

MOUNOUD, P. (1974) La construction de l'objet par le bébé. *Bull. d'audiophonologie*, 4 (6 suppl.), 419-438.

OSTERRIETH, P. (1945) Figure de Rey. *Arch. Psychol.*, 30, 119-120.

MOUNOUD, P. & BOWER, T. G. R. (1974) Conservations of weight in infants. *Cognition*, 3, 29-40.

.

LA DYSTROPHIE MYOTONIQUE CONGÉNITALE DE STEINERT: UNE CAUSE SOUVENT MÉCONNUE DE DÉFICIENCE MENTALE

Jean-Paul Harpey

Maladie héréditaire à transmission autosomique dominante, la dystrophie myotonique de Steinert est la plus fréquente des dystrophies musculaires de l'adulte. Sa fréquence est estimée à 1/7500 (Harley et al., 1992b). Fréquence certainement sous-estimée étant donné le nombre de cas paucisymptomatiques. Les signes les plus classiques de la maladie de Steinert sont musculaires: myotonie, faiblesse musculaire progressive, amyotrophie d'apparition tardive. En fait il s'agit d'une affection à expression multi-systémique, car on y rencontre des cataractes, des troubles de la conduction cardiaque, des anomalies de l'électro-rétinogramme, des troubles endocriniens chez l'homme. Les deux particularités principales de cette affection sont la variabilité de son expression, d'une famille à l'autre, ou d'un individu à l'autre dans une même famille, et la propension à l'aggravation au fil des générations (phénomène d'anticipation).

Schématiquement, on peut décrire trois formes, selon la sévérité de l'atteinte et la précocité du début: 1) la forme modérée, qui est souvent

longtemps méconnue, se rencontre à l'âge moyen de la vie ou chez des sujets âgés, elle se manifeste par une cataracte, avec très peu de troubles musculaires; 2) la forme classique avec myotonie et faiblesse musculaire, qui débute en règle chez l'adolescent ou l'adulte jeune; 3) la forme congénitale (Harper, 1979, 1986; Renault et al., 1991), la plus sévère, qui associe une atteinte musculaire sévère à la naissance (avec une importante mortalité néo-natale) à un retard mental souvent remarqué dès les premiers mois de la vie. Les enfants atteints de dystrophie myotonique congénitale (DMC) développeront ultérieurement les autres symptômes de la maladie. Cette forme congénitale est toujours héritée de la mère (Harper, 1986), elle atteint aussi bien les garçons que les filles. A côté de la DMC, il existe de rares cas de dystrophie myotonique débutant précocement, mais après l'âge d'un an, dont la transmission se fait par le père ou par la mère, et qui peuvent s'accompagner d'un retard mental (Harper, 1986).

La fréquence réelle de la forme congénitale de la

maladie de Steinert n'est pas connue. Il est certain que cette affection est souvent méconnue, aussi bien dans les formes néo-natales sévères qui tuent en quelques jours que dans les formes habituelles où, une fois les problèmes néo-natals transitoires surmontés, on se trouve devant un enfant porteur d'un retard psycho-moteur, puis mental.

Présentation clinique initiale

(Harper, 1979; Harper, 1986; Renault et al., 1991): le nouveau-né porteur d'une DMC a un poids de naissance normal. Le symptôme majeur est une hypotonie musculaire généralisée, associée à une gesticulation très pauvre. La faiblesse du cri témoigne de l'atteinte des muscles respiratoires (intercostaux et diaphragme). C'est un tableau de maladie de Werdnig-Hoffmann. Mais à la différence de cette dernière, le faciès est totalement inexpressif, avec une hypotonie du visage due à une hypoplasie musculaire, et une forme particulière de la bouche, dite "en chapeau de gendarme", constamment entrouverte (un tel faciès peut se rencontrer dans certaines myopathies congénitales sévères telles que l'hypoplasie des fibres de type I, la myopathie à bâtonnets, ou dans la maladie de Pompe). Cette faiblesse musculaire des joues et du palais, associée à une atteinte pharyngée, entraîne des difficultés de la succion et de la déglutition parfois très sévères. Celles-ci sont responsables de l'hydramnios qui marque souvent la fin de gestation de ces enfants. Souvent il existe des pieds équins congénitaux, des contractures articulaires, voire une arthrogrypose, qui témoignent d'un état hypokinétique du fœtus, dû à la myopathie foetale. Les problèmes anténatals (Harper, 1979, 1986) sont particuliers à la gestation des enfants atteints de DMC. Ces éléments, souvent retrouvés lors de l'enquête anamnétique d'un enfant retardé sont d'un grand intérêt diagnostique, car nombre de ces anomalies sont directement liées à l'atteinte musculaire foetale: diminution des mouvements foetaux (pieds varus équins, arthrogrypose), hydramnios en fin de grossesse. L'hypoplasie du diaphragme peut avoir été dépistée in utero par échographie. Le défaut

de la musculature respiratoire rend compte de l'augmentation de la fréquence des morts-nés chez les femmes porteuses d'une maladie de Steinert. Ces dernières ont souvent des antécédents de fausses-couches spontanées à répétition.

Evolution

Certains enfants meurent de détresse respiratoire. Dans la majorité des cas qui survivent, le tonus musculaire et la motricité vont se développer, les troubles de la succion-déglutition vont s'amender. La diplégie faciale va persister et même s'accroître. Ces enfants auront un retard des acquisitions motrices, mais finiront tous par marcher, entre 2 et 4 ans, plus ou moins gênés par des rétractions et/ou des séquelles des pieds équins.

Progressivement, dans les 2/3 des cas, se dégagera l'évidence que l'enfant a un retard de l'éveil.

L'abord diagnostique de la DMC peut se situer à divers âges: le plus souvent pour une hypotonie néo-natale, mais chez certains l'hypotonie et les troubles de la déglutition disparaissent rapidement, et c'est pour un retard de la tenue assise ou de la marche que l'enfant sera vu. Parfois, toutes les difficultés initiales auront été modérées ou oubliées et le motif de consultation sera un retard mental ou des difficultés scolaires. Dans 9 cas sur 10 la diplégie faciale (Harper, 1979, 1986; Renault et al., 1991), permet d'évoquer le diagnostic: visage hypotonique, bouche ouverte avec écoulement salivaire, discret ptosis, parfois associé à un strabisme. Cette dysmorphie donne souvent à l'enfant un aspect plus retardé qu'il n'est en réalité.

Le retard mental qui existe dans 70% des cas est de type modéré ou léger, avec un QI compris entre 50 et 80 (Harper, 1979). C'est un retard stable qui s'accompagne souvent de troubles de l'élocution dus en particulier à l'hypotonie des muscles des joues, du voile du palais et au palais ogival (Harper, 1979, 1986).

Confirmation du diagnostic

La notion d'une histoire familiale de maladie de Steinert est de première importance, mais manque le plus souvent lors de l'enquête initiale. Tous les cas de DMC sont issus de mères atteintes de la maladie (Harper, 1986; Renault et al., 1991). Souvent ces mères ne se plaignent d'aucun trouble et ne sont diagnostiquées qu'à la naissance d'un enfant sévèrement atteint, ou plus tard quand le diagnostic de maladie de Steinert congénitale est évoqué chez l'enfant. La plupart de ces femmes ont en fait une myotonie clinique, et toujours une myotonie électrique typique (Harper, 1979).

Chez l'enfant, la myotonie clinique n'apparaît que vers 6-10 ans, parfois vers 4 ans (Renault et Fedida, 1991). Classiquement, la myotonie électrique n'est décelable qu'à partir de 3-4 ans. En fait, l'utilisation d'une stimulation électrique prolongée d'un nerf moteur permet de provoquer des salves myotoniques typiques, même chez le nouveau-né (Renault et Fedida, 1991).

La biopsie musculaire chez l'enfant permet dans la plupart des cas d'établir le diagnostic (Harper, 1979).

Génétique

Classiquement, le risque pour une femme porteuse d'une maladie de Steinert, d'avoir un premier enfant atteint d'une DMC est de 10% (elle a 50% de chances d'avoir un enfant normal, et 40% d'avoir un enfant atteint d'une forme tardive, ou infantile). Après avoir eu un enfant atteint de cette forme, le risque de DMC passe à 40% pour le suivant (Koch et al., 1991).

En fait les données de la génétique, du diagnostic de la maladie de Steinert, et en particulier de la forme congénitale, ainsi que celles du diagnostic anté-natal viennent d'être bouleversées par les progrès fulgurants de la biologie moléculaire (Harley et al., 1992a, 1992b). On savait que le gène de la dystrophie myotonique était situé en 19q.13.3. Le gène vient d'être cloné et séquencé.

Une séquence instable due à la répétition d'un triplet: Cytosine-Thymine-Guanine (CTG)_n a été mise en évidence dans la région du gène de la maladie. Cette séquence instable a tendance à s'amplifier chez les sujets atteints (comme pour le syndrome de l'X-fragile). L'extension de cette séquence est corrélée avec la sévérité et la précocité de la maladie. Les sujets porteurs de la forme classique, tardive, ont une extension modérée. Ceux atteints d'une forme congénitale ont une extension maximale (alors que la mère n'a qu'une extension modérée).

L'extension de la séquence s'accroît au cours des générations successives, expliquant le phénomène d'anticipation, qui culmine dans la forme congénitale.

L'arriération mentale de la DMC n'est pas liée, dans la majorité des cas, à une anoxie cérébrale due à une détresse néo-natale, car les enfants qui ont eu une souffrance néo-natale aiguë ont le même QI moyen que ceux qui y ont échappé (Harper, 1979). Les troubles neurologiques néo-natals et l'arriération mentale de la DMC semblent dus à un facteur atteignant le fœtus in utero (Harper, 1979, 1986). L'association du couple mère Steinert/fœtus Steinert semble nécessaire à la production et/ou à l'action délétère de ce facteur anté-natal. Nécessaire, mais non suffisante, car tous les enfants porteurs du gène de la maladie de Steinert, nés d'une mère porteuse de la maladie n'ont pas obligatoirement une DMC. Ils peuvent avoir une forme de l'enfance ou une forme classique. Certaines mères ont eu un ou plusieurs enfants atteints d'une DMC, et un ou plusieurs enfants atteints d'une autre forme (Koch et al., 1991). L'association d'une mère saine et d'un fœtus porteur d'une extension majeure, à partir d'un gène transmis par le père, ne donne pas lieu à une DMC (Harley et al., 1992a). Les cas de DMC sont liés à l'association d'une mère porteuse d'une extension modérée et d'un fœtus porteur d'une extension majeure. De cette association pourrait résulter la production d'un facteur "toxique" pour le fœtus in utero, qui provoquera la myopathie fœtale et l'atteinte cérébrale (Harper,

1979, 1986).

Les données de la biologie moléculaire sont très importantes pour la prévention de l'arriération mentale due à la DMC: a) l'étude de l'ADN peut affirmer ou infirmer le diagnostic de DMC chez tout enfant suspect, y compris le nouveau-né, et chez sa mère (Harley et al., 1992a); b) cette étude de l'ADN autorise un diagnostic anté-natal très fiable qui peut éviter la survenue d'un nouveau cas dans la famille (Harley et al., 1992a); c) la précision de l'analyse génétique devrait permettre, en fonction de l'importance de l'extension de la séquence instable chez le fœtus, de prédire le type de dystrophie myotonique dont il sera atteint (Harley et al., 1992a).

Conclusion

Devant tout enfant porteur d'une arriération

mentale *apparemment inexpliquée, il convient de toujours évoquer une possible DMC. L'étude de la mère est un élément fondamental de la démarche diagnostique. Etablir un tel diagnostic est devenu d'autant plus impératif que l'on dispose depuis peu d'un diagnostic anté-natal qui semble très fiable. La recherche d'une myotonie, et d'antécédents familiaux évocateurs d'une maladie de Steinert, devrait être systématique chez toute femme envisageant une grossesse, ce qui permettrait d'éviter la survenue d'un premier cas de DMC dans les familles. Ceci en attendant que le screening systématique de l'ADN chez toute femme en âge d'être enceinte rende évitables la DMC et son arriération mentale.

BIBLIOGRAPHIE

HARLEY, H. G., RUNDLE, S. A., REARDON, W., MYRING, D. J., CROW, S., BROOK, J. D., HARPER, P. S., SHAW, D. J. (1992a) Instable DNA sequence in myotonic dystrophy. *Lancet*, 339, 1125-1128.

HARLEY, H. G., BROOK, J. D., RUNDLE, S. A., CROW, S., REARDON, W., BUCKLER, A. J., HARPER, P. S., HOUSMAN, D. E., SHAW, D. J. (1992b) Expansion of an instable DNA region and phenotypic variation in myotonic dystrophy. *Nature*, 355, 545-546.

HARPER, P. S. (1979) *Myotonic dystrophy*. Philadelphia, W. B. Saunders, éd.

HARPER, P. S. (1986) *Myotonic disorders*, 1267-1296. In: Engel, A. G., Banker, B. Q., eds. Myology. New York, McGraw Hill.

KOCH, M. C., GRIMME, T., HARLEY, H. G., HARPER, P. S. (1991) Genetic risks for children of women with myotonic dystrophy. *Am J Hum Genet*, 48, 1084-1091.

RENAULT, F., FEDIDA, A. (1991) Les signes électromyographiques précoces de la dystrophie myotonique congénitale. Etude de dix cas. *Neurophysiol clin*, 21, 201-211.

RENAULT, F., FEDIDA, A., HARPEY, J.-P. (1991) Forme congénitale de la dystrophie myotonique de Steinert: étude clinique et électromyographique de 12 cas. In: Journées Parisiennes de Pédiatrie. Paris, Flammarion Médecin-Sciences, éd. 243-249.