# Dystrophie myotonique congénitale


## Investigateur principal

Craig Campbell, MD

Section de neurologie, département de pédiatrie, université de Western Ontario, 800, chemin Commissioners Est, salle 6121, London (Ontario) N6C 2B5; tél. : (519) 685-8332; téléc. : (519) 685-8350; courriel : craig.campbell@lhsc.on.ca

### Co-investigateurs

Pierre Jacob, MD, section de neurologie, département de pédiatrie, Université d'Ottawa

Simon Levin, MD, section de neurologie, département de pédiatrie, université de Western Ontario

Victoria Siu, MD, section de génétique, université de Western Ontario

Shannon Venance, MD, section de neurologie, université de Western Ontario


## Historique

La dystrophie myotonique est un trouble multisystémique autosomique dominant caractérisé par une faiblesse musculaire et une myotonie se déclarant souvent au début de l'âge adulte. Les deux loci de la maladie sont le DM1 (maladie de Steinert) et le DM2. Dans le cas du locus DM1, l'expansion du triplet de nucléotides CTG se situe sur le bras long du chromosome 19q13.3, tandis que dans celui du locus DM2, l'expansion du quadruplet de nucléotides CCTG se trouve sur le chromosome 3q21. Bien que les perturbations de ces gènes, les protéines DMPK et ZNF9, respectivement, puissent contribuer à la symptomatologie, on pense que la pathogenèse primaire est reliée à l'effet de grandes accumulations d'ARNm mutant nucléaire.

Pour ce qui est du DM1, un phénomène d'« anticipation génétique » peut se produire, avec un phénotype clinique grave et une apparition de plus en plus jeune d'une génération à l'autre, car la répétition instable du triplet de nucléotides dont le parent (presque toujours la mère) est porteur peut prendre de l'expansion par gamétogenèse. Cette manifestation finit par se traduire par la naissance d'un nourrisson atteint de dystrophie myotonique congénitale (DMC) qui représente souvent le cas de référence permettant d'établir le diagnostic de DMC chez la mère et qui devient le foyer des tests génétiques au sein de la famille. L'incidence de DMC est évaluée à 0,08 cas pour 1 000 naissances vivantes, mais aucune étude d'incidence démographique n'a été publiée sur le sujet. Les risques associés à la DMC incluent un polyhydramnios, un accouchement prématuré, des complications pendant le travail et l'accouchement et le besoin de recourir à une réanimation néonatale.

Bien que la DMC puisse s'associer à une vaste symptomatologie, le nourrisson présente souvent des manifestations d'hypotonie, de faiblesse, de troubles d'alimentation et d'insuffisance respiratoire exigeant une intubation et une ventilation immédiatement après la naissance. Les taux de mortalité déclarés de la DMC varient entre 17 % et 41 %, mais ils se fondent sur des séries de cas et des analyses rétrospectives de dossiers médicaux. Par le passé, on pensait que les nourrissons qui demeuraient sous ventilation plus de 30 jours étaient incapables de survivre et faisaient alors l'objet d'un abandon des soins. Des comptes rendus récents font état d'une survie sans ventilateur après une ventilation prolongée. L'acquisition de données démographiques obtenues grâce à une surveillance nationale active est opportune, car les perspectives de traitement sont très prometteuses. Puisqu'il s'agit d'une maladie de l'ARN, moins d'obstacles sont prévus pour découvrir un traitement que s'il s'agissait d'un trouble génétique traditionnel. Les scientifiques qui font de la recherche fondamentale tentent de trouver des moyens de procéder à l'épissage de l'accumulation anormale d'ARNm nucléaire. L'étude de la DMC par le PCSP fera partie intégrante de la mise sur pied du tronc commun de connaissances sur lesquelles fonder des décisions de gestion en vue de planifier des essais de traitement.

## Méthodologie

Avec la participation active de plus de 2 500 pédiatres, pédiatres avec surspécialité, y compris des néonatologues, neurologues et généticiens médicaux, qui remplissent mensuellement les formulaires du PCSP, la majorité des cas de DMC seront constatés en raison de la gravité de la maladie.

## Objectifs

- Déterminer l'incidence et la mortalité néonatale de la DMC au Canada.
- Fournir une définition claire de la DMC.
- Décrire le fardeau de la maladie chez les nouveau-nés atteints de la DMC, y compris la durée de la ventilation et la décision d'abandonner le traitement.
- Déterminer le lien entre le génotype et le phénotype dans les cas de DMC.
- Déterminer la fréquence de la DMC comme cas de référence et de l'utilisation de services de conseils génétiques par les mères porteuses du DMC.

## Définition de cas

Déclarer tous les enfants jusqu'à trois ans recevant un diagnostic de DMC.

Un diagnostic de DMC sera accepté si les enfants affichent **à la fois les critères cliniques et génétiques** suivants :

- Symptômes de dystrophie myotonique pendant la période néonatale (≤ 30 jours), tels qu'une hypotonie ou des troubles nutritionnels ou respiratoires exigeant une hospitalisation dans un service ou à l'unité de soins intensifs néonatale pendant plus de 72 heures.*
- Test génétique de DMC confirmant l'expansion anormale d'un triplet de nucléotides CTG dans le gène DMPK de l'enfant ou de la mère. L'expansion de la répétition du triplet CTG est supérieure à 200 répétitions ou correspond à une classification E1-4 (E1 : 200 à 500; E2 : 500 à 1 000; E3 : 1 000 à 1 500; E4 : >1 500).

* Le nourrisson n'a pas besoin d'être né pendant la période de surveillance, car un diagnostic confirmé plus tard peut démontrer clairement des complications néonatales ayant exigé des hospitalisations.

## *Dystrophie myotonique congénitale (suite)*

### Durée

De mars 2005 à février 2008 (renouvelable)

### Nombre prévu de cas

Environ 15 nouveaux cas par année sont prévus.

### Approbation déontologique

Conseil d'éthique en recherche de l'université de Western Ontario

### Analyse et publication

Les résultats seront compilés et transmis de manière descriptive. L'incidence de DMC sera indiquée sous forme de nombre de cas pour 100 000 naissances vivantes, d'après les cohortes de naissances vivantes publiées par Statistique Canada pour les années correspondant à la surveillance. Les investigateurs tiendront les participants régulièrement informés et publieront les résultats définitifs de l'étude dans un journal pédiatrique révisé par des pairs.

### Références bibliographiques

Campbell C, Sherlock R, Jacob P, Blayney M. Congenital myotonic dystrophy: Assisted ventilation and outcome. *Pediatrics* 2004;11:811-6

Liquori CL, Ricker K, Moseley ML, et coll. Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science* 2001;293:864-7.

Reardon W, Newcombe R, Fenton I, Silbert J, Harper PS. The natural history of congenital myotonic dystrophy: Mortality and long-term clinical aspects. *Arch Dis Child* 1993;68:177-81.

Reardon W, Newcombe R, Fenton I, Silbert J, Harper PS. The natural history of congenital myotonic dystrophy: Mortality and long-term clinical aspects. *Arch Dis Child* 1993;68:177-81.

Volpe JJ. Chapter 19: Neuromuscular disorders: Muscle involvement and restricted disorders. In *Neurology of the Newborn*, 4e éd. WB Saunders Company, Philadelphia USA 2001.