expansions of the CTG repeat in muscle compared to lymphocytes from patients with myotonic dystrophy.** *Hum. Molec. Genet* 2: 1397-400, 1993.

Ashizawa T.; Dubel J.R.; Harati Y. **Somatic instability of CTG repeat in myotonic dystrophy.** *Neurology* Dec 43:2674-8, 1993.

#### *Anticipation génétique*

Yang J.; Freudenreich C.H. **Haploinsufficiency of yeast FEN1 causes instability of expanded CAG/CTG tracts in a length-dependent manner.** *Gene* May 15 393:110-5, 2007.

Dean N.L.; Loredó-Osti J.C.; Fujiwara T.M.; Morgan K.; Tan S.L.; Naumova A.K.; Ao A. **Transmission ratio distortion in the myotonic dystrophy locus in human preimplantation embryos.** *Eur J Hum Genet* 14:299-306, 2006

Savouret C, Garcia-C, Megret J, te Riele H, Junien C, Gourdon G. **MSH2-dependent germinal CTG repeat expansions are produced continuously in spermatogonia from DM1 transgenic mice.** *Mol Cell Biol* 2004 Jan 24:629-37, 2004.

De Temmerman N.; Sermon K.; Seneca S.; De Rycke M.; Hilven P.; Lissens W.; Van Steirteghem A.; Liebaers I. **Intergenerational instability of the expanded CTG repeat in the *DMPK* gene: studies in human gametes and preimplantation embryos.** *Am J Hum Genet* Aug 75:325-9, 2004.

Martorell L.; Monckton D.G.; Sanchez A.; Lopez de Munain A.; Baiget M. **Frequency and stability of the myotonic dystrophy type 1 premutation.** *Neurology* 56: 328-35, 2001.

Seznec H.; Lia-Baldini A.-S.; Duros, C.; Fouquet C.; Lacroix C.; Hofmann-Radvanyi H.; Junien C.; Gourdon G. **Transgenic mice carrying large human genomic sequences with expanded CTG repeat mimic closely the DM CTG repeat intergenerational and somatic instability.** *Hum. Molec. Genet* 9: 1185-94, 2000.

Cohen H.; Sears D.D.; Zenvirth D.; Hieter P.; Simchen G. **Increased instability of human CTG repeat tracts on yeast artificial chromosomes during gametogenesis.** *Mol Cell Biol* Jun 19:4153-8, 1999.

Simmons Z.; Thornton C.A.; Seltzer W.K.; Richards C.S. **Relative stability of a minimal CTG repeat expansion in a large kindred with myotonic dystrophy.** *Neurology* 50: 1501-4, 1998. Magee, A.C.; Hughes, A.E. **Segregation distortion in myotonic dystrophy.** *J. Med. Genet* 35:1045-6, 1998.

Gourdon G.; Radvanyi F.; Lia A.-S.; Duros C.; Blanche M.; Abitbol M.; Junien C.; Hofmann- Radvanyi H. **Moderate intergenerational and somatic instability of a 55-CTG repeat in transgenic mice.** *Nature Genet* 15: 190-2, 1997.

Leeflang, E.P.; McPeck, M.S.; Arnheim, N. **Analysis of meiotic segregation, using singlesperm typing: meiotic drive at the myotonic dystrophy locus.** *Am. J. Hum. Genet* 59: 896-904, 1996.

Jansen G.; Willems P.; Coerwinkel M.; Nillesen W.; Smeets H.; Vits L.; Höweler C.; Brunner H.; Wieringa B. **Gonosomal mosaicism in myotonic dystrophy patients: involvement of mitotic events in (CTG)n repeat variation and selection against extreme expansion in sperm.** *Am J Hum Genet* Apr 54:575-85, 1994.

Jansen G.; Willems P.; Coerwinkel M.; Nillesen W.; Smeets H.; Vits L.; Howeler C.; Brunner H.; Wieringa B. **Gonosomal mosaicism in myotonic dystrophy patients: involvement of mitotic events in (CTG)n repeat variation and selection against extreme expansion in sperm.** *Am. J. Hum. Genet* 54: 575-85, 1994.

Abeliovich D, Lerer I, Pashut-Lavon I, Shmueli E, Raas-Rothschild A, Frydman M. **Negative expansion of the myotonic dystrophy unstable sequence.** *Am J Hum Genet* Jun 52:1175-81, 1993.

Lavedan C, Hofmann-Radvanyi H, Shelbourne P, Rabes JP, Duros C, Savoy D, Dehaupas I, Luce S, Johnson K, Junien C. **Myotonic dystrophy: size- and sex-dependent dynamics of CTG meiotic instability, and somatic mosaicism.** *Am J Hum Genet* May 52:875-83, 1993.

Sutherland G.R.; Richards R.I. **Anticipation legitimized: unstable DNA to the rescue.** *Am J Hum Genet* Jul 51:7-9, 1992.

Harper P.S.; Harley H.G.; Reardon W.; Shaw D.J. **Anticipation in myotonic dystrophy: new light on an old problem.** *Am J Hum Genet* 1992 Jul 51:10-6. Erratum in: *Am J Hum Genet* Oct 51:942, 1992.



## CARACTÉRISTIQUES MULTISYSTÉMIQUES

### *Muscles squelettiques*

- Benders A.A., Timmermans J.A., Oosterhof A., Ter Laak H.J., van Kuppevelt T.H., Wevers R.A., Veerkamp J.H. **Deficiency of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase and sarcoplasmic reticulum Ca(2<sup>+</sup>)-ATPase in skeletal muscle and cultured muscle cells of myotonic dystrophy patients.** *Biochem J* Jul 1 293:269-74, 1993.
- Benders A.A.G.M., Groenen P.J.T.A., Oerlmans F.T.J.J., Veerkamp J.H., Wieringa B. **Myotonic dystrophy protein kinase is involved in the modulation of the Ca(2<sup>+</sup>) homeostasis in skeletal muscle cells.** *J. Clin. Invest* 100: 1440-7, 1997.
- Casanova G., Jerusalem F. **Myopathology of myotonic dystrophy: a morphometric study.** *Acta Neuropath (Berlin)* 45: 213-40, 1979.
- de Swart B.J., van Engelen B.G., van de Kerkhof J.P., Maassen B.A. **Myotonia and flaccid dysarthria in patients with adult onset myotonic dystrophy.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:1480-2, 2004.
- Drachman D. B., Fambrough D. M. **Are muscle fibers denervated in myotonic dystrophy?** *Arch. Neurol* 33: 485-8, 1976.
- Dubowitz Z. (1995) **Muscle Disorders in Childhood**, 2 ed. W.B. Saunders Co, London.
- Kalkman J.S., Schillings M.L., van der Werf S.P., Padberg G.W., Zwarts M.J., van Engelen B.G., Bleijenberg G. **Experienced fatigue in facioscapulohumeral dystrophy, myotonic dystrophy, and HMSN-I.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:1406-9, 2005.
- Kurihara T. **New Classification and Treatment for Myotonic Disorders.** *Internal Medicine* 44: 1027-32, 2005.
- Logigian E.L., Ciafaloni E., Quinn L.C., Dilek N., Pandya S., Moxley R.T. 3rd, Thornton C.A. **Severity, type, and distribution of myotonic discharges are different in type 1 and type 2 myotonic dystrophy.** *Muscle Nerve* Apr 35:479-85, 2007.
- Logigian E.L., Blood C.L., Dilek N., Martens W.B., Moxley R.T. 4th, Wiegner A.W., Thornton C.A., Moxley R.T. 3rd. **Quantitative analysis of the "warm-up" phenomenon in myotonic dystrophy type 1.** *Muscle Nerve* 32:35-42, 2005.
- Logigian E.L., Moxley R.T., IV, Blood C.L., Barbieri C.A., Martens W.B., Wiegner A.W., Thornton C.A., Moxley R.T., 3rd. **Leukocyte CTG repeat length correlates with severity of myotonia in myotonic dystrophy type 1.** *Neurology* 62: 1081-9, 2004.
- Lovell M.E., Morcuende J.A. **Neuromuscular disease as the cause of late clubfoot relapses: report of 4 cases.** *Iowa Orthop J* 27:82-4, 2007.
- Lueck J.D., Mankodi A., Swanson M.S., Thornton C.A., Dirksen R.T. **Muscle chloride channel dysfunction in two mouse models of myotonic dystrophy.** *J Gen Physiol* Jan 129:79-94, 2007.

Mankodi A., Takahashi M.P., Jiang H., Beck C.L., Bowers W.J., Moxley R.T., Cannon S.C., Thornton C.A. **Expanded CUG repeats trigger aberrant splicing of CIC-1 chloride channel pre-mRNA and hyperexcitability of skeletal muscle in myotonic dystrophy.** *Mol Cell* 10:35-44, 2002.

Mounsey J.P., Xu P., John J.E. 3rd, Horne L.T., Gilbert J., Roses A.D., Moorman J.R. **Modulation of skeletal muscle sodium channels by human myotonin protein kinase.** *J Clin Invest* May 95:2379-84. 1995.

Orngreen M. C., Olsen D. B., Vissing J. **Aerobic training in patients with myotonic dystrophy type 1.** *Ann. Neurol* 57: 754-7, 2005.

Reddy S., Smith D. B., Rich M. M., Leferovich J. M., Reilly P., Davis B. M., Tran K., Rayburn H., Bronson R., Cros D., Balice-Gordon R. J., Housman D. **Mice lacking the myotonic dystrophy protein kinase develop a late onset progressive myopathy.** *Nature Genet* 13: 325-35, 1996.

Streib E.W., Sun S.F. **Distribution of electrical myotonia in myotonic muscular dystrophy.** *Ann Neurol* 14:80-2, 1983.

Timchenko N.A., Iakova P., Cai Z.J., Smith J.R., Timchenko L.T. **Molecular basis for impaired muscle differentiation in myotonic dystrophy.** *Mol Cell Biol* Oct 21:6927-38, 2001.

Trip J., Drost G., van Engelen B.G., Faber CG. (2006) **Drug treatment for myotonia.** Cochrane Database Syst Rev CD004762.

van der Kooi E.L., Lindeman E., Riphagen I. (2005) **Strength training and aerobic exercise training for muscle disease.** Cochrane Database Syst Rev CD003907.

Whittaker R.G., Ferenczi E., Hilton-Jones D. **Myotonic dystrophy: practical issues relating to assessment of strength.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:1282-3, 2006.

#### *Système cardiovasculaire*

Bassez G., Lazarus A., Desguerre I., Varin J., Laforet P., Becane H.M., Meune C., Arne-Bes M.C., Ounnoughene Z., Radvanyi H., Eymard B., Duboc D. **Severe cardiac arrhythmias in young patients with myotonic dystrophy type 1.** *Neurology* 63:1939-41, 2004.

Bhakta D., Lowe M.R., Groh W.J. **Prevalence of structural cardiac abnormalities in patients with myotonic dystrophy type I.** *Am Heart J* 147:224-7, 2004.

Duboc D., Eymard B., et al. *Cardiac management of myotonic dystrophy.* **Myotonic dystrophy: present management, future therapy** P. S. Harper, B. M. G. Van Engelen, B. Eymard and D. E. Wilcox. New York, Oxford University Press 85-93, 2004.

Gregoratos G., Abrams J., Epstein A.E., Freedman R.A., Hayes D.L., Hlatky M.A., Kerber R.E., Naccarelli G.V., Schoenfeld M.H., Silka M.J., Winters S.L., Gibbons R.J., Antman E.M., Alpert J.S., Gregoratos G., Hiratzka L.F., Faxon D.P., Jacobs A.K., Fuster V., Smith S.C. Jr., American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines/North American Society for Pacing and Electrophysiology Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines. **ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines.** *Circulation* 106:2145-61, 2002.

Harper P.S. **Myotonic Dystrophy.** 3<sup>rd</sup> ed, W.B. Saunders, London 2001.

Klompe L., Lance M., Woerd D., van der Schoy T., Bogers A.J.J.C. **Anaesthesiological and ventilatory precautions during cardiac surgery in Steinert's disease: a case report.** *J Card Surg* 22:74-5, 2007.

Kilic T., Vural A., et al. **Cardiac resynchronization therapy in a case of myotonic dystrophy (Steinert's disease) and dilated cardiomyopathy.** *Pacing Clin Electrophysiol* 30(7): 916-20, 2007.

Lazarus A., Varin J., et al. **Relationships among electrophysiological findings and clinical status, heart function, and extent of DNA mutation in myotonic dystrophy.** *Circulation* 99(8): 1041-6. 1999.

Lazarus A., Varin J., Babuty D., Anselme F., Coste J., Duboc D. **Long-term follow-up of arrhythmias in patients with myotonic dystrophy treated by pacing: A multicenter diagnostic pacemaker study.** *J Am Coll Cardiol* 40:1645-52, 2002.

Phillips M.F., Harper P.S. **Cardiac disease in myotonic dystrophy.** *Cardiovasc Res* 33:13-22, 1997.

Schoer B.G., Ricker K., Schneider-Gold C., Hengstenberg C., Durre J., Bultmann B., Kress W., Day J.W., Ranum L.P. **Sudden cardiac death in myotonic dystrophy type 2.** *Neurology* 63:2402-4, 2004.

Sovari A.A., Bodine C.K., et al. **Cardiovascular manifestations of myotonic dystrophy-1.** *Cardiol Rev* 15(4): 191-4, 2007.

Vignaux O., Lazarus A., et al. **Right ventricular MR abnormalities in myotonic dystrophy and relationship with intracardiac electrophysiologic test findings: initial results.** *Radiology* 224(1): 231-5, 2002.

#### *Système respiratoire*

Souayah N.; Tick Chong P.S.; Dreyer M.; Cros D.; Schmahmann J.D. **Myotonic dystrophy type 1 presenting with ventilatory failure.** *J Clin Neuromuscul Dis* Sep 9:252-5, 2007.

Klompe L.; Lance M.; van der Woerd D.; Schoy T.; Bogers A.J. **Anaesthesiological and ventilatory precautions during cardiac surgery in Steinert's disease: a case report.** *J Card Surg* 22:74-5, 2007.

Laub M.; Berg S.; Midgren B. **Symptoms, clinical and physiological findings motivating home mechanical ventilation in patients with neuromuscular diseases.** *J Rehabil Med* Jul 38:250-4, 2006.

- Fodil R, Lofaso F, Annane D, Falaise L, Lejaille M, Raphaël JC, Isabey D, Louis B. **Upper airway calibre and impedance in patients with Steinert's myotonic dystrophy.** *Respir Physiol Neurobiol* Nov 30 144:99-107, 2004.
- Nishi M.; Itoh H.; Tsubokawa T.; Taniguchi T.; Yamamoto K. **Effective doses of vecuronium in a patient with myotonic dystrophy.** *Anaesthesia* 59:1216-8, 2004.
- Rosenbaum H.K.; Miller J.D. **Malignant hyperthermia and myotonic disorders.** *Anesthesiol Clin North America* 20, 385-426, 2002.
- Aquilina A.; Groves J. **A combined technique utilising regional anaesthesia and target-controlled sedation in a patient with myotonic dystrophy.** *Anaesthesia* 57:385-6, 2002.
- Nugent A.M.; Smith I.E.; Shneerson J.M. **Domiciliary-assisted ventilation in patients with myotonic dystrophy.** *Chest* Feb 121:459-64, 2002.
- Shneerson J.M.; Simonds A.K. **Noninvasive ventilation for chest wall and neuromuscular disorders.** *Eur Respir J* Aug 20:480-7, 2002.
- Ahmadian J.L.; Heller S.L.; Nishida T.; Altman K.W. **Myotonic dystrophy type 1 (DM1) presenting with laryngeal stridor and vocal fold paresis.** *Muscle Nerve* Apr 25:616-8, 2002.
- Nitz J.; Burke B. **A study of the facilitation of respiration in myotonic dystrophy.** *Physiother Res Int* 7:228-38, 2002.
- Imison A.R. **Anaesthesia and myotonia--an Australian experience.** *Anaesth Intensive Care* 29:34-7, 2001.
- Calabrese P.; Gryspeert N.; Auriant I.; Fromageot C.; Raphaël J.C.; Lofaso F.; Benchetrit G. **Postural breathing pattern changes in patients with myotonic dystrophy.** *Respir Physiol* Aug 122:1-13, 2000.
- Ugalde V.; Breslin E.H.; Walsh S.A.; Bonekat H.W.; Abresch R.T.; Carter G.T. **Pursed lips breathing improves ventilation in myotonic muscular dystrophy.** *Arch Phys Med Rehabil* Apr 81:472-8, 2000.
- Keller C.; Reynolds A.; Lee B.; Garcia-Prats J. **Congenital myotonic dystrophy requiring prolonged endotracheal and noninvasive assisted ventilation: not a uniformly fatal condition.** *Pediatrics* 101: 704-6, 1998.
- Mathieu J.; Allard P.; Gobeil G.; Girard M.; De Braekeleer M.; Begin P. **Anesthetic and surgical complications in 219 cases of myotonic dystrophy.** *Neurology* 49:1646-50, 1997.
- Moxley R.T. 3rd. **Carrell-Krusen Symposium Invited Lecture-1997. Myotonic disorders in childhood: diagnosis and treatment.** *J Child Neurol* 12:116-29, 1997.
- Mathieu, J, Allard, P, Gobeil, G, Girard M.; De Braekeleer M.; Begin P. **Anesthetic and surgical complications in 219 cases of myotonic dystrophy.** *Neurology* 49:1646-50, 1997.
- Robin N.H.; Curtis M.T.; Mulla W.; Reynolds C.A.; Anday E.; Rorke L.B.; Zackai E.H. **Non-immune hydrops fetalis associated with impaired fetal movement: a case report and review.** *Am. J. Med. Genet* 53: 251-4, 1994.

Lehmann-Horn F; Iazzo P.A. **Are myotonias and periodic paralyses associated with susceptibility to malignant hyperthermia?** *Br J Anaesth* 1990; 65:692-7, 1990.

Aldridge L.M. **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, 1985.

Mudge B.J.; Taylor P.B.; Vanderspek A.F. **Perioperative hazards in myotonic dystrophy.** *Anaesthesia* 35:492-5, 1980.

Moulds R.F.; Denborough M.A. **Letter: Myopathies and malignant hyperpyrexia.** *Br Med J* 3:520, 1974.

Saidman L.J.; Havard E.S.; Eger E.I. 2nd. **Hyperthermia during anesthesia.** *JAMA* 190:1029-32, 1964.

Bellini M., Alduini P., Costa F., Tosetti C., Pasquali L., Pucciani F., Tornar A., Mammini C., Siciliano G., Maltinti G., Marchi S. **Gastric emptying in myotonic dystrophic patients.** *Dig Liv Dis* 34: 484-488, 2002.

### *Système gastrique*

Bellini M., Biagi S., Stasi C., Costa F., Mumolo M.G., Ricchiuti A., Marchi S. **Gastrointestinal manifestations in myotonic muscular dystrophy.** *World J Gastroenterol* Mar 28 12:1821-8, 2006.

Brunner H.G., Hamel B.C.J., Rieu P., Howeler C.J., Peters F.T.M. **Intestinal pseudoobstruction in myotonic dystrophy.** *J. Med. Genet* 29: 791-3, 1992.

Costantini M., Zaninotto G., Anselmino M., Marcon M., Iurilli V., Boccu C., Feltrin G.P., Angelini C., Ancona E. **Esophageal motor function in patients with myotonic dystrophy.** *Dig Dis Sci* 41: 2032-8, 1996.

Garrett J.M., DuBose T.D. Jr., Jackson J.E., Norman J.R. **Esophageal and pulmonary disturbances in myotonia dystrophica.** *Arch Intern Med* 123: 26-32, 1969.

Horowitz M., Maddox A., Maddern G.J., Wishart J., Collins P.J., Shearman D.J. **Gastric and esophageal emptying in dystrophia myotonica. Effect of metoclopramide.** *Gastroenterology* 92: 570-577, 1987.

Kerr T.P., Robb S.A., Clayden G.S. **Lower gastrointestinal tract disturbance in congenital myotonic dystrophy** *Eur J Pediatr* Aug 161:468-9, 2002.

Lecointe-Besancon I., Leroy F., Devroede G., Chevrollier M., Lebeurier F., Congard P., Arhan P. **A comparative study of esophageal and anorectal motility in myotonic dystrophy.** *Dig Dis Sci* 44:1090-99, 1999.

Marchi S., Polloni A., Bellini M., Costa F., Tumino E., Masi M.C., Rossi B., Siciliano G., Maltinti G. **Gastrointestinal manifestations in myotonic muscular dystrophy: a review.** *Acta Cardiologica* 1: 151-8, 1989.

Modolell I., Mearin F., Baudet J.S., Gamez J., Cervera C., Malagelada J.R. **Pharyngo- esophageal motility disturbances in patients with myotonic dystrophy.** *Scand J Gastroenterol* 34: 878-882, 1999.

Motlagh B., MacDonald J.R., Tarnopolsky M.A. **Nutritional inadequacy in adults with muscular dystrophy.**

*Muscle Nerve* 31:713-8, 2005.

Nowak T.V., Ionasescu V., Anuras S. **Gastrointestinal manifestations of the muscular dystrophies.** *Gastroenterology* 82: 800-10, 1982.

Ronnbloom A., Forsberg H., Danielsson A. **Gastrointestinal symptoms in myotonic dystrophy.** *Scand J Gastroenterol* 31:654-7, 1996.

Sartoretti C., Sartoretti S., DeLorenzi D., Buchmann P. **Intestinal non-rotation and pseudoobstruction in myotonic dystrophy: case report and review of the literature.** *Int J Colorectal Dis* 11:10, 1996.

Siegel C.I., Hendrix T.R., Harvey J.C. **The swallowing disorder in myotonia dystrophica.** *Gastroenterology* 50:541-50, 1966.

Takhar A.S., Thaper A., Byrne A., Lobo D.N. **Laparoscopic cholecystectomy in a patient with myotonic dystrophy.** *J R Soc Med* Jun 97:284-5, 2004.

Siegel C.I., Hendrix T.R., Harvey J.C. **The swallowing disorder in myotonia dystrophica.** *Gastroenterology* 50: 541-50, 1966.

#### *Système nerveux central*

Akiguchi I., Nakano S., Shiino A., Kimura R., Inubushi T., Handa J., Nakamura M., Tanaka M., Oka N., Kimura J. **Brain proton magnetic resonance spectroscopy and brain atrophy in myotonic dystrophy.** *Arch. Neurol* 56: 325-30, 1999.

Annane D., Moore D.H., Barnes P.R., Miller R.G. **Psychostimulants for hypersomnia (excessive daytime sleepiness) in myotonic dystrophy.** *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 3:CD003218.

Antonini G., Morino S., Fiorelli M., Fiorini M., Giubilei F. **Selegiline in the treatment of hypersomnolence in myotonic dystrophy: a pilot study.** *J Neurol Sci* 147:167-9, 1997.

Antonini G., Soscia F., Giubilei F., De Carolis A., Gagnani F., Morino S., Ruberto A., Tatarelli R. **Health-related quality of life in myotonic dystrophy type 1 and its relationship with cognitive and emotional functioning.** *J Rehabil Med* 38:181-5, 2006.

Ashizawa T. **Myotonic dystrophy as a brain disorder.** *Arch Neurol* 55:291-3, 1998.

Censori B., Provinciali L., Danni M., Chiaramoni L., Maricotti M., Foschi N., Del Pesce M., Salvolini U. **Brain involvement in myotonic dystrophy: MRI features and their relationship to clinical and cognitive conditions.** *Acta Neurol. Scand* 90: 211-7, 1994.

Damian M.S., Bachmann G., Koch M.C., Schilling G., Stoppler S., Dorndorf W. **Brain disease and molecular analysis in myotonic dystrophy.** *Neuroreport* 5:2549-52, 1994.

- Delaporte C. **Personality patterns in patients with myotonic dystrophy.** *Arch. Neurol* 55: 635-40, 1998.
- Gaul C., Schmidt T., Windisch G., Wieser T., Muller T., Vielhaber S., Zierz S., Lepow B. **Subtle cognitive dysfunction in adult onset myotonic dystrophy type 1 (DM1) and type 2 (DM2).** *Neurology* 67:350-2, 2006.
- Gibbs J.W. 3rd, Ciafaloni E., Radtke R.A. **Excessive daytime somnolence and increased rapid eye movement pressure in myotonic dystrophy.** *Sleep* 25:662-5, 2002.
- Harper P.S. **Myotonic Dystrophy.** Third ed. W.B. Saunders, London. 2001.
- Krishnan A.V., Kiernan M.C. **Axonal function and activity-dependent excitability changes in myotonic dystrophy.** *Muscle Nerve* 33:627-36, 2006.
- Laberge L., Begin P., Montplaisir J., Mathieu J. **Sleep complaints in patients with myotonic dystrophy.** *J Sleep Res* 13:95-100, 2004.
- Logullo F., Corsi B., Danni M., Del Pesce M., Di Bella P., Provinciali L. **Peripheral neuropathy in myotonic dystrophy: electrophysiological and clinical features.** *Electromyogr Clin Neurophysiol* 32:515-20, 1992.
- Maurage C.A., Udd B., Ruchoux M.M., Vermersch P., Kalimo H., Krahe R., Delacourte A., Sergeant N. **Similar brain tau pathology in DM2/PROMM and DM1/Steinert disease.** *Neurology* 65: 1636-8, 2005.
- MacDonald J.R., Hill J.D., Tarnopolsky M.A. **Modafinil reduces excessive somnolence and enhances mood in patients with myotonic dystrophy.** *Neurology* 59:1876-80, 2002.
- Meola G., Sansone V. **Cerebral involvement in myotonic dystrophies.** *Muscle Nerve* 36:294-306, 2007.
- Meola G., Sansone V., Perani D., Colleluori A., Cappa S., Cotelli M., Fazio F., Thornton, C.A., Moxley, R.T. **Reduced cerebral blood flow and impaired visual-spatial function in proximal myotonic myopathy.** *Neurology* 53:1042, 1999.
- Modoni A., Silvestri G., Pomponi M.G., Mangiola F., Tonali P.A., Marra C. **Characterization of the pattern of cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1.** *Arch Neurol* 61:1943-7, 2004.
- Olson N.D., Jou M.F., Quast J.E., Nuttall F.Q. **Peripheral neuropathy in myotonic dystrophy. Relation to glucose intolerance.** *Arch Neurol* 35:741-5, 1978.
- Oyamada R., Hayashi M., Katoh Y., Tsuchiya K., Mizutani T., Tominaga I., Kashima H. **Neurofibrillary tangles and deposition of oxidative products in the brain in cases of myotonic dystrophy.** *Neuropathology* 26:107-14, 2006.
- Park J.D., Radtke R.A. **Hypersomnolence in myotonic dystrophy: demonstration of sleep onset REM sleep.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58:512-3, 1995.
- Rubinsztein J.S., Rubinsztein D.C., Goodburn S., Holland A.J. **Apathy and hypersomnia are common features of myotonic dystrophy.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:510-5, 1998.
- Sansone V., Gandossini S, Cotelli M., Calabria M., Zanetti O., Meola G. **Cognitive impairment in adult myotonic dystrophies: a longitudinal study.** *Neurol Sci* 28:9-15, 2007.

Sergeant N., Sablonniere B., Schraen-Maschke S., Ghestem A., Mauraige C.-A., Watzte A., Vermersch P., Delacourte A. **Dysregulation of human brain microtubule-associated tau mRNA maturation in myotonic dystrophy type 1.** *Hum. Molec. Genet* 10:2143-55, 2001.

Spranger M., Spranger S., Tischendorf M., Meinck H.M., Cremer M. **Myotonic dystrophy. The role of large triplet repeat length in the development of mental retardation.** *Arch Neurol* 54:251-4, 1997.

Talbot K., Stradling J., Crosby J., Hilton-Jones D. **Reduction in excess daytime sleepiness by modafinil in patients with myotonic dystrophy.** *Neuromuscul Disord* 13:357-64, 2003.

Turnpenny P., Clark C., Kelly K. **Intelligence quotient profile in myotonic dystrophy, intergenerational deficit, and correlation with CTG amplification.** *J. Med. Genet* 31:300-5, 1994.

Winblad S., Lindberg C., Hansen S. **Cognitive deficits and CTG repeat expansion size in classical myotonic dystrophy type 1 (DM1).** *Behav Brain Funct* May 15 2:16, 2006.

Winblad S., Lindberg C., Hansen S. **Temperament and character in patients with classical myotonic dystrophy type 1 (DM-1).** *Neuromuscul Disord* 15:287-92, 2005.

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

#### *Systèmes reproductif et endocrinien*

Rakocevic-Stojanovic V.; Savic D.; Pavlovic S.; Lavrnica D.; Stevic Z.; Basta I.; Romac S.; Apostolski S. **Intergenerational changes of CTG repeat depending on the sex of the transmitting parent in myotonic dystrophy type 1.** *Eur J Neurol* 12:236-7, 2005.

Rudnik-Schoneborn S.; Zerres K. **Outcome in pregnancies complicated by myotonic dystrophy: a study of 31 patients and review of the literature.** *EJOG* vol 114: 44-53, 2004.

Savkur R.S.; Philips A.V.; Cooper T.A.; Dalton J.C.; Moseley M.L.; Ranum L.P.; Day J.W. **Insulin receptor splicing alteration in myotonic dystrophy type 2.** *Am J Hum Genet* Jun 74:1309-13, 2004.

Sarkar P.S.; Paul S.; Han J.; Reddy S. **Six5 is required for spermatogenic cell survival and spermiogenesis.** *Hum. Molec. Genet* 13: 1421-1431, 2004.

Johansson A.; Ahrén B.; Forsberg H.; Olsson T. **Testosterone and diurnal rhythmicity of leptin, TNF-alpha and TNF-II receptor in insulin-resistant myotonic dystrophy patients.** *Int J Obes Relat Metab Disord* Oct 26:1386-92, 2002.

Magee A.C.; Hughes A.E.; Kidd A.; Lopez de Munain A.; Cobo A.M.; Kelly K.; Dean J.; Nevin N.C. **Reproductive counseling for women with myotonic dystrophy.** *J Med Genet* 39: e15, 2002.

Savkur R.S.; Philips A.V.; Cooper T.A. **Aberrant regulation of insulin receptor alternative splicing is associated with insulin resistance in myotonic dystrophy.** *Nat Genet* 29:40-7, 2001.

Rudnik-Schoneborn S.; Nicholson G.A.; Morgan G.; Rohrig D.; Zerres K. **Different patterns of obstetric**



**complications in myotonic dystrophy in relation to the disease status of the fetus.** *Am. J. Med. Genet* 80: 314-21, 1998.

Bergoffen J.; Kant J.; Sladky J.; McDonald-McGinn D.; Zackai E.H.; Fischbeck K.H. **Paternal transmission of congenital myotonic dystrophy.** *J. Med. Genet* 31: 518-20, 1994.

Roig M.; Balliu P.-R.; Navarro C.; Brugera R.; Losada M. **Presentation, clinical course, and outcome of the congenital form of myotonic dystrophy.** *Pediat. Neurol* 11: 208-13, 1994.

Vazquez, JA, Pinies, JA, Martul, P, De los Rios A.; Gatzambide S.; Busturia M.A. **Hypothalamic-pituitary-testicular function in 70 patients with myotonic dystrophy.** *J Endocrinol Invest* 13:375, 1990.

Middleton P.G.; Posen S.; Shannon G. **Hyperparathyroidism in a patient with myotonic dystrophy.** *J R Soc Med* Apr 82:227, 1989.

Banerjee D.; McClintock J.; Silver M.M.; Hudson A.J. **Monocyte IgG-Fc receptors in myotonic dystrophy.** *Clin Exp Immunol* Dec 50:572-8, 1982.

Moxley R.T. 3rd; Livingston J.N.; Lockwood D.H.; Griggs R.C.; Hill R.L. **Abnormal regulation of monocyte insulin-binding affinity after glucose ingestion in patients with myotonic dystrophy.** *Proc Natl Acad Sci USA* Apr 78:2567-71, 1981.

Larsen B.; Johnson G.; van Loghem E.; Marshall W.H.; Newton R.M.; Pryse-Phillips W.; Skanes V. **Immunoglobulin concentration and Gm allotypes in a family with thirty-three cases of myotonic dystrophy.** *Clin. Genet* 18: 13-9, 1980.

Takeda R.; Ueda M. **Pituitary-gonadal function in male patients with myotonic dystrophy- serum luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and testosterone levels and histological damage of the testis.** *Acta Endocrinol (Copenh)* Feb 84:382-9, 1977.

Seay A.R.; Ziter F.A.; Hill H.R. **Defective neutrophil function in myotonic dystrophy.** *J. Neurol Sci* 35: 25-30, 1978.

Webb D.; Muir I.; Faulkner J.; Johnson G. **Myotonia dystrophica; obstetric complications.** *Am. J. Obstet. Gynec* 132: 265-70, 1978.

Sarnat H.B.; O'Connor T.; Byrne P.A. **Clinical effects of myotonic dystrophy on pregnancy and the neonate.** *Arch Neurol* 33:459-65, 1976.

Sagel J.; Distiller L.A.; Morley J.E.; Isaacs H.; Kay G.; van der Walt A. **Myotonia dystrophica: studies on gonadal function using luteinising-releasing-hormone (LRH).** *J. Clin. Endocr. Metab* 40: 1110, 1975.

Harper P.S.; Dyken P.R. **Early-onset dystrophia myotonica: evidence supporting a maternal environmental factor.** *Lancet II* 53-55, 1972.

Wochner R.D.; Drews G.; Strober W.; Waldmann T.A. **Accelerated breakdown of immunoglobulin G (IgG) in myotonic dystrophy: a hereditary error of immunoglobulin catabolism.** *J. Clin. Invest* 45: 321-9, 1966.

Bruyland M., Lissens W., De Waele M., Demanet C. **Hypo-IgG in myotonic dystrophy is due to a selective reduction of the IgG1-subclass serum level.** *Muscle Nerve* Oct 17:1233-4, 1994.

Cigliano B., Baltogiannis N., De Marco M., Faviou E., Settini A., Tilemis S., Soutis M., Papandreou E., D'Agostino S., Fabbro M.A. **Pilomatrixoma in childhood: a retrospective study from three European paediatric centres.** *Eur J Pediatr* 164:673-7, 2005.

Chuang C.C., Lin H.C. **Pilomatrixoma of the head and neck.** *J Chin Med Assoc* Dec 67:633-6, 2004.

Day J.W., Ricker K., Jacobsen J.F., Rasmussen L.J., Dick K.A., Kress W., Schneider C., Koch M.C., Beilman G.J., Harrison A.R., Dalton J.C., Ranum L.P. **Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum.** *Neurology* Feb 25 60:657-64, 2003.

Geh J.L., Moss A.L. **Multiple pilomatrixomata and myotonic dystrophy: a familial association.** *Br J Plast Surg* 52:143-5, 1999.

Hubbard V.G., Whittaker S.J. **Multiple familial pilomatrixomas: an unusual case.** *J Cutan Pathol.* Mar 31:281-3, 2004.

Kim J., Hayton W.L., Robinson J.M., Anderson C.L. **Kinetics of FcRn-mediated recycling of IgG and albumin in human: pathophysiology and therapeutic implications using a simplified mechanism-based model.** *Clin Immunol* Feb 122:146-55, 2007.

Kudva G.C., Maliekal K., Kim H.J., Naunheim K.S., Stolar C., Fletcher J.W., Puri S. **Thymoma and myotonic dystrophy: successful treatment with chemotherapy and radiation: case report and review of the literature.** *Chest* Jun 121:2061-3, 2002.

Nakamura A., Kojo T., Arahata K., Takeda S. **Reduction of serum IgG level and peripheral T-cell counts are correlated with CTG repeat lengths in myotonic dystrophy patients.** *Neuromuscul Disord* May 6:203-10, 1996.

Pan-Hammarström Q., Wen S., Ghanaat-Pour H., Solders G., Forsberg H., Hammarström L. **Lack of correlation between the reduction of serum immunoglobulin concentration and the CTG repeat expansion in patients with type 1 dystrophia [correction of Dystrofia] myotonica.** *J Neuroimmunol* Nov, 144:100-4, 2003.

Reimund J.M., Duclos B., Chamouard P., Warter J.M., Weill J.P., Baumann R. **Intestinal carcinoid tumor and myotonic dystrophy. A new association?** *Dig Dis Sci* Dec 37:1922-5, 1992.

Saponaro A.E., Marini M.A., Rossi G.C., Casas J.G. **Multiple basal cell carcinomas in a patient with myotonic dystrophy type 1.** *Int J Dermatol* Jan 45:87-8, 2006.

Schara U., Schoser B.G. **Myotonic dystrophies type 1 and 2: a summary on current aspects.** *Semin Pediatr Neurol* Jun,13:71-9, 2006.

Terrence C.F. **Myotonic dystrophy and multiple sclerosis.** *J Neurol* Oct 4 213:305-8, 1976.

Vandecaveye V., Verswijvel G., Colla P., Verhelst H., VanRobaeys J., Palmers Y. **Cystic insulinoma of the pancreas in a patient with myotonic dystrophy: correlation of imaging and pathologic findings.** *JBR-BTR* Sep-Oct 86:268-71, 2003.

Waldmann T.A., Polmar S.H., Balestra S.T., Jost M.C., Bruce R.M., Terry W.D. **Immunoglobulin E in immunologic deficiency diseases. II. Serum IgE concentration of patients with acquired hypogammaglobulinemia, thymoma and hypogammaglobulinemia, myotonic dystrophy, intestinal lymphangiectasia and Wiskott-Aldrich syndrome.** *J Immunol* Aug 109:304-10, 1972.

Waldmann T.A., Strober W., Blaese R.M., Terry W.D. **Immunoglobulin metabolism in disease.** *Birth Defects Orig Artic Ser.* 11:87-94, 1975.

### *Vision*

Arsenault M.-E., Prévost C., Lescault A., Laberge C., Puymirat J., Mathieu J. **Clinical characteristics of myotonic dystrophy type 1 patients with small CTG expansions.** *Neurology* 66: 1248-50, 2006.

Baig K.M., Discepolo M. **Recurrent capsular opacification after Nd:YAG laser treatment in myotonic dystrophy.** *Can J Ophthalmol* 42:489-490, 2007.

Bollinger K.E., Kattouf V., Arthur B., et al. **Hypermetropia and esotropia in myotonic dystrophy.** *J Aapos* 12:69-71, 2008.

Harper PS. **Myotonic Dystrophy.** Third ed, W.B. Saunders, London 2001.

Medica I., Teran N., Volk M., Pfeifer V., Ladavac E., Peterlin B. **Patients with primary cataract as a genetic pool of *DMPK* protomutation.** *J Hum Genet* 52:123-8, 2007.

Schein O.D., Katz J., Bass E.B., Tielsch J.M., Lubomski L.H., Feldman M.A., Petty B.G., Steinberg E.P. **The value of routine preoperative medical testing before cataract surgery. Study of medical testing for cataract surgery.** *N Engl J Med* Jan 20 342:168-75, 2000.

Shaunak S., Orrell R., Henderson L., Kennard C. **Saccades and smooth pursuit in myotonic dystrophy.** *J Neurol* 246:600-606, 1999.

Versino M., Rossi B., Beltrami G., et al. **Ocular motor myotonic phenomenon in myotonic dystrophy.** *J Neurol Neurosurg Psychiat* 72:236-240, 2002.









---

**MYOTONIC  
DYSTROPHY**  
FOUNDATION

1004A O'Reilly Ave.  
San Francisco, CA, 94129  
Phone: 86-myotonic (866-968-6642)  
Email: [info@myotonic.org](mailto:info@myotonic.org)

[www.myotonic.org](http://www.myotonic.org)  
[www.myotonicregistry.org](http://www.myotonicregistry.org)