



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Arnaud MARCHAL

le 12 janvier 2010

La Dystrophie Myotonique

Fréquence et corrélation des troubles cliniques et
biologiques d'une cohorte de 70 patients.

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Pierre KAMINSKY

Président

M. le Professeur Marc DEBOUVERIE

Juges

M. le Professeur Marc KLEIN

Mme le Docteur Joëlle DEIBENER-KAMINSKY

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Arnaud MARCHAL

le 12 janvier 2010

La Dystrophie Myotonique

Fréquence et corrélation des troubles cliniques et
biologiques d'une cohorte de 70 patients.

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Pierre KAMINSKY

Président

M. le Professeur Marc DEBOUVERIE

Juges

M. le Professeur Marc KLEIN

Mme le Docteur Joëlle DEIBENER-KAMINSKY

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE
Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen *Recherche* : Professeur Jean-Louis GUEANT
Vice Doyen *Pédagogie* : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen *Campus* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Assesseeurs :
du 1er Cycle :
du 2ème Cycle :
du 3ème Cycle :
Filières professionnalisées :
Prospective :
FMC/EPP :

M. Christophe NEMOS
M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
M. le Professeur Christophe CHOSEROT
M. le Professeur Laurent BRESLER
M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT
Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Michel DUC - Jean DUHÉILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gabriel FAIVRE – Gérard FIEVE - Jean FLOQUET
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ
Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET – Christian JANOT - Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ - Pierre MATHIEU
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL - Jean PREVOT
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT
Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ
Gérard VAILLANT – Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3ème sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2ème sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3ème sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLLOUL

4ème sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI

3ème sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2ème sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3ème sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUSSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2ème sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2ème sous-section : (*Réanimation médicale ; médecine d'urgence*)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2ème sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4ème sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5ème sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2ème sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3ème sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2ème sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3ème sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

4ème sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2ème sous-section : (Chirurgie digestive)

3ème sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4ème sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2ème sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2ème sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3ème sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3ème sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2ème sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Béatrice MARIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

2ème sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE

3ème sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4ème sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIERE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3ème sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4ème sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

2ème sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4ème sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

4ème sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Patrick ROSSIGNOL

50ème Section : RHUMATOLOGIE

1ère sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

**54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5ème sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61ème section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA – Monsieur Pierre TANKOSIC

66ème section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Professeur associé Alain AUBREGE
Professeur associé Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean FLOQUET - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – - Professeur Guy PETIET
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jacques ROLAND - - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRASBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
nstitute of Technology, Atlanta (USA)

À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur de médecine interne.

Vous nous faites le très grand honneur de bien vouloir accepter la présidence et la direction de cette thèse. Votre écoute attentive, vos conseils et vos remarques nous ont permis de mener à bien ce travail.

C'est avec beaucoup de gratitude que nous vous remercions de la confiance et du soutien que vous nous témoignez. Nous vous sommes extrêmement reconnaissant de m'avoir accueilli dans votre service, proposé plusieurs sujets de thèse, accompagné dans mon travail et donné envie de me mettre à l'astronomie.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre haute considération, de notre profond respect, et de nos sincères remerciements.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur en neurologie.

Vous nous faites le grand honneur d'accepter de juger notre travail.

Recevez l'expression de nos profonds remerciements et de notre respectueuse reconnaissance.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Marc KLEIN

Professeur en endocrinologie.

Vous nous faites le grand honneur d'accepter de juger notre travail.

Recevez l'expression de nos profonds remerciements et de notre respectueuse reconnaissance.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Madame le Docteur Joëlle DEIBENER-KAMINSKY

Docteur en médecine interne.

Vous nous faites le grand honneur d'accepter de juger notre travail.

Nous vous remercions de votre présence et pour votre encadrement et le partage de vos connaissances durant notre dernier stage d'interne.

Veuillez trouver ici l'expression de toute notre gratitude et de tout notre respect.

À mes parents.

Je souhaite leur dédier ce travail.

Je leur dois d'avoir mené à bien mes études. Leur présence et leur soutien ont toujours été sans faille. Ils m'ont toujours encouragé et soutenu dans mes décisions. Qu'ils trouvent dans ce travail la récompense de leur confiance.

Qu'ils sachent que je les aime tous deux profondément et que je les remercie d'avoir eu la bonne idée de me concevoir.

Au futur docteur Priscilla BRABLÉ.

Sa présence et son soutien ont toujours été le moteur de mon travail, sans négliger ses repas et ses pâtisseries issues de son indéniable génie culinaire.

Je lui souhaite de connaître rapidement ce chemin personnel, difficile mais captivant, qu'est le travail de thèse.

À mon frère Dimitri, pour les moments de détente partagé sur le net.

À ma défunte sœur Ingrid.

À Monsieur et Madame BRABLÉ, pour les excellents moments passés ensemble, les anecdotes médicales et les kilogrammes de moules-frites.

A Melle Aurore BRABLÉ pour les nombreux fous rires et les calembours échangés au fil du temps.

À mes amis, médecins ou non, pour les soirées passées ensemble et les moments de détente qu'ils m'ont accordé.

SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Table des matières

<i>Table des tableaux</i>	20
<i>Table des figures</i>	21
<i>Liste des abréviations</i>	22
1 Introduction	23
1.1. Génétique	24
1.2. Clinique	25
1.2.1 Atteintes musculaires	25
1.2.2 Atteintes cardiaques	27
1.2.3 Atteintes oculaires	27
1.2.4 Atteintes endocriniens	28
1.2.5 Atteintes respiratoires	28
1.2.6 Calvitie précoce	29
1.2.7 Atteintes neurologiques	29
1.3 Diagnostic	29
1.3.1 Clinique	30
1.3.2 EMG	30
1.3.3 Test génétique	31
2 L'ETUDE	32
2.1 Présentation	32
2.1.1 Objectif	32
2.1.2 Lieu de l'étude	32

2.2 Méthode	33
2.2.1 Choix de l'enquête	33
2.2.1 Critères d'inclusion	33
2.2.2 Recueil des données	33
2.2.2.1 Informations générales	36
2.2.2.2 Troubles moteurs	36
2.2.2.3 Troubles ophtalmologiques	36
2.2.2.4 Troubles cardiaques	37
2.2.2.5 Troubles de la ventilation	37
2.2.2.6 Troubles endocriniens	38
2.2.2.7 Troubles immunitaires	38
2.2.2.8 Troubles neurologiques	38
2.2.2.9 Atteinte musculaire	39
2.2.2.10 Caractéristiques génétiques	39
2.2.3 Analyse statistique	39
2.2.4 Difficultés rencontrées	40
3 RESULTATS	41
3.1 Nombre de patients recueillis	41
3.2 Analyse descriptive	41
3.2.1 Caractéristiques des patients	41
3.2.1.1 Age des patients	41
3.2.1.2 Sexe	42
3.2.1.3 Age de diagnostic	43
3.2.1.4 Durée du suivi	43
3.2.2 Troubles moteurs	44

3.2.2.1 Aide à la marche	45
3.2.2.2 Utilisation d'un fauteuil roulant	45
3.2.3 Troubles ophtalmologiques	45
3.2.3.1 Présence d'un ptosis	45
3.2.3.2 Présence de troubles oculomoteurs	46
3.2.3.3 Présence d'une cataracte.	47
3.2.4 Troubles cardiologiques	47
3.2.4.1 FE	47
3.2.4.2 Présence de troubles du rythme cardiaque	48
3.2.4.3 Présence de troubles de la conduction cardiaque	49
3.2.4.4 Présence de potentiels tardifs	49
3.2.4.5 Présence d'un pace maker	50
3.2.5 Troubles de la ventilation	50
3.2.6 Troubles endocriniens	51
3.2.6.1 Présence d'un diabète	51
3.2.6.2 Présence d'une dysthyroïdie	51
3.2.6.3 Présence d'un goitre	52
3.2.6.4 Présence d'une hyper-calcémie	52
3.2.6.5 Présence d'un déficit en testostérone chez les hommes	52
3.2.7 Troubles immunitaires	53
3.2.7.1 Présence d'un déficit en lymphocytes	53
3.2.7.2 Présence d'un déficit en immunoglobulines	53
3.2.8 Troubles neurologiques	54
3.2.8.1 Présence d'un retard mental	54
3.2.8.2 Présence d'une somnolence au score d'Epworth	55

3.2.9 Atteinte musculaire	55
3.2.10 Nombre de triplets CTG	55
3.3 Analyse statistique	56
3.3.1 Lien entre le nombre de répétitions CTG et la variable étudiée	56
3.3.1.1 Le taux de CPK	56
3.3.1.2 La FE	57
3.3.1.3 La présence d'un retard mental	58
3.3.1.4 La présence d'une cataracte	58
3.3.1.5 L'aide aux déplacements	59
3.3.1.6 Avec un trouble du rythme ou de la conduction cardiaque	60
3.3.1.7 Avec la présence d'un pace maker	61
3.3.1.8 Avec l'âge du diagnostic	62
3.3.1.9 Avec la CV	63
3.3.1.10 Avec la présence de troubles de la ventilation	64
3.3.1.11 Avec le taux des IgG totales	65
3.3.2 Lien entre le taux de CPK et les variables étudiées	66
3.3.2.1 L'aide aux déplacements	66
3.3.2.2 La FE	66
3.3.2.3 La présence de troubles de la ventilation	68
3.3.3 Lien entre l'âge et les variables étudiée	69
3.3.3.1 La cataracte	69
3.3.3.2 Le PM	70
3.3.3.3 Les troubles de la mobilité	71
4 Discussion	72
4.1 Echantillon	72

4.2 Prévalence	72
4.2.1 Supérieur à 50%	73
4.2.2 Inférieur à 50%	74
4.3 Différence hommes – femmes	75
4.4 Corrélations	76
4.4.1 Le nombre de triplets CTG	76
4.4.2 Le taux de CPK	76
4.4.3 L'âge	77
5 Conclusion	78
BIBLIOGRAPHIE	79
ANNEXES	87
<i>Annexe 1</i>	87

Table des tableaux

TABEAU 1 : PRESENCE DE TROUBLES MOTEURS EN FONCTION DU SEXE.....	44
TABEAU 2 : UTILISATION D'UNE AIDE A LA MARCHE EN FONCTION DU SEXE.....	45
TABEAU 3 : PRESENCE D'UN PTOSIS EN FONCTION DU SEXE.....	46
TABEAU 4 : PRESENCE DE TROUBLES OCULOMOTEURS EN FONCTION DU SEXE	46
TABEAU 5 : PRESENCE D'UNE CATARACTE EN FONCTION DU SEXE	47
TABEAU 6 : FE<60% EN FONCTION DU SEXE	48
TABEAU 7 : PRESENCE DE TROUBLES DU RYTHME CARDIAQUE EN FONCTION DU SEXE.....	48
TABEAU 8 : PRESENCE DE TROUBLES DE LA CONDUCTION EN FONCTION DU SEXE.....	49
TABEAU 9 : POTENTIELS TARDIFS POSITIFS EN FONCTION DU SEXE	49
TABEAU 10 : PACE MAKER EN PLACE EN FONCTION DU SEXE.....	50
TABEAU 11 : PRESENCE DE TROUBLES DE LA VENTILATION EN FONCTION DU SEXE	51
TABEAU 12 : PRESENCE D'UNE HYPER-CALCEMIE EN FONCTION DU SEXE.....	52
TABEAU 13 : PRESENCE D'UN DEFICIT EN LYMPHOCYTES.....	53
TABEAU 14 : DEFICIT EN IMMUNOGLOBULINES	53
TABEAU 15 : PRESENCE D'UN DEFICIT EN IgG EN FONCTION DU SEXE	54
TABEAU 16 : PRESENCE D'UN RETARD MENTAL EN FONCTION DU SEXE	54
TABEAU 17 : CPK >171 UI/L EN FONCTION DU SEXE.....	55
TABEAU 18 : CPK > 171UI/L EN FONCTION DU NOMBRE DE TRIPLETS CTG	57
TABEAU 19 : FREQUENCE DU RETARD MENTAL EN FONCTION DU NOMBRE DE TRIPLETS CTG.....	58
TABEAU 20 : PRESENCE D'UNE CATARACTE EN FONCTION DU NOMBRE DE TRIPLETS CTG	59
TABEAU 21 : PRESENCE D'UN TROUBLE DU RYTHME ET/ OU DE LA CONDUCTION CARDIAQUE EN FONCTION DU NOMBRE DE TRIPLETS CTG.....	60
TABEAU 22 : PRESENCE D'UN PACE MAKER EN FONCTION DU NOMBRE DE TRIPLETS CTG	61
TABEAU 23 : AIDES AUX DEPLACEMENTS EN FONCTION DU TAUX DE CPK.....	66
TABEAU 24 : FE<60% EN FONCTION DU TAUX DE CPK.....	67
TABEAU 25 : PRESENCE DE TROUBLES DE LA VENTILATION EN FONCTION DU TAUX DE CPK	68
TABEAU 26 : PRESENCE D'UNE CATARACTE EN FONCTION DE L'AGE	69
TABEAU 27 : PRESENCE DE TROUBLE DE LA MOBILITE EN FONCTION DE L'AGE	71

Table des figures

FIGURE 1 : EMG DANS LE CAS D'UNE DYSTROPHIE MYOTONIQUE.....	31
FIGURE 2 : REPARTITION EN FONCTION DE L'AGE	42
FIGURE 3 : REPARTITION EN FONCTION DE L'AGE DE DIAGNOSTIC	43
FIGURE 4 : CORRELATION TRIPLETS CTG / CPK	56
FIGURE 5 : CORRELATION TRIPLETS CTG / FE.....	57
FIGURE 6 : CORRELATION TRIPLETS CTG / CATARACTE	58
FIGURE 7 : CORRELATION TRIPLETS CTG / AIDE AUX DEPLACEMENTS	59
FIGURE 8 : CORRELATION TRIPLETS CTG / TROUBLES DU RYTHME OU DE CONDUCTION	60
FIGURE 9 : CORRELATION TRIPLETS CTG / PACE MAKER	61
FIGURE 10 : CORRELATION TRIPLETS CTG / AGE DU DIAGNOSTIC	62
FIGURE 11 : CORRELATION NOMBRE DE TRIPLETS CTG / CAPACITE VITALE.....	63
FIGURE 12 : CORRELATION TRIPLETS CTG / TROUBLES DE VENTILATION.....	64
FIGURE 13 : TROUBLES VENTILATOIRES EN FONCTION DU NOMBRE DE TRIPLETS CTG.....	64
FIGURE 14 : CORRELATION NOMBRE DE TRIPLETS CTG / TAUX DES IgG TOTALES	65
FIGURE 15 : CORRELATION TAUX DE CPK / AIDE AUX DEPLACEMENTS.....	66
FIGURE 16 : CORRELATION TAUX DE CPK / FE	67
FIGURE 17 : CORRELATION TAUX DE CPK / TROUBLES DE LA VENTILATION	68
FIGURE 18 : CORRELATION AGE / PRESENCE D'UNE CATARACTE.....	69
FIGURE 19 : CORRELATION AGE / PRESENCE D'UN PM	70
FIGURE 20 : CORRELATION AGE / PRESENCE DE TROUBLE DE LA MOBILITE.....	71

Liste des abréviations

ACFA	Arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire
BAV	Bloc auriculo-ventriculaire
CV	Capacité vitale
CPK	Créatine phosphokinase
CPT	Capacité pulmonaire totale
DM1	Dystrophie myotonique de type 1
ECG	Electrocardiogramme
EFR	Exploration fonctionnelle respiratoire
EMG	Electromyogramme
FE	Fraction d'éjection ventriculaire
FSH	Hormone folliculo-stimulante
IgA	Immunoglobuline de type A
IgG	Immunoglobuline de type G
IgM	Immunoglobuline de type M
LH	Hormone lutéinisante
PaCO ₂	pression partielle en gaz carbonique dans le sang artériel
PaO ₂	pression partielle en oxygène dans le sang artériel
QI	Quotient intellectuel
T4l	Thyroxine libre
TACFA	Tachyarythmie cardiaque par fibrillation auriculaire
TSHus	Hormone thyroïdienne ultra-sensible
VEMS	Volume expiratoire maximum seconde

1 Introduction

La dystrophie myotonique de type 1 (DM1) est actuellement la plus fréquente des maladies musculaires héréditaires. Elle est due à une amplification anormale de triplets nucléotidiques CTG dans la partie 3' non codante de gène *DMPK*. Le gène est situé sur le bras long du chromosome 19 (19q13-2) et code pour une protéine appelée « *myotonine* » qui est une protéine-kinase cAMP dépendante (1-3). Son rôle précis reste actuellement inconnu.

La transmission de la maladie s'effectue sur un mode autosomal dominant. On note cependant que l'expression phénotypique de la maladie tend à s'aggraver de génération en génération : c'est le phénomène d'anticipation (4).

Cliniquement, cela se traduit par des formes « bénignes » de révélation tardive, puis la maladie apparaît de plus en plus tôt dans la descendance (adulte jeune puis enfance). Le phénomène d'anticipation est corrélé à l'augmentation de l'expansion CTG de génération en génération (4). La forme la plus sévère se révèle chez le nouveau-né. Elle correspond à une amplification CTG très importante et survient lorsque la mère est atteinte de dystrophie myotonique même avec une amplification CTG peu importante (4).

La prévalence de la DM1 est estimée à environ 1/20.000 et de ce fait, elle peut être rencontrée en médecine générale chez les patients adultes voire chez les enfants.

Il existe différentes appellations de cette maladie :

- Myotonie de Steinert
- Maladie de Steinert
- Dystrophie myotonique de type I

1.1. Génétique

La variabilité des symptômes de certaines maladies génétiques a permis de mettre en évidence les mutations instables par augmentation de répétition de triplets nucléotidiques. Normalement stables, ses répétitions peuvent augmenter en taille.

L'expression phénotypique (donc la symptomatologie) dépend de la taille des répétitions, expliquant l'existence de formes précoces et de formes tardives avec un clinique variable d'un individu à l'autre (5).

La dystrophie myotonique est due à l'amplification massive d'une répétition CTG au niveau de l'exon 15 dans la région 3' non codante du gène DMPK (2, 3, 6, 7). Le pré-ARN messager (ARNm) mutant, copie de ce gène, contient ainsi une expansion équivalente de triplets CUG (8). Les CUG-ARN sont bloqués et amassés dans des foyers nucléaires, appelés « *nuclear foci* » par des protéines, les « *Muscleblind-proteins* ». Cette séquestration dans le noyau empêche leur épissage. Les CUG-ARN sont aussi liés par des *CUG-binding-proteins* et les protéines *hnRNP H*. Ces protéines sont impliquées dans la régulation de l'épissage alternatif, la stabilité et l'exportation des ARNm. La liaison des CUG-ARN à ces protéines entraîne une régulation par le haut de leur synthèse, et la séquestration d'autre ARNm transcrits de gènes distants du DMPK. D'autres mécanismes d'inhibition de la transcription sont également décrits (9, 10).

La dystrophie myotonique est donc une maladie de l'ARN (9, 10). L'inhibition de la transcription de multiples gènes explique le caractère multi-systémique de l'affection : maladie musculaire, mais aussi myotonie, atteinte cardiaque, cataracte, intolérance au glucose etc... (11, 12, 13).

1.2. Clinique

Cliniquement, la dystrophie myotonique est caractérisée par un grand nombre et une grande variabilité des symptômes chez les patients en inter ou intrafamilial (14, 15), ainsi qu'une variabilité de l'âge d'apparition de ces symptômes avec une prédominance chez l'adulte jeune entre 20 et 40 ans (4, 16). Il existe des formes dites « bénignes » d'apparition tardive et des formes néo-natales graves.

La forme classique associe à des degrés divers des atteintes musculaires, cardiaques, oculaires, endocriniennes, neurologiques et une calvitie précoce (17, 18).

Il est fréquent de constater un délai d'une dizaine d'année entre le premier symptôme de la maladie et son diagnostic (4). Ceci est expliqué par la méconnaissance de la maladie par les médecins et par la négligence par les patients de leurs troubles (19, 20).

1.2.1 Atteintes musculaires

Elles apparaissent progressivement et plutôt à l'âge adulte. L'atteinte musculaire est double :

- Atrophie et faiblesse musculaires progressives d'une part.
- Myotonie d'autre part.

L'atrophie et la faiblesse musculaires ont une topographie particulière (4). Elles affectent la face (musculature de la joue) et les muscles oculomoteurs, donnant un faciès typique avec visage émacié. Dans les cas sévère, on note des déformations avec palais ogival et troubles de l'articulé dentaire. L'atteinte des fléchisseurs du cou est

caractéristique. L'évolution concerne ensuite la musculature distale : les muscles les plus touchés sont ceux des pieds, de la loge antéro-externe de la jambe et des mains. Dans les formes les plus évoluées, apparaît une atteinte des ceintures.

La myotonie est un trait caractéristique de la maladie (4). Elle affecte tous les muscles, y compris les muscles lisses. La myotonie est un trouble de la relaxation musculaire. Les muscles parviennent à se contracter sans parvenir à se relâcher facilement. Cela donne une forme de raideur dans les mains et peut se reconnaître lors d'une poignée de mains (signe de la « *main accapareuse* »).

La myotonie et l'atrophie musculaire sont responsables des troubles de la marche pouvant apparaître et nécessiter parfois une aide à la déambulation (canne simple, cannes anglaises, déambulateur, fauteuil roulant) (21, 22).

La myotonie des muscles lisses est responsable de troubles digestifs (semblables à ceux d'une colopathie fonctionnelle) (23), de troubles urinaires (24) et de problèmes obstétricaux (25, 26, 27, 28).

1.2.2 Atteintes cardiaques

L'atteinte cardiaque est un problème majeur dans le suivi des patients atteints d'une DM1 (29, 30). Sur le plan cardiaque, on retrouve des troubles du rythme cardiaque, à type d'ACFA, TACFA, flutter auriculaire (25, 26, 27, 31, 32), ou des troubles de la conduction tel que des blocs de branche complets ou incomplets, ou des BAV de gravités variables (29, 33). A un stade plus avancé, on peut noter des épisodes de tachycardie ou de fibrillation ventriculaire (34, 35).

Ces anomalies cardiaques sont une des causes de mortalité de ces patients et nécessitent la pose d'un pace maker (34, 35, 36).

Le suivie des patients comporte de ce fait un examen cardiologique avec ECG (37) et éventuellement d'autres explorations comme un enregistrement Holter et une mesure des potentiels tardifs.

L'autre type d'atteinte est plus rarement observé. Elle correspond à une dégénérescence des fibres musculaire du myocarde avec pour conséquence une cardiomyopathie avec baisse de la FE (38).

1.2.3 Atteintes oculaires

Sur le plan oculaire on retrouve des signes liés à l'atteinte motrice avec la possibilité de noter un ptosis palpébral et/ou des troubles de l'oculomotricité avec strabisme (4).

On retrouve également la présence de rétinopathie {Ginsberg, 1978 #3801} et surtout une cataracte uni ou bilatérale (40, 41).

Cette cataracte est identique aux cataractes séniles et se traitent de la même façon (40, 41).

Il est à noter le cas d'une dystrophie myotonique découverte à l'occasion d'une cataracte chez un homme de 27 ans (42).

1.2.4 Atteintes endocriniens

Les atteintes endocriniennes pouvant être retrouvée sont le diabète, l'hypogonadisme et les dysthyroïdies (43).

Les patients sont donc suivis sur le plan biologique avec notamment la mesure de la glycémie, TSHus, T4l, LH, FSH, testostéronémie,...

1.2.5 Atteintes respiratoires

L'atteinte respiratoire est un problème crucial dans le suivi des patients affectés d'une DM1 (44). La faiblesse musculaire peut toucher les muscles respiratoires avec pour conséquence un syndrome respiratoire restrictif (45).

Le suivi des patients comportent une EFR avec spirométrie, pléthysmographie et mesures de la CV, CPT et des VEMS. L'oxymétrie artérielle doit aussi être effectuée.

Outre une hypoxémie liée à une insuffisance respiratoire restrictive, les patients DM1 présentent fréquemment une hypercapnie d'origine multifactorielle : hypoventilation alvéolaire, mais aussi troubles des commandes respiratoires (46, 47).

Par ailleurs, on peut retrouver aussi des syndromes d'apnées du sommeil (46, 47).

1.2.6 Calvitie précoce

Les patients atteints de dystrophie myotonique présentent souvent une calvitie précoce plus marquée chez les hommes que chez les femmes (4, 19).

Le mécanisme de cette calvitie est actuellement inconnu.

1.2.7 Atteintes neurologiques

Il existe des troubles du sommeil avec des tendances à l'endormissement pouvant devenir diurne. L'hyper-somnolence est multifactorielle (28) : hypercapnie liée à l'insuffisance respiratoire et aux troubles de la commande respiratoire, mais aussi atteinte neurologique centrale avec un syndrome que certains auteurs ont voulu proche de la narcolepsie (48-53).

On note aussi la présence de difficultés cognitives qui peuvent concerner l'attention, la mémoire, la planification des événements, ... avec pour conséquence un possible retard mental variable d'un individu à l'autre (54-58). La forme congénitale de la dystrophie myotonique entraîne quasiment systématiquement un retard psychomoteur (22, 59).

1.3 Diagnostic

Le diagnostic de la dystrophie myotonique repose sur la clinique, éventuellement sur l'EMG et sur le test génétique. La biopsie musculaire ne trouve plus sa place dans la procédure diagnostique.

1.3.1 Clinique

L'interrogatoire du patient retrouve une fatigabilité musculaire d'apparition progressive.

La topographie de l'atteinte musculaire est typique : muscle oculomoteur, face, sternocléidomastoïdien, musculature distale ce qui, avec la calvitie, donne un tableau très évocateur de la maladie (4).

La façon habituelle de mettre en évidence cliniquement la myotonie est de demander au patient d'effectuer une contraction volontaire assez forte, par exemple, fermer le poing, la dystrophie myotonique touchant préférentiellement les extrémités. La réouverture de la main est lente avec souvent une contraction active des muscles antagonistes.

On peut également utiliser la percussion du muscle qui, au lieu d'une brève contraction idiomusculaire, montre une contraction soutenue plusieurs secondes et un relâchement long de l'ensemble du corps musculaire.

1.3.2 EMG

L'EMG montre un aspect caractéristique d'une myotonie sous forme d'une salve de potentiels d'action qui survient au repos à l'insertion de l'aiguille et qui, après contraction, accompagne toute la phase de décontraction lente des fibres musculaires.

L'amplitude et la fréquence vont en diminuant progressivement.

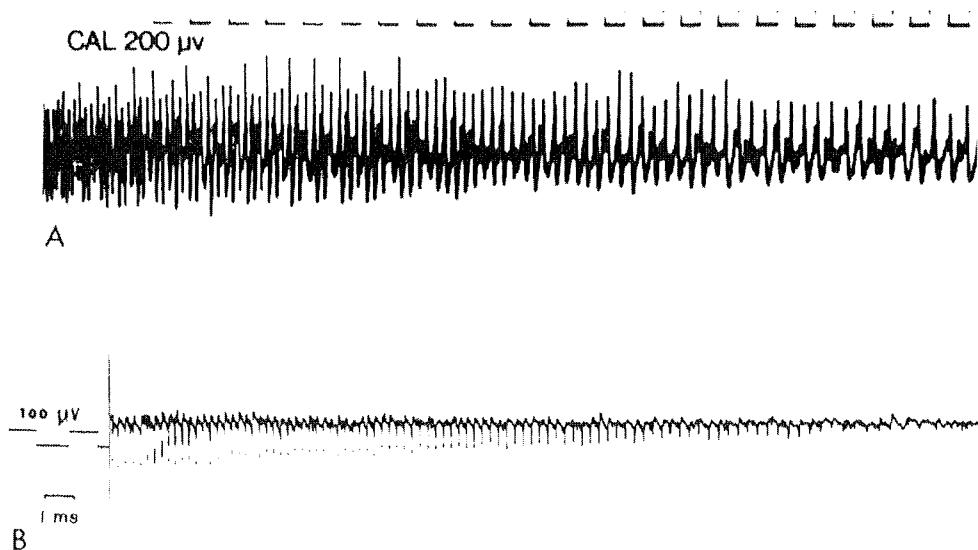


Figure 1 : EMG dans le cas d'une dystrophie myotonique.

1.3.3 Test génétique

Le test génétique confirme la dystrophie myotonique en mettant en évidence la répétition anormale des triplets CTG dans le gène DMPK sur le chromosome 19.

Elle s'effectue sur l'ADN génomique extrait des leucocytes sanguins, avec amplification génique par PCR et analyse en Southern blot (60). L'analyse prénatale est possible sur le liquide amniotique (60).

Entre 5 et 34 triplets, le test est négatif et le patient est considéré comme non atteint.

Entre 35 et 50 triplets, on parle de prémutation. Bien que la répétition soit supérieur à la normal, elle est insuffisante pour se manifester cliniquement. Mais cette répétition entraîne une instabilité pouvant faire apparaître la maladie dans la descendance.

Au delà de 50 triplets, le diagnostic de dystrophie myotonique est confirmé.

2 L'étude

2.1 Présentation

2.1.1 Objectif

L'objectif de l'étude est une analyse descriptive clinico-biologique d'une cohorte de patients affectés d'une dystrophie myotonique de type 1.

L'analyse a portée sur les différents aspects de la maladie, plus particulièrement cardiaques, pulmonaires, et endocriniens.

Les différentes variables ont été analysées afin de rechercher la fréquence des anomalies, d'étudier l'existence ou non d'une différence homme – femme , et de rechercher une éventuelle liaison entre les anomalies constatées.

2.1.2 Lieu de l'étude

Il s'agit d'une enquête rétrospective transversale s'appuyant sur les dossiers des patients atteints de dystrophie myotonique suivis dans l'unité de Médecine Interne orienté vers les Maladies Orphelines et Systémique du CHU de Nancy (appartenant au Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires de Nancy-Reims, Strasbourg).

2.2 Méthode

2.2.1 Choix de l'enquête

Bien que la dystrophie myotonique soit la myotonie la plus fréquente chez l'adulte, elle ne peut représenter statistiquement que quelques cas dans une patientèle d'un cabinet de médecine générale. Le moyen le plus efficace et le plus fiable était d'utiliser les dossiers de suivi de ses patients dans un service spécialisé.

2.2.1 Critères d'inclusion

L'unité de Médecine Interne orienté vers les Maladies Orphelines et Systémique du CHU de Nancy suit les patients adultes (âge supérieur à 18ans), atteints de dystrophie myotonique domiciliés essentiellement dans l'Est de la France. Ce suivi s'effectue depuis plusieurs années. Ce sont ces dossiers qui ont servi de support à cette étude. Le critère d'inclusion était un diagnostic posé de dystrophie myotonique par test génétique chez le patient, ou une dystrophie myotonique documentée chez un parent au 1^{er} degré.

2.2.2 Recueil des données

Le recueil des données a été effectué à partir des dossiers des patients hospitalisés entre novembre 2006 et mai 2007. Le choix des variables étudiées était basé à partir d'une revue de la littérature et sur les informations disponibles dans les dossiers des patients.

Les seuils de normalité des examens biologiques sont ceux du laboratoire de biologie du CHU de Nancy où les prélèvements ont été effectués.

Les variables recueillies étaient les suivantes.

- Données démographiques
 - Age des patients
 - Sexe
 - Age au moment du diagnostic de dystrophie myotonique
 - Durée de suivi
- Données fonctionnelles
 - Utilisation d'une aide aux déplacements
 - Utilisation d'une aide à la marche
 - Utilisation d'un fauteuil roulant
- Données ophtalmologiques
 - Présence d'un ptosis
 - Présence de troubles oculomoteurs
 - Présence d'une cataracte
- Données cardiologiques
 - Fraction d'éjection (FE)
 - Présence de troubles du rythme cardiaque
 - Présence de troubles de la conduction cardiaque
 - Potentiels tardifs
 - Présence d'un pace maker
- Données pneumologiques

- Capacité vitale forcée (CV) en pourcentage de la valeur théorique (%)
- Capacité pulmonaire totale (CPT) en pourcentage de la valeur théorique (%)
- Volume expiratoire maximale par seconde (VEMS) en pourcentage de la valeur théorique (%)
- Coefficient de Tiffeneau : VEMS/CV
- Oxymétrie artérielle
 - PaO_2
 - PaCO_2
 - Ph
- Présence de troubles de la ventilation
- Données endocrinologiques
 - Présence d'un diabète
 - Présence d'une dysthyroïdie
 - Présence d'une hyper- calcémie
- Données immunohématologiques
 - Lymphocytes Totaux
 - IgG totales
- Données neuro-encéphaliques
 - Présence d'un retard mental
 - Présence d'une hypersomnolence
- Autres
 - Taux de CPK
 - Nombre de triplet CTG

2.2.2.1 Informations générales

- Age des patients
- Sexe
- Age au moment du diagnostic de dystrophie myotonique
- Durée de suivi

Les âges et les durées sont exprimés en année.

La date de fin du relevé en mai 2007 à servi à fixer l'âge des patients.

2.2.2.2 Troubles moteurs

- Utilisation d'une aide à la marche
- Utilisation d'un fauteuil roulant

Les aides à la marche regroupent tous les supports d'aides aux déplacements avec utilisation des membres inférieurs comme la canne, les cannes anglaises, le déambulateur.

2.2.2.3 Troubles ophtalmologiques

- Présence d'un ptosis
- Présence de troubles oculomoteurs
- Présence d'une cataracte

Le ptosis incluait les formes uni ou bilatérales.

La cataracte incluait les formes uni ou bilatérales, opérées ou non.

2.2.2.4 Troubles cardiaques

- FE
- Présence de troubles du rythme cardiaque
- Présence de troubles de la conduction cardiaque
- Potentiels tardifs
- Présence d'un pace maker

La FE est en pourcentage du volume ventriculaire.

Les troubles du rythme incluent les ACFA, TACFA, Flutter appareillés ou non.

Les troubles de la conduction incluent les blocs de branches, BAV appareillés ou non.

Les potentiels tardifs sont soit positifs, soit négatifs.

2.2.2.5 Troubles de la ventilation

- Présence de troubles de la ventilation
- CV
- CPT
- VEMS
- Tiffeneau
- PaO₂
- PaCO₂

- PH

La présence de troubles de la ventilation repose sur les comptes-rendus des EFR.

2.2.2.6 Troubles endocriniens

- Présence d'un diabète
- Présence d'une dysthyroïdie
- Présence d'un goitre
- Présence d'une hypercalcémie
- Présence d'un hypotestostéronémie chez les hommes

La dysthyroïdie inclue les hyper et hypo-thyroïdies.

Les hyper-calcémies sont définies par une calcémie supérieure à 1,3 mmole/l.

2.2.2.7 Troubles immunitaires

- Lymphocytes Totaux
- IgG totales

2.2.2.8 Troubles neurologiques

- Présence d'un retard mental
- Score d'Epworth

Le score d'Epworth permet de déterminer la présence ou non d'une somnolence. Un score supérieur à 13 indique la présence d'une somnolence.

2.2.2.9 Atteinte musculaire

- Taux de CPK

2.2.2.10 Caractéristiques génétiques

- Nombre de triplet CTG

2.2.3 Analyse statistique

Les données ont été rangées dans un classeur Microsoft EXCEL 2007.

Les calculs ont été effectués à l'aide des outils de calcul fournis par Microsoft EXCEL 2007.

Les effectifs et la fréquence sont donnés pour les variables qualitatives, et la moyenne, la médiane et l'écart-type pour les variables quantitatives.

Pour les groupes ayant un effectif supérieur à 5, un test du Chi 2 non corrigé a été utilisé pour rechercher une différence entre 2 groupes (hommes – femmes, supérieur ou inférieur à une valeur,...) avec un risque d'erreur (α , seuil de décision) fixé à 5%. Pour les effectifs inférieurs à 5, la correction de Yates a été utilisée.

La comparaison des moyennes repose sur un test de Student avec un risque d'erreur de 5%.

Le calcul du coefficient de corrélation a été utilisé pour rechercher un lien entre les données, en se servant de la table des valeurs critiques de Pearson (correction du seuil du coefficient de corrélation en fonction du nombre de données appariées), avec un risque d'erreur fixé à 5%.

Les graphiques en nuage de points ont été utilisés pour rechercher un seuil d'apparition d'un phénomène en fonction des valeurs d'une donnée (ex. : apparition d'un trouble pour un âge supérieur à 40 ans), afin de cibler les analyses statistiques.

2.2.4 Difficultés rencontrées

L'étude de patients d'après leur dossier pose des difficultés dans le recueil des données.

Tous les examens cliniques et biologiques recherchés n'étaient pas toujours correctement renseignés et certaines données étaient manquantes.

Les dossiers utilisés dans le service sont au format papier, ce qui peut poser un problème de classement ou de perte de résultats (les dossiers voyageant parfois entre les services).

Certains résultats étaient manuscrits rendant de temps en temps difficile leur lecture.

3 Résultats

3.1 Nombre de patients recueillis

Un total de 70 patients a été étudié.

Certains dossiers n'étaient pas correctement renseignés, l'effectif étudié varie selon les examens relevés.

3.2 Analyse descriptive

Les 70 dossiers ont permis d'étudier les caractéristiques des patients.

La synthèse inclue une analyse globale mais aussi par sexe.

3.2.1 Caractéristiques des patients

3.2.1.1 Age des patients

La moyenne d'âge en mai 2007 (fin de l'étude) des 70 patients était de **44,6** ($\pm 12,5$) ans, avec une médiane à 43ans et des âges extrêmes de 20 à 74 ans.

La moyenne d'âge pour les femmes était de 43,4 ($\pm 12,8$) ans et pour les hommes de 45,9 ($\pm 12,2$) ans.

La comparaison des moyennes par un test de Student ne montre pas de différence significative au seuil de 5%.

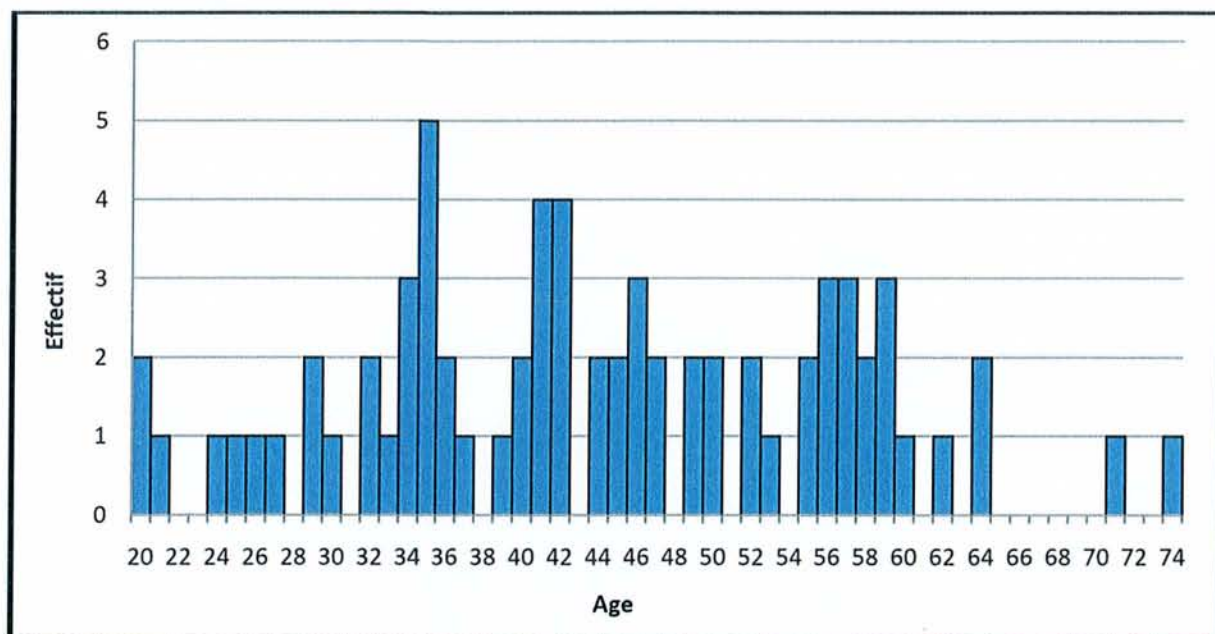


Figure 2 : répartition en fonction de l'âge

3.2.1.2 Sexe

Sur les 70 patients, on retrouve 37 femmes et 33 hommes.

- Femme : **52,9%**
- Hommes : **47,1%**

Au recensement français de 2006 (document INSEE), les femmes représentaient 51,6% et les hommes 48,4%.

La comparaison des pourcentages ne montre pas de différence entre notre groupe étudié et la population française quand à la répartition des sexes au seuil de 5%.

3.2.1.3 Age de diagnostic

La moyenne d'âge de diagnostic était de **33** ($\pm 15,4$) ans, avec une médiane à 32ans et des extrêmes de 0 à 69 ans.

La moyenne d'âge de diagnostic pour les femmes était de 32,8 ($\pm 15,5$) ans et celle des hommes de 33,3 ($\pm 14,9$) ans.

La comparaison des moyennes de l'âge au diagnostic par un test de Student ne montre pas de différence entre les hommes et les femmes au seuil de 5%.

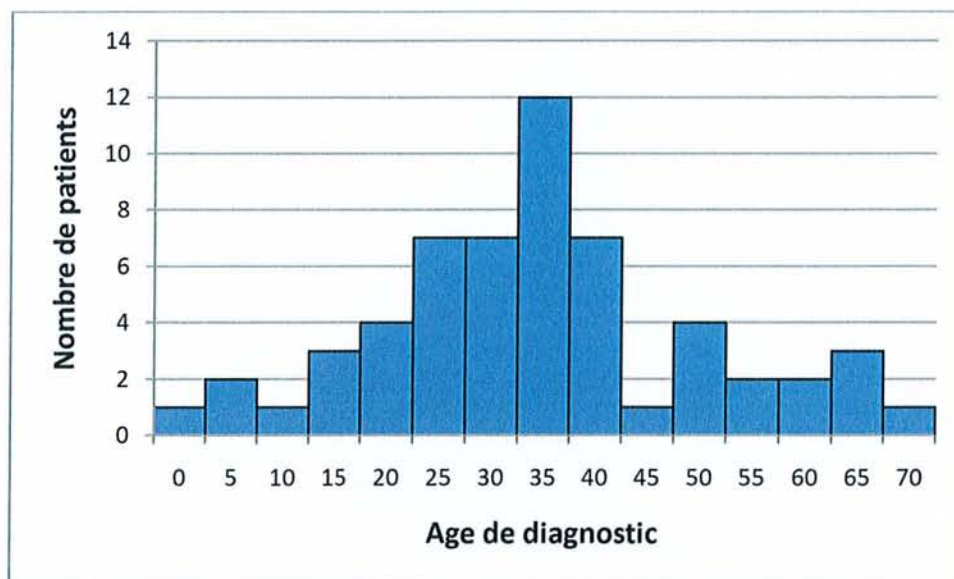


Figure 3 : Répartition en fonction de l'âge de diagnostic

3.2.1.4 Durée du suivi

La moyenne de suivi des patients était de **12** ($\pm 8,3$) ans, avec une médiane à 10 ans et des extrêmes de 1 à 34 ans.

La moyenne de suivi pour les femmes était de 10,7 ($\pm$ 7,7) ans et pour les hommes de 13,6 ($\pm$ 8,9) ans.

La comparaison des moyennes par un test de Student ne montre pas de différence entre les hommes et les femmes au seuil de 5%.

3.2.2 Troubles moteurs

65 dossiers étaient renseignés sur la présence ou non d'une aide aux déplacements.

11 patients se déplaçaient avec une aide soit **16,9%** de l'effectif.

	Total	Aide présente	Pourcentage	P
Sexe	65	11	16,9%	
Femmes	34	4	11,8%	0,25
Hommes	31	7	22,6%	

Tableau 1 : Présence de troubles moteurs en fonction du sexe

La différence entre hommes et femmes n'est pas statistiquement significative (par le test du chi2 avec un $p = 0,05$).

3.2.2.1 Aide à la marche

7 patients utilisaient une aide à la marche soit **10,8%** de l'effectif.

	Total	Aide présente	Pourcentage	P
Sexe	65	7	10,8%	
Femmes	34	3	8,8%	0,60
Hommes	31	4	12,9%	

Tableau 2 : Utilisation d'une aide à la marche en fonction du sexe

La différence entre hommes et femmes n'est pas statistiquement significative (par le test du chi2 avec un $p = 0,05$).

3.2.2.2 Utilisation d'un fauteuil roulant

4 patients utilisaient un fauteuil roulant soit **6,2%** de l'effectif.

3.2.3 Troubles ophtalmologiques

3.2.3.1 Présence d'un ptosis

62 dossiers étaient renseignés.

24 patients présentaient un ptosis palpébral uni ou bilatéral soit **38,7%**.

	Total	Ptosis	Pourcentage	P
Ptosis	62	24	38,7%	
Femmes	34	12	35,3%	0,54
Hommes	28	12	42,9%	

Tableau 3 : Présence d'un ptosis en fonction du sexe

La différence entre hommes et femmes n'est pas statistiquement significative (par le test du chi2 avec un $p = 0,05$).

3.2.3.2 Présence de troubles oculomoteurs

60 dossiers étaient renseignés.

5 patients présentaient des troubles oculomoteurs soit **8,3%**.

	Total	Trouble oculomoteur	Pourcentage	P
Sexe	60	5	8,3%	
Femmes	33	5	15,2%	0,04
Hommes	27	0	0%	

Tableau 4 : Présence de troubles oculomoteurs en fonction du sexe

La différence entre hommes et femmes est statistiquement significative (par le test du chi2 avec un $p = 0,05$).

3.2.3.3 Présence d'une cataracte.

61 dossiers étaient renseignés.

45 patients présentaient une cataracte uni ou bilatérale, opérée ou non, soit **73,8%**.

	Total	Cataracte	Pourcentage	P
Sexe	61	45	73,8%	
Femmes	33	24	72,7%	0,85
Hommes	28	21	75,0%	

Tableau 5 : Présence d'une cataracte en fonction du sexe

La différence entre hommes et femmes n'est pas statistiquement significative (par le test du chi2 avec un $p = 0,05$).

3.2.4 Troubles cardiologiques

3.2.4.1 FE

58 dossiers étaient renseignés.

19 patients présentaient une FE inférieure à 60% soit **32,8%**.

1 patient présentait une FE inférieure à 45% soit **1,7%**.

	Total	FE <60%	Pourcentage	P
Sexe	58	19	32,8%	
Femmes	32	8	25,0%	0,16
Hommes	26	11	42,3%	

Tableau 6 : FE<60% en fonction du sexe

La différence entre hommes et femmes n'est pas statistiquement significative (par le test du chi2 avec un $p = 0,01$).

3.2.4.2 Présence de troubles du rythme cardiaque

64 dossiers étaient renseignés.

10 patients présentaient un trouble du rythme cardiaque soit **15,6%**.

	Total	Présent	Pourcentage	P
Sexe	64	10	15,6%	
Femmes	34	7	20,6%	0,24
Hommes	30	3	10,0%	

Tableau 7 : Présence de troubles du rythme cardiaque en fonction du sexe

La différence entre hommes et femmes n'est pas statistiquement significative (par le test du chi2 avec un $p = 0,05$).

3.2.4.3 Présence de troubles de la conduction cardiaque

64 dossiers étaient renseignés.

21 patients présentaient des troubles de la conduction cardiaque soit **32,8%**.

	Total	Trouble de la conduction	Pourcentage	P
Sexe	64	21	32,8%	
Femmes	33	10	30,3%	0,65
Hommes	31	11	35,5%	

Tableau 8 : Présence de troubles de la conduction en fonction du sexe

La différence entre hommes et femmes n'est pas statistiquement significative (par le test du chi2 avec un $p = 0,05$).

3.2.4.4 Présence de potentiels tardifs

48 dossiers étaient renseignés.

13 patients présentaient des potentiels tardifs positifs lors de leur dernier bilan cardiologique soit **27,1%**.

	Total	Potentiel Tardif Positif	Pourcentage	P
Sexe	48	13	27,1%	
Femmes	30	9	30,0%	0,56
Hommes	18	4	22,2%	

Tableau 9 : potentiels tardifs positifs en fonction du sexe

La différence entre hommes et femmes n'est pas statistiquement significative (par le test du chi2 avec un $p = 0,05$).

3.2.4.5 Présence d'un pace maker

68 dossiers étaient renseignés.

13 patients étaient porteurs d'un pace maker soit **19,1%**.

	Total	Pace maker	Pourcentage	P
Sexe	68	13	19,1%	
Femmes	36	6	16,7%	0,59
Hommes	32	7	21,9%	

Tableau 10 : Pace maker en place en fonction du sexe

La différence entre hommes et femmes n'est pas statistiquement significative (par le test du chi2 avec un $p = 0,05$).

3.2.5 Troubles de la ventilation

63 dossiers étaient renseignés.

26 patients présentaient un trouble de la ventilation soit **41,3%**.

	Total	Troubles ventilatoires	Pourcentage	P
Sexe	63	26	41,3%	
Femmes	35	11	31,4%	0,08
Hommes	28	15	53,6%	

Tableau 11 : Présence de troubles de la ventilation en fonction du sexe

La différence entre hommes et femmes n'est pas statistiquement significative (par le test du chi2 avec un $p = 0,05$).

3.2.6 Troubles endocriniens

3.2.6.1 Présence d'un diabète

61 dossiers étaient renseignés.

4 patients présentaient un diabète soit **6,6%**.

3.2.6.2 Présence d'une dysthyroïdie

55 dossiers étaient renseignés.

1 patient présentait une dysthyroïdie traitée ou non soit **1,8%**.

3.2.6.3 Présence d'un goitre

59 dossiers étaient renseignés.

4 patients présentaient un goitre à l'examen soit **6,7%**.

3.2.6.4 Présence d'une hyper-calcémie

47 dossiers comportaient une calcémie.

33 patients présentaient une hyper-calcémie soit **70,2%**.

	Total	Hypercalcémie	Fréquence	P
Sexe	47	33	70,2%	0,04
Femmes	26	15	57,7%	
Hommes	21	18	85,7%	

Tableau 12 : Présence d'une hyper-calcémie en fonction du sexe

La différence entre hommes et femmes est statistiquement significative (par le test du χ^2 avec un $p = 0,05$).

3.2.6.5 Présence d'un déficit en testostérone chez les hommes

29 dossiers étaient renseignés.

15 patients présentaient une testostéronémie basse soit **51,7%**.

3.2.7 Troubles immunitaires

3.2.7.1 Présence d'un déficit en lymphocytes

La fréquence d'une diminution d'une sous classe lymphocytaire est donnée dans le tableau ci-dessous.

Lymphocytes	Déficit	Effectif total	Taux
Totaux	0	34	0%
T	0	34	0%
B	3	34	8,8%
T4	0	34	0%
T8	3	34	8,8%
NK	4	34	11,8%

Tableau 13 : Présence d'un déficit en lymphocytes

3.2.7.2 Présence d'un déficit en immunoglobulines

La fréquence d'une diminution des immunoglobulines est donnée dans le tableau ci-dessous.

Immunoglobuline	Déficit	Effectif total	Taux
IgG totales	30	52	57,4%
IgG1	15	46	32,6%
IgG2	2	45	4,4%
igG3	18	45	40,0%
igG4	7	45	15,6%
IgM	3	49	6,1%
IgA	2	49	4,1%

Tableau 14 : Déficit en immunoglobulines

	Total	Déficit en IgG Totales	Pourcentage	P
Sexe	52	30	57,7%	
Femmes	31	17	54,8%	0,60
Hommes	21	13	61,9%	

Tableau 15 : Présence d'un déficit en IgG en fonction du sexe

La différence entre hommes et femmes n'est pas statistiquement significative (par le test du chi2 avec un $p = 0,05$).

3.2.8 Troubles neurologiques

3.2.8.1 Présence d'un retard mental

65 dossiers étaient renseignés.

10 patients présentaient un retard mental soit **15,4%**.

	Total	Retard mental	Pourcentage	P
Sexe	65	10	15,4%	
Femmes	35	5	14,3%	0,79
Hommes	30	5	16,7%	

Tableau 16 : Présence d'un retard mental en fonction du sexe

La différence entre hommes et femmes n'est pas statistiquement significative (par le test du chi2 avec un $p = 0,05$).

3.2.8.2 Présence d'une somnolence au score d'Epworth

21 dossiers seulement étaient renseignés.

4 patients présentaient un score d'Epworth supérieur à 13 soit **19,1%**.

3.2.9 Atteinte musculaire

61 dossiers étaient renseignés.

40 patients présentaient un taux de CPK supérieur à 171 UI/l soit **65,6%**.

	Total	CPK > 171UI/l	Prévalence	P
Sexe	61	40	65,6%	
Femmes	32	18	56,3%	0,11
Hommes	29	22	75,9%	

Tableau 17 : CPK >171 UI/l en fonction du sexe

La différence entre hommes et femmes n'est pas statistiquement significative (par le test du chi2 avec un $p = 0,05$).

3.2.10 Nombre de triplets CTG

La moyenne du nombre de triplets CTG est de **676** (± 436) avec une médiane à 700 et des extrêmes de 70 à 1900.

3.3 Analyse statistique

3.3.1 Lien entre le nombre de répétitions CTG et la variable étudiée

3.3.1.1 Le taux de CPK

47 dossiers comportaient les 2 informations.

Il n'y a pas de liaison statistique entre le nombre de triplets CTG et le taux de CPK dans notre échantillon ($p=0,05$).

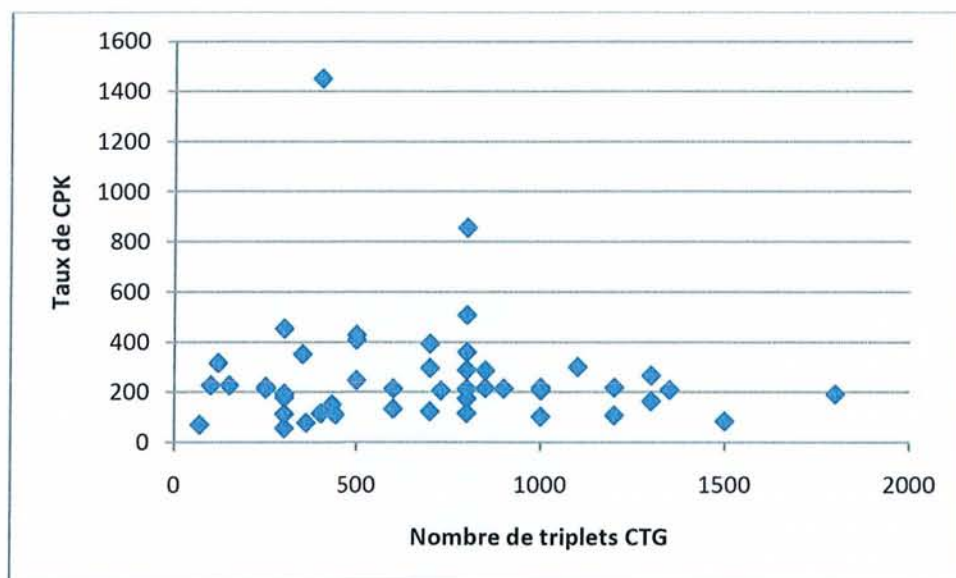


Figure 4 : Corrélation triplets CTG / CPK

	Total	CPK > 171UI/l	Fréquence	P
Triplets CTG	47	33	70,2%	
<700	22	14	63,6%	0,35
≥700	25	19	76,0%	

Tableau 18 : CPK > 171UI/l en fonction du nombre de triplets CTG

Un test du Chi2 ne montre pas de relation statistiquement significative entre un nombre de triplets CTG supérieur à 700 (variance) et la présence d'un taux de CPK supérieur à 171UI/l (avec un $p = 0,05$).

3.3.1.2 La FE

44 dossiers comportaient les 2 informations.

Il n'y a pas de liaison statistique entre le nombre de triplets CTG et la FE dans notre échantillon ($p=0,05$).

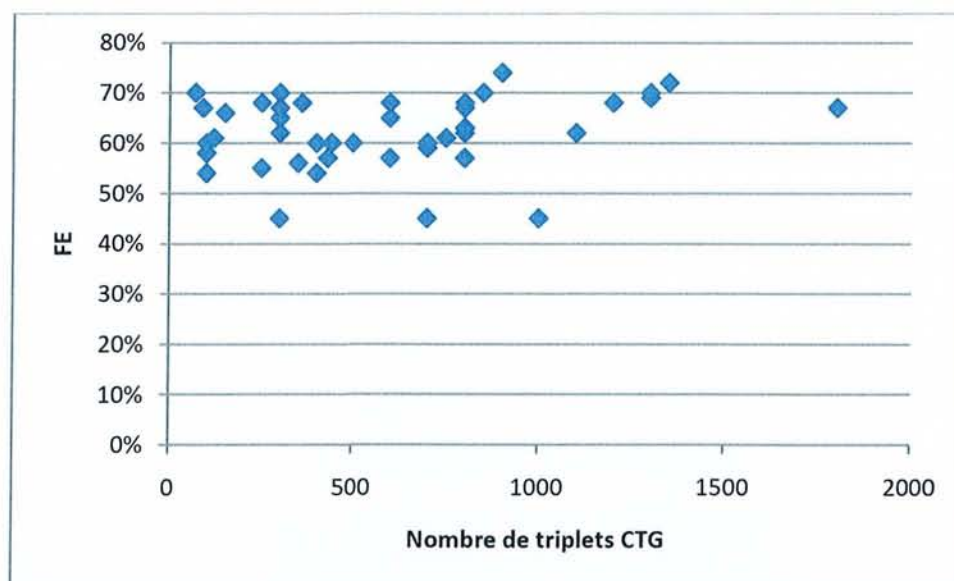


Figure 5 : Corrélation triplets CTG / FE

3.3.1.3 La présence d'un retard mental

48 dossiers comportaient les 2 informations.

	Total	Retard mental	Fréquence	P
Triplets CTG	48	5	10,4%	
<700	22	0	0%	0,03
≥700	26	5	19,2%	

Tableau 19 : Fréquence du retard mental en fonction du nombre de triplets CTG

Un test du Chi2 montre une relation statistiquement significative entre un nombre de triplets CTG supérieur à 700 (variance) et la présence d'un retard mental (avec un $p = 0,05$).

3.3.1.4 La présence d'une cataracte

39 dossiers comportaient les 2 informations.

Il n'y a pas de liaison statistique entre le nombre de triplets CTG et la présence d'une cataracte dans notre échantillon.

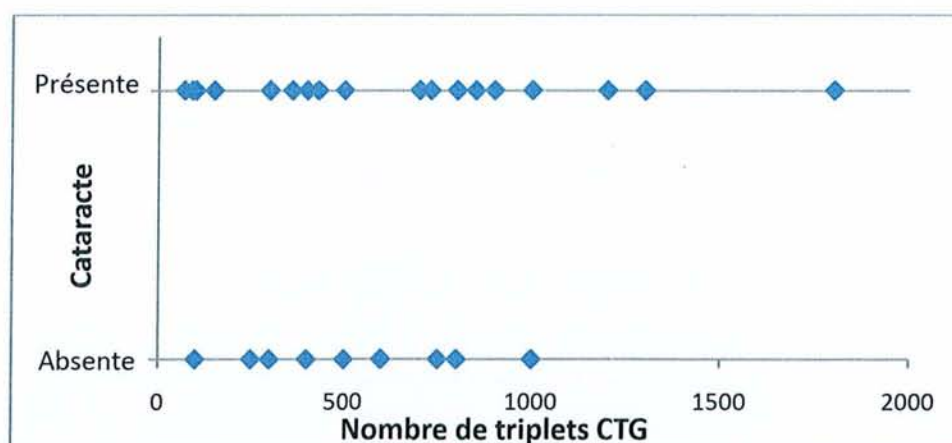


Figure 6 : Corrélation triplets CTG / cataracte

	Total	Cataracte	Fréquence	P
Triplets CTG	53	39	73,6%	
<700	24	16	66,7%	0,36
≥700	23	18	78,3%	

Tableau 20 : Présence d'une cataracte en fonction du nombre de triplets CTG

Un test du Chi2 ne montre pas de relation statistiquement significative entre un nombre de triplets CTG supérieur à 700 (variance) et la présence d'une cataracte (avec un $p = 0,05$).

3.3.1.5 L'aide aux déplacements

L'aide aux déplacements regroupe l'utilisation d'une aide à la marche et/ou l'utilisation d'un fauteuil roulant.

43 dossiers comportaient les 2 informations.

Il n'y a pas de liaison statistique entre le nombre de triplets CTG et l'utilisation d'une aide aux déplacements dans notre échantillon.

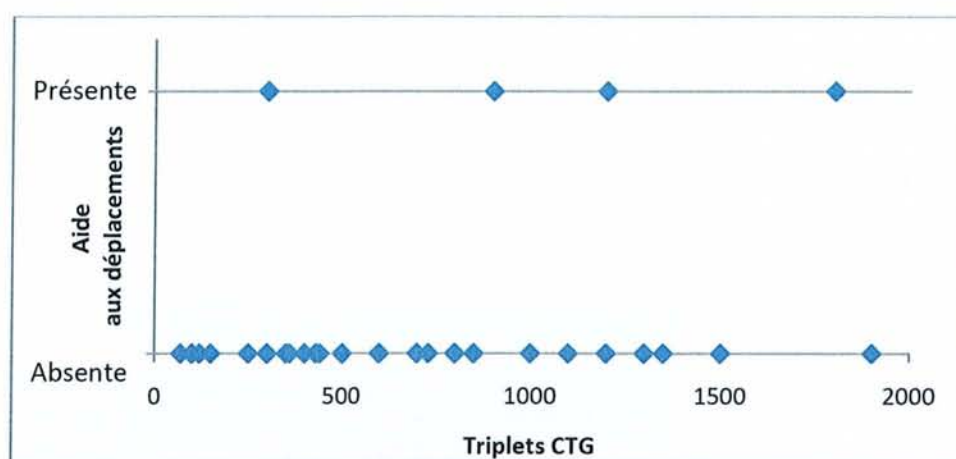


Figure 7 : Corrélation triplets CTG / aide aux déplacements

3.3.1.6 Avec un trouble du rythme ou de la conduction cardiaque

Les troubles du rythme et les troubles de la conduction ont été regroupés.

51 dossiers comportaient les 2 informations.

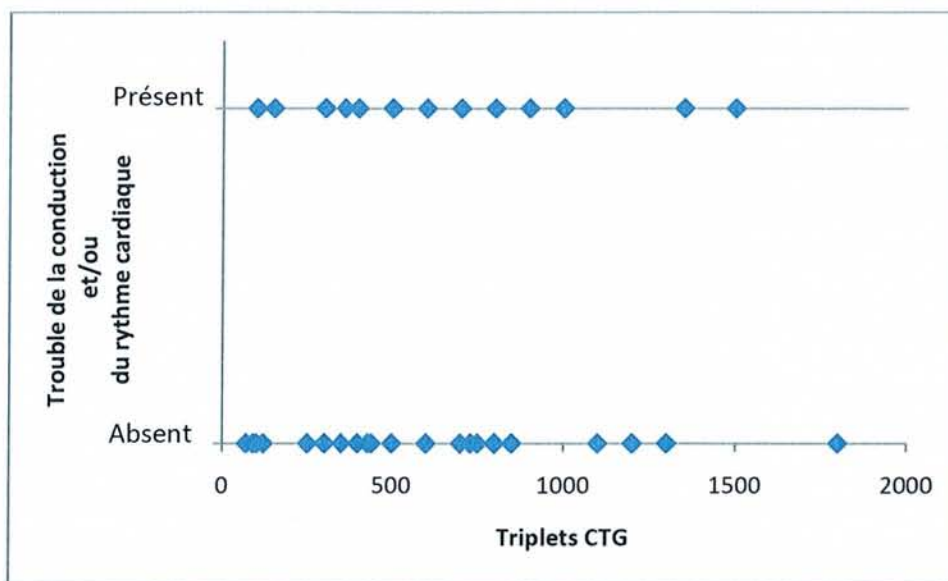


Figure 8 : Corrélation triplets CTG / troubles du rythme ou de conduction

Il n'y a pas de liaison statistique entre le nombre de triplets CTG et la présence d'un trouble du rythme et/ou d'un trouble de la conduction cardiaque.

	Total	Troubles de la conduction et/ou du rythme	Fréquence	P
Triplets CTG	51	18	35,3%	
<700	26	10	38,5%	0,63
≥700	25	8	32,0%	

Tableau 21 : Présence d'un trouble du rythme et/ ou de la conduction cardiaque en fonction du nombre de triplets CTG

Un test du Chi2 ne montre pas de relation statistiquement significative entre un nombre de triplets CTG supérieur à 700 (variance) et la présence de troubles de la conduction et/ou de du rythme cardiaque (avec un $p = 0,05$).

3.3.1.7 Avec la présence d'un pace maker

52 dossiers comportaient les 2 informations.

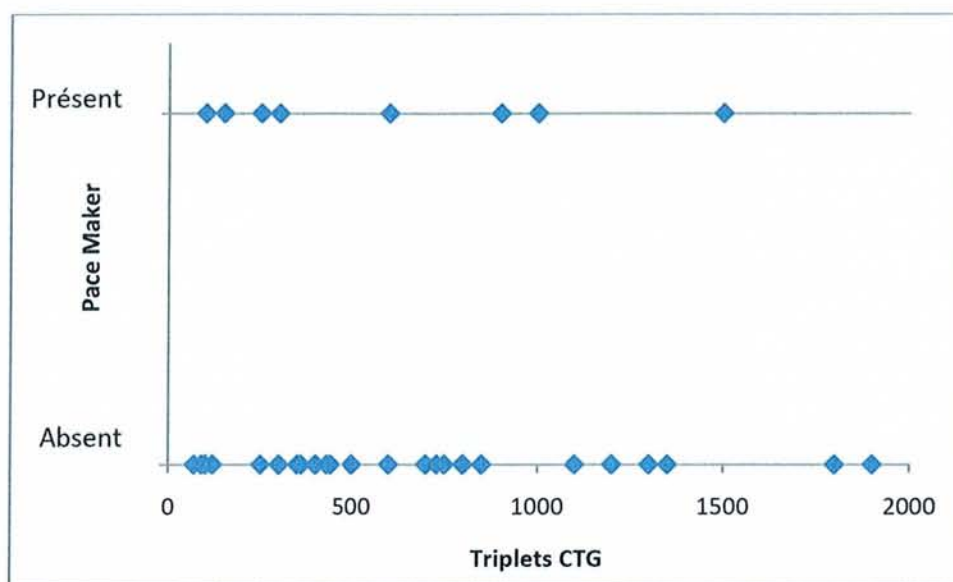


Figure 9 : Corrélation triplets CTG / Pace maker

Il n'y a pas de liaison statistique entre le nombre de triplets CTG et la pose d'un Pace Maker.

	Total	Pace Maker	Fréquence	P
Triplets CTG	52	9	17,3%	0,71
<700	26	5	19,2%	
≥700	26	4	15,4%	

Tableau 22 : Présence d'un Pace Maker en fonction du nombre de triplets CTG

Un test du Chi2 ne montre pas de relation statistiquement significative entre un nombre de triplets CTG supérieur à 700 (variance) et la présence de troubles de la conduction et/ou de du rythme cardiaque (avec un $p = 0,05$).

3.3.1.8 Avec l'âge du diagnostic

31 dossiers comportaient les 2 informations.

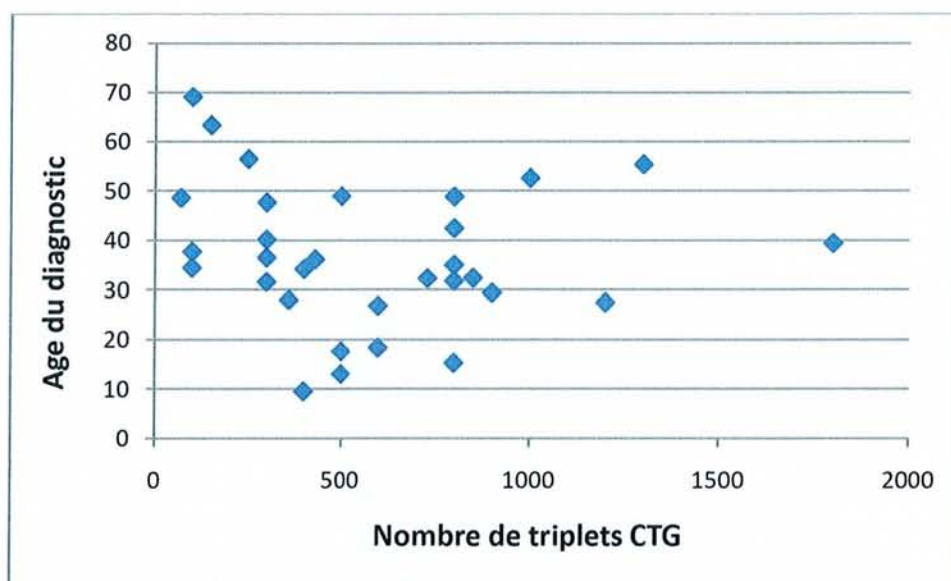


Figure 10 : Corrélation triplets CTG / âge du diagnostic

Il n'y a pas de liaison statistique entre le nombre de triplets CTG et l'âge de diagnostic.

3.3.1.9 Avec la CV

48 dossiers comportaient les 2 informations.

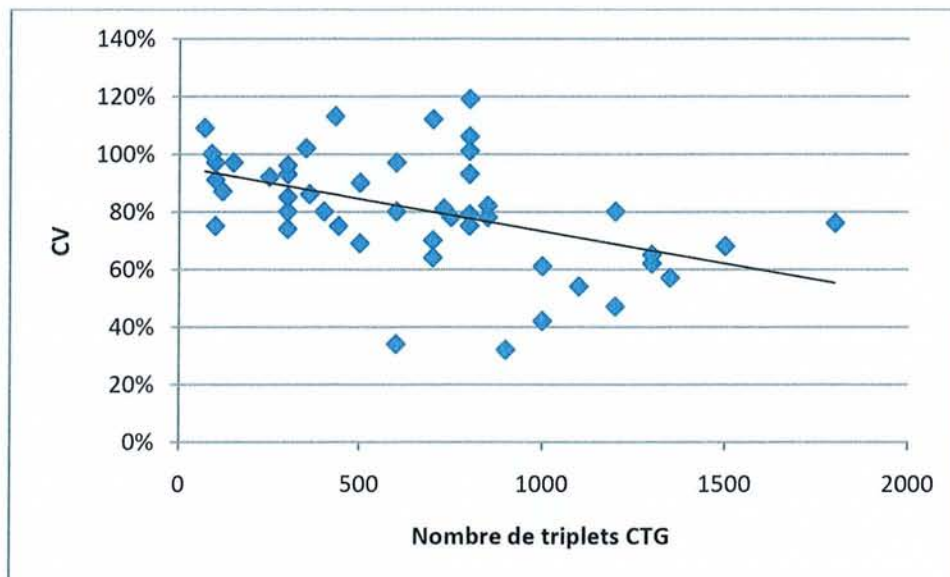


Figure 11 : Corrélation Nombre de triplets CTG / Capacité vitale

Il y a une liaison statistique entre le nombre de triplets CTG et la CV.

3.3.1.10 Avec la présence de troubles de la ventilation

49 dossiers comportaient les 2 informations.

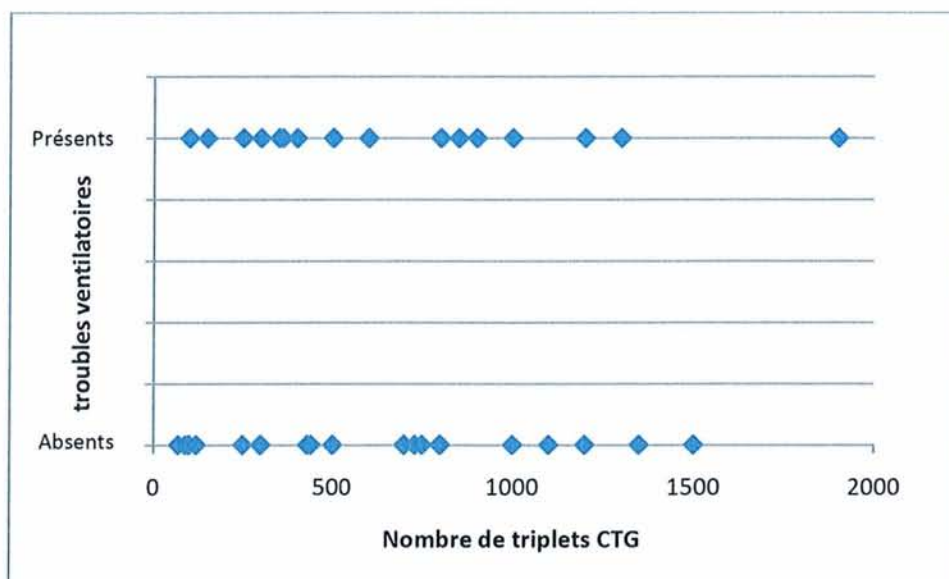


Figure 12 : Corrélation triplets CTG / troubles de ventilation

Il n'y a pas de liaison statistique entre le nombre de triplets CTG et la présence de troubles de la ventilation.

	Total	Troubles ventilatoires	Fréquence	P
Triplets CTG	49	21	42,9%	
<700	26	13	50,0%	0,28
≥700	23	8	34,8%	

Figure 13 : Troubles ventilatoires en fonction du nombre de triplets CTG

Un test du Chi2 ne montre pas de relation statistiquement significative entre un nombre de triplets CTG supérieur à 700 (variance) et la présence de troubles ventilatoires (avec un $p = 0,05$).

3.3.1.11 Avec le taux des IgG totales

40 dossiers comportaient les 2 informations.

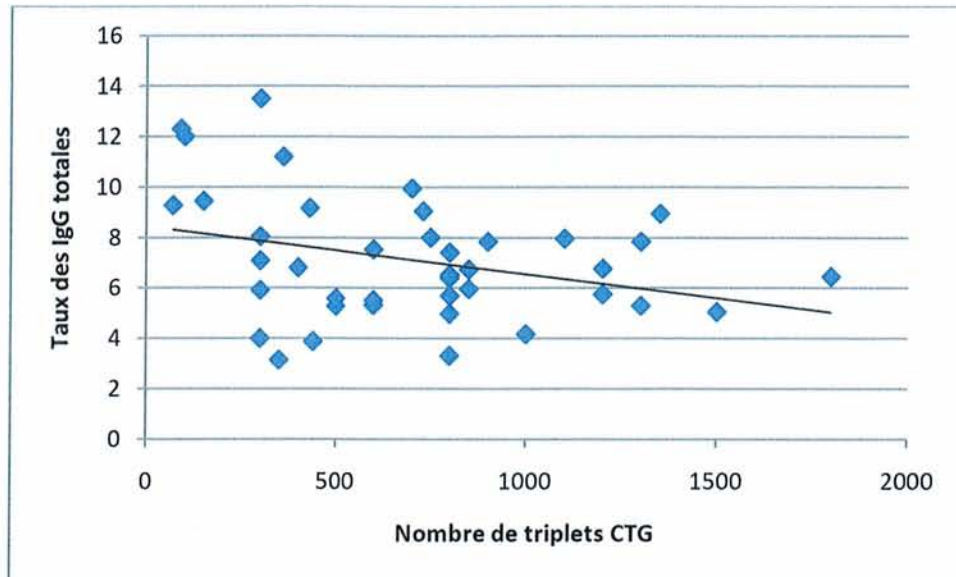


Figure 14 : Corrélation nombre de triplets CTG / taux des IgG totales

Il y a une liaison statistique entre le taux des IgG totales et le nombre de triplets CTG.

3.3.2 Lien entre le taux de CPK et les variables étudiées

3.3.2.1 L'aide aux déplacements

59 dossiers comportaient les 2 informations.

Il n'y a pas de liaison statistique entre le taux de CPK et l'utilisation d'une aide aux déplacements.

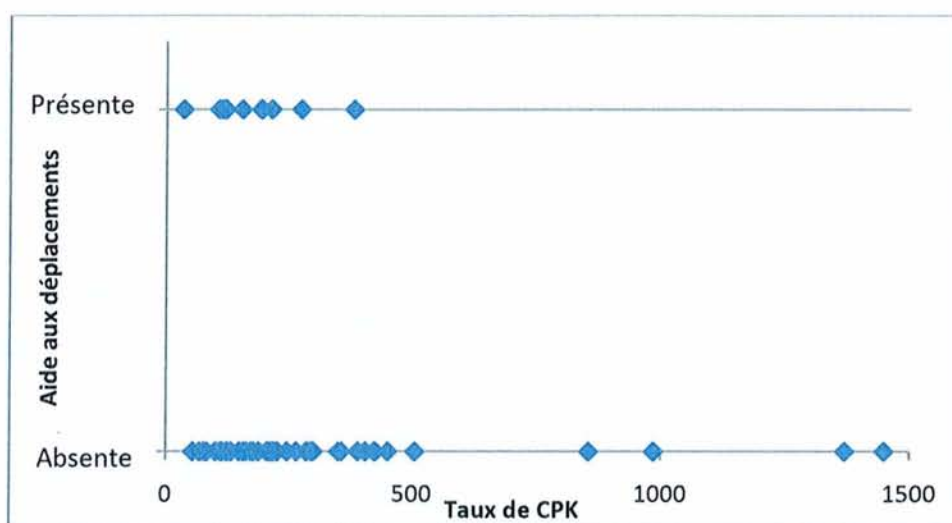


Figure 15 : Corrélation taux de CPK / aide aux déplacements

	Total	Aide aux déplacements	Fréquence	P
CPK	59	11	18,6%	
≤171	20	6	30,0%	0,11
>171	39	5	12,8%	

Tableau 23 : Aides aux déplacements en fonction du taux de CPK

Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre la présence d'un taux pathologique de CPK (≥ 171 UI/l) et la prévalence d'une FE inférieure à 60% (par le test du χ^2 avec un $p = 0,05$).

3.3.2.2 La FE

51 dossiers comportaient les 2 informations.

Il n'y a pas de liaison statistique entre le taux de CPK et la FE.

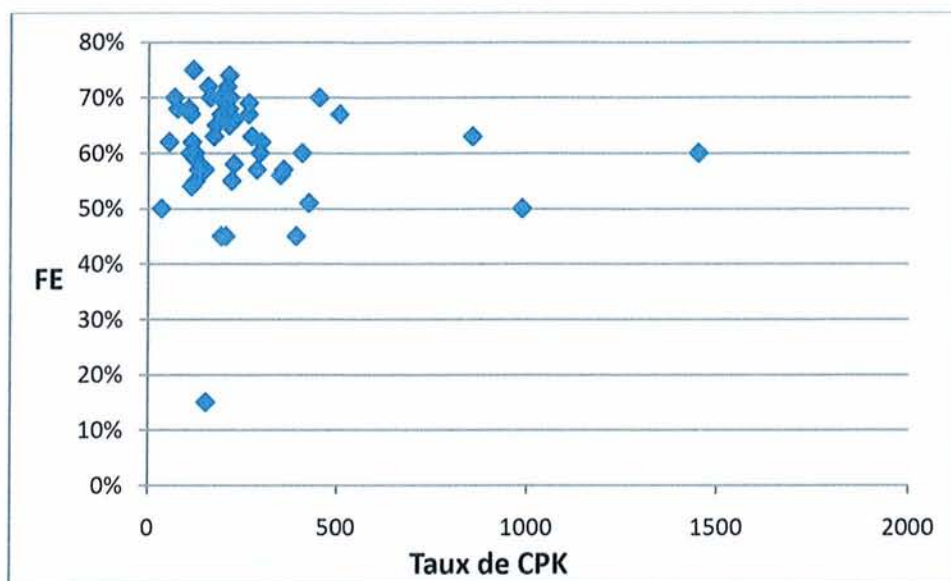


Figure 16 : Corrélation taux de CPK / FE

Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre la présence d'un taux pathologique de CPK (≥ 171 UI/l) et la prévalence d'une FE inférieure à 60% (par le test du chi2 avec un $p = 0,05$).

	Total	FE <60%	Pourcentage	p
CPK	51	18	35,3%	0,86
<171 UI/l	19	7	36,3%	
≥ 171 UI/l	32	11	34,4%	

Tableau 24 : FE<60% en fonction du taux de CPK

3.3.2.3 La présence de troubles de la ventilation

56 dossiers comportaient les 2 informations.

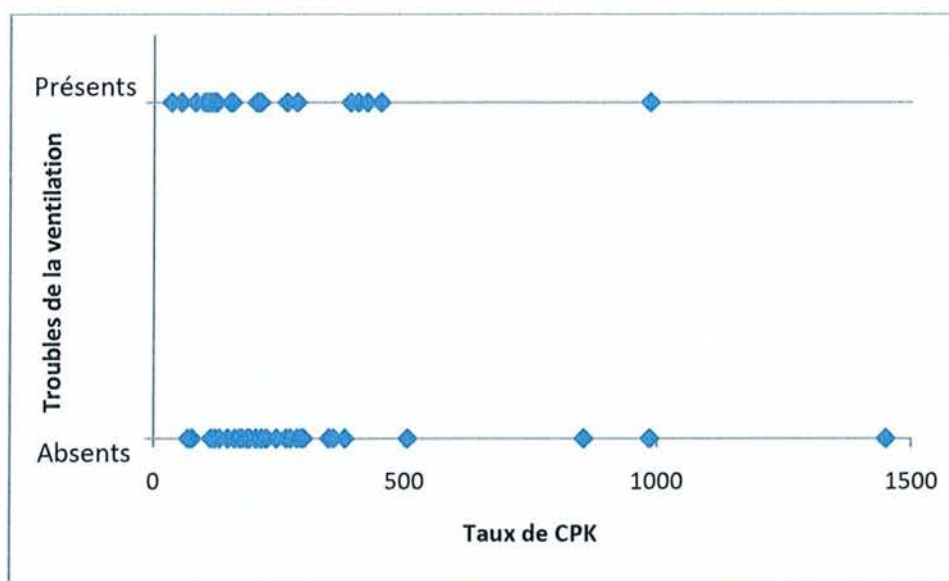


Figure 17 : Corrélation taux de CPK / troubles de la ventilation

Il n'y a pas de liaison statistique entre le taux de CPK et la présence de troubles de la ventilation ($p=0,05$).

Il existe une différence statistiquement significative entre la présence d'un taux pathologique de CPK (≥ 171 UI/l) et la prévalence de troubles de la ventilation (par le test du chi2 avec un $p = 0,05$).

	Total	Troubles ventilatoires	Pourcentage	P
CPK	56	25	44,6%	
<171 UI/l	20	13	65,0%	0,02
≥ 171 UI/l	36	12	33,3%	

Tableau 25 : Présence de troubles de la ventilation en fonction du taux de CPK

3.3.3 Lien entre l'âge et les variables étudiée

3.3.3.1 La cataracte

61 dossiers comportaient les 2 informations.

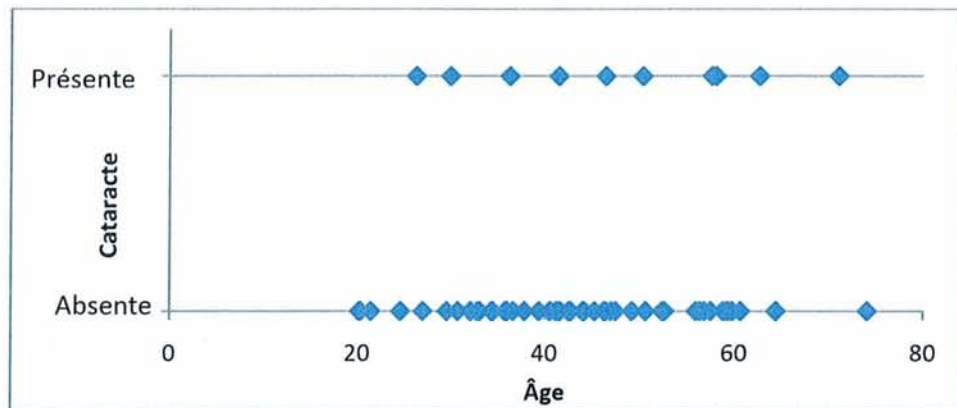


Figure 18 : Corrélation âge / présence d'une cataracte

Il n'y a pas de liaison statistique entre l'âge et la présence d'une cataracte ($p=0,05$).

	Total	Cataracte	Pourcentage	P
Age	61	45	73,8%	
<44	32	23	71,9%	0,72
≥44	29	22	75,9%	

Tableau 26 : Présence d'une cataracte en fonction de l'âge

Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre la présence d'une cataracte et l'âge (par le test du χ^2 avec un $p = 0,05$).

3.3.3.2 Le PM

68 dossiers comportaient les 2 informations.

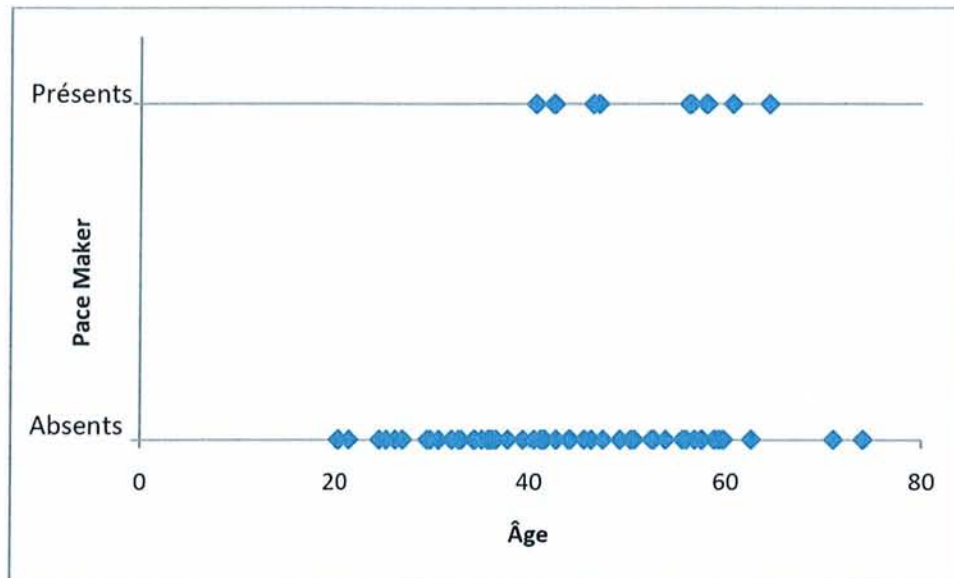


Figure 19 : Corrélation âge / présence d'un PM

Il existe donc une **corrélation significative** entre l'âge et la présence d'un PM ($p=0,05$).

Il n'y a pas de PM posé chez les patients de moins de 44 ans. Un test du Chi 2 montre qu'il existe une différence significative pour la présence d'un PM entre les patients de moins de 44 ans et les patients de plus de 44 ans. ($p<0,01$).

La moyenne d'âge des patients porteurs d'un Pace Maker est de 49 ans.

3.3.3.3 Les troubles de la mobilité

65 dossiers comportaient les 2 informations.

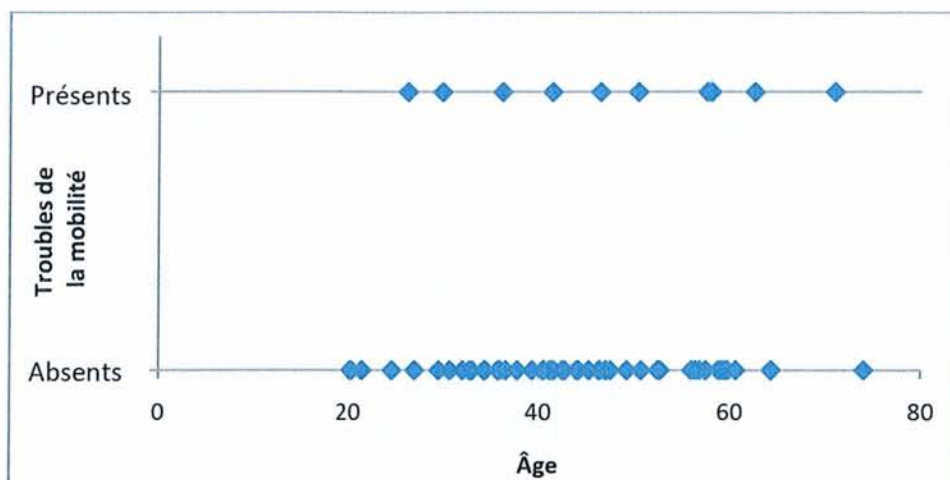


Figure 20 : Corrélation âge / présence de trouble de la mobilité

Il n'y a pas de liaison statistique entre l'âge des patients et la présence de troubles de la mobilité ($p=0,05$).

	Total	Trouble de la mobilité	Pourcentage	P
Age	65	11	16,9%	
<44	34	4	11,8%	0,24
≥44	31	7	22,6%	

Tableau 27 : Présence de trouble de la mobilité en fonction de l'âge

Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre la présence d'un trouble de la mobilité et l'âge (par le test du χ^2 avec un $p = 0,05$).

4 Discussion

4.1 Echantillon

La représentation hommes – femmes est conforme à ce que l'on attend statistiquement d'une maladie héréditaire de transmission autosomale dominante.

Il en est de même de l'âge des patients, comparable entre les femmes et les hommes. La moyenne d'âge de notre groupe est de 44ans mais la figure 2 montre une certaine homogénéité des effectifs, selon les tranches d'âge, entre les 2 extrêmes.

La moyenne d'âge au moment du diagnostic est de 33ans. La figure 3 montre une prédominance des diagnostics entre 25 et 40 ans. Cette répartition correspond aux chiffres de la littérature (4).

4.2 Prévalence

L'histogramme en annexe 1 visualise la prévalence des troubles retrouvés dans notre échantillon, classé par fréquence décroissante.

4.2.1 Supérieur à 50%

Notre étude montre que 4 signes sont présents chez plus de 50% des patients, et 2 se retrouvent dans plus de 70% des patients :

- La présence d'une cataracte uni ou bilatérale (opérée ou non) (74%)
- Une hyper-calcémie (70%)

Les 2 autres sont :

- Une élévation du taux de CPK au dessus de 171UI/l (66%)
- Une diminution des IgG totales (57%)

On note également que plus d'un homme sur deux présente une baisse de la testostéronémie.

La cataracte est un trouble très fréquent chez les patients atteints de dystrophie myotonique. La Prévalence de la cataracte en France est de seulement 10% avant 65ans et de 37 à 59% de 75 à 85ans (61). Un suivi ophtalmologique régulier des patients atteints d'une dystrophie myotonique semble donc nécessaire.

Les hyper-calcémies et l'élévation de CPK ont une fréquence importante dans notre étude. Si le dosage des CPK ne paraît pas pertinent dans une maladie musculaire connue qui ne bénéficie pas d'un traitement, celui de la calcémie paraît plus important, d'autant qu'il semble exister une fréquence accrue d'hyperparathyroïdisme primaire dans la DM1 (62-64). Leur dosage doit visiblement faire parti des examens de routine chez les patients porteurs d'une dystrophie myotonique.

On note que baisse des IgG totales dans plus d'un cas sur deux. Le mécanisme de l'hypogammaglobulinémie est singulier, lié à un hypercatabolisme des IgG (65, 66). Il pourrait être intéressant d'évaluer la prévalence des infections dans les cas de dystrophie myotonique.

Chez l'homme, on retrouve une baisse de la testostéronémie dans plus d'un cas sur deux. Cette baisse est associée à une atrophie testiculaire et une baisse de la fertilité (67, 68).

4.2.2 Inférieur à 50%

Les troubles de la ventilation sont dus, dans le cadre de la dystrophie myotonique, à un syndrome restrictif (44, 47). 41% des patients présentaient un trouble de la ventilation, mais pour certains il s'agissait de syndromes obstructifs ou mixtes certainement dus à un tabagisme. Il est donc difficile de conclure sur cette fréquence.

Il est intéressant de noter que les troubles moteurs nécessitant une aide à la marche ou l'utilisation d'un fauteuil roulant ne représentent que 17% des patients. Dans la dystrophie myotonique, la myotonie touche préférentiellement la musculature distale (4). Il serait intéressant d'étudier la gêne motrice au niveau des membres réellement vécue, associée à la fatigabilité.

Les troubles cardiologiques concernent environ un tiers des patients. Avec notamment des troubles de la conduction et/ou du rythme cardiaque nécessitant la pose d'un Pace Maker. Un tiers des patients présentent une FE inférieure à 60%.

La prévalence des troubles endocriniens (en dehors de l'hypogonadisme chez l'homme) est faible et semble comparable à celle de la population générale. Le diabète semble légèrement plus fréquent par rapport aux chiffres publiés en 2003 (*International Diabetes Federation, 2003 : "Diabetes Atlas, Second Edition."*). Ceci est d'autant plus remarquable que l'intolérance au glucose est une caractéristique de la dystrophie myotonique (69) et est liée à l'expansion anormale des triplets CTG (70).

Seul 15% des patients accusaient un retard mental. Il faut néanmoins nuancer ses résultats. Le retard mental était simplement noté dans les différents dossiers sans valeur chiffrées. Il serait intéressant d'étudier de manière plus fine les capacités intellectuelles des patients à l'aide de tests du QI, du niveau scolaire ou de l'insertion professionnelle.

4.3 Différence hommes – femmes

Il apparaît aucune différence statistiquement significative entre les femmes et les hommes dans cette étude pour les différents paramètres étudiés, à l'exception de la calcémie et des troubles oculomoteurs. Ces différences sont à confronter avec un échantillon plus important et un relevé plus précis des examens.

Il ne semble pas exister d'influence du sexe sur l'apparition préférentielle d'un symptôme.

4.4 Corrélations

4.4.1 Le nombre de triplets CTG

Il est classique de considérer dans la dystrophie myotonique que la sévérité de l'expression phénotypique est corrélée au degré d'expansion des triplets CTG (4).

Or il est remarquable que notre étude ne montre que peu de liaison statistique entre le nombre de triplets CTG et les différentes variables étudiées.

On retrouve néanmoins une absence de retard mental en dessous de 700 répétitions. Comme expliqué plus haut, il faudrait effectuer une étude plus fine des capacités cognitives des patients et aussi améliorer la recherche d'une corrélation.

On note également la présence d'une liaison statistique entre le nombre de triplets CTG et la CV, alors qu'elle n'existe pas entre le nombre de triplets CTG et les troubles ventilatoires.

La baisse du taux des IgG totales est également liée à l'expansion des triplets CTG.

4.4.2 Le taux de CPK

La dystrophie myotonique étant une myotonie et le taux de CPK étant élevé dans 66% des cas, il nous semblait intéressant de rechercher une corrélation entre ce taux et l'atteinte musculaire (motrices, ventilatoire et/ou cardiaque).

Cette étude montre qu'il n'existe pas de corrélation entre le taux de CPK et l'atteinte musculaire. On note également qu'il n'existe pas de lien entre l'atteinte musculaire et la présence ou non d'un taux de CPK pathologique.

La mesure du taux de CPK, même si il est pathologique dans 66% des cas, ne semble pas être un bon indicateur du degré d'atteinte musculaire, ce qui nuance la conclusion apportée plus haut sur l'utilité d'un suivi du dosage de CPK.

4.4.3 L'âge

L'âge présente une corrélation avec la pose d'un Pace Maker, situation normale dans la population générale. Cependant l'âge d'implémentation d'un pace maker est plus bas dans la dystrophie myotonique.

Par contre, on note l'absence de liaison entre l'âge et l'existence d'une aide aux déplacements alors qu'intuitivement, on pourrait penser qu'avec le temps, les troubles moteurs devraient être plus fréquents. En fait les patients les plus âgés sont aussi ceux dont la myopathie est souvent la moins sévère, ce qui peut expliquer cette discordance.

La présence d'une cataracte est également totalement indépendante de l'âge. De plus, comme dit plus haut, sa prévalence est importante (74%). Cela confirme l'importance du suivi ophtalmologique.

Inversement, la cataracte étant peu fréquente avant 65ans dans la population générale (10%), un patient jeune peut être suspect d'être porteur d'une dystrophie myotonique si on lui découvre une cataracte (40).

5 Conclusion

La dystrophie myotonique est la dystrophie de l'adulte la plus fréquente, et donc celle que l'on rencontre le plus souvent dans un cabinet de médecine générale. Elle est accompagnée de nombreux symptômes de fréquence variable.

Notre étude montre une variabilité de la fréquence des symptômes, sans corrélation entre eux ni le nombre de triplets CTG.

La cataracte et une hypercalcémie sont retrouvées dans plus de 70% dans cas.

On note aussi l'absence de liaison entre l'âge et la présence d'une cataracte, contrairement à la population générale.

Dans notre étude, la présence d'un retard mental ne se rencontre pas en dessous de 1000 triplets CTG, mais un retard mental peut être absent même chez des patients présentant une amplification importante des triplets CTG. Cette question mériterait d'être approfondie en étudiant de manière chiffrée les troubles cognitifs ou en étudiant l'activité professionnelle de ses patients.

Bibliographie

1. Aslanidis C, Jansen G, Amemiya C, Shutler G, Mahadevan M, Tsilfidis C, et al. Cloning of the essential myotonic dystrophy region and mapping of the putative defect. *Nature*. 1992 Feb 6;355(6360):548-51.
2. Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, Buckler AJ, Church D, Aburatani H, et al. Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell*. 1992 Apr 17;69(2):385.
3. Fu YH, Pizzuti A, Fenwick RG, Jr., King J, Rajnarayan S, Dunne PW, et al. An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy. *Science*. 1992 Mar 6;255(5049):1256-8.
4. Harper PS, Monckton DG. Myotonic dystrophy. In: Engel AG, Franzini-Amstrong C, editors. *Myology Basic and Clinical*. 3 ed. New York: Mac Graw-Hill; 2005. p. 1039-76.
5. Nagamitsu S, Ashizawa T. Myotonic dystrophies. *Adv Neurol*. 2002;88:293-314.
6. Timchenko LT, Tapscott SJ, Cooper TA, Monckton DG. Myotonic dystrophy: discussion of molecular basis. *Adv Exp Med Biol*. 2002;516:27-45.
7. Machuca-Tzili L, Brook D, Hilton-Jones D. Clinical and molecular aspects of the myotonic dystrophies: a review. *Muscle Nerve*. 2005 Jul;32(1):1-18.
8. Ranum LP, Day JW. Pathogenic RNA repeats: an expanding role in genetic disease. *Trends Genet*. 2004 Oct;20(10):506-12.
9. Osborne RJ, Lin X, Welle S, Sobczak K, O'Rourke JR, Swanson MS, et al. Transcriptional and post-transcriptional impact of toxic RNA in myotonic dystrophy. *Hum Mol Genet*. 2009 Apr 15;18(8):1471-81.

10. Osborne RJ, Thornton CA. RNA-dominant diseases. *Hum Mol Genet.* 2006 Oct 15;15 Spec No 2:R162-9.
11. Berul CI, Maguire CT, Aronovitz MJ, Greenwood J, Miller C, Gehrmann J, et al. DMPK dosage alterations result in atrioventricular conduction abnormalities in a mouse myotonic dystrophy model. *J Clin Invest.* 1999 Feb;103(4):R1-7.
12. Klesert TR, Cho DH, Clark JJ, Maylie J, Adelman J, Snider L, et al. Mice deficient in Six5 develop cataracts: implications for myotonic dystrophy. *Nat Genet.* 2000 May;25(1):105-9.
13. Thornton CA, Wymer JP, Simmons Z, McClain C, Moxley RT, 3rd. Expansion of the myotonic dystrophy CTG repeat reduces expression of the flanking DMAHP gene. *Nat Genet.* 1997 Aug;16(4):407-9.
14. Day JW, Ranum LP. Genetics and molecular pathogenesis of the myotonic dystrophies. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2005 Feb;5(1):55-9.
15. Barnes PR. Clinical and genetic aspects of myotonic dystrophy. *Br J Hosp Med.* 1993 Jun 16-Jul 13;50(1):22-30.
16. Meola G. Clinical and genetic heterogeneity in myotonic dystrophies. *Muscle Nerve.* 2000 Dec;23(12):1789-99.
17. Waring JD, Korneluk RG. Myotonic dystrophy. *Results Probl Cell Differ.* 1998;21:77-131.
18. Gharehbaghi-Schnell E, Finsterer J, Korschineck I, Mamoli B, Binder BR. Myotonic dystrophy: molecular genetics and diagnosis. *Wien Klin Wochenschr.* 1998 Jan 16;110(1):7-14.
19. Eymard B. [Diagnosis of a myopathic disease in adult]. *Rev Prat.* 2008 Dec 31;58(20):2229-43.

20. Kuhn E. [Dystrophia myotonica--a frequently unrecognized disease--described with 8 examples]. *Verh Dtsch Ges Inn Med.* 1965;71:629-33.
21. Turpin JC, Morice J. [Myotonic dystrophy severity (Steinert's disease) (author's transl)]. *Sem Hop.* 1980 Feb 18-25;56(7-8):335-40.
22. Emery AE. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases--a world survey. *Neuromuscul Disord.* 1991;1(1):19-29.
23. Bellini M, Biagi S, Stasi C, Costa F, Mumolo MG, Ricchiuti A, et al. Gastrointestinal manifestations in myotonic muscular dystrophy. *World J Gastroenterol.* 2006 Mar 28;12(12):1821-8.
24. Sakakibara R, Hattori T, Tojo M, Yamanishi T, Yasuda K, Hirayama K. Micturitional disturbance in myotonic dystrophy. *J Auton Nerv Syst.* 1995 Mar 18;52(1):17-21.
25. Nazir MA, Dillon WP, McPherson EW. Myotonic dystrophy in pregnancy. Prenatal, neonatal and maternal considerations. *J Reprod Med.* 1984 Mar;29(3):168-72.
26. Sun SF, Binder J, Streib E, Goodlin RC. Myotonic dystrophy: obstetric and neonatal complications. *South Med J.* 1985 Jul;78(7):823-6.
27. Dufour P, Berard J, Vinatier D, Savary JB, Dubreucq S, Monnier JC, et al. Myotonic dystrophy and pregnancy. A report of two cases and a review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997 Apr;72(2):159-64.
28. Culebras A. Sleep and neuromuscular disorders. *Neurol Clin.* 2005 Nov;23(4):1209-23, ix.
29. Moorman JR, Coleman RE, Packer DL, Kisslo JA, Bell J, Hettleman BD, et al. Cardiac involvement in myotonic muscular dystrophy. *Medicine (Baltimore).* 1985 Nov;64(6):371-87.

30. Pelargonio G, Dello Russo A, Sanna T, De Martino G, Bellocchi F. Myotonic dystrophy and the heart. *Heart*. 2002 Dec;88(6):665-70.
31. Clements SD, Jr., Colmers RA, Hurst JW. Myotonia dystrophica: ventricular arrhythmias, intraventricular conduction abnormalities, atrioventricular block and Stokes-Adams attacks successfully treated with permanent transvenous pacemaker. *Am J Cardiol*. 1976 May;37(6):933-5.
32. Bassez G, Lazarus A, Desguerre I, Varin J, Laforet P, Becane HM, et al. Severe cardiac arrhythmias in young patients with myotonic dystrophy type 1. *Neurology*. 2004 Nov 23;63(10):1939-41.
33. Prystowsky EN, Pritchett EL, Roses AD, Gallagher J. The natural history of conduction system disease in myotonic muscular dystrophy as determined by serial electrophysiologic studies. *Circulation*. 1979 Dec;60(6):1360-4.
34. Cox GF, Kunkel LM. Dystrophies and heart disease. *Curr Opin Cardiol*. 1997 May;12(3):329-43.
35. Faysoil A, Nardi O. Sudden death in Steinert's disease. *Int J Cardiol*. 2009 Aug 14;136(2):e27-8.
36. Phillips MF, Harper PS. Cardiac disease in myotonic dystrophy. *Cardiovasc Res*. 1997 Jan;33(1):13-22.
37. Groh WJ, Groh MR, Saha C, Kincaid JC, Simmons Z, Ciafaloni E, et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med*. 2008 Jun 19;358(25):2688-97.
38. Badano L, Autore C, Fragola PV, Picelli A, Antonini G, Vichi R, et al. Left ventricular myocardial function in myotonic dystrophy. *Am J Cardiol*. 1993 Apr 15;71(11):987-91.

39. Ginsberg J, Hamblet J, Menefee M. Ocular abnormality in myotonic dystrophy. *Ann Ophthalmol.* 1978 Aug;10(8):1021-8.
40. Abe T, Sato M, Kuboki J, Kano T, Tamai M. Lens epithelial changes and mutated gene expression in patients with myotonic dystrophy. *Br J Ophthalmol.* 1999 Apr;83(4):452-7.
41. Grala PE. Cataracts in myotonic dystrophy. *J Am Optom Assoc.* 1983 Dec;54(12):1067-8.
42. Berkman N, Dreyfus B. [A case of Steinert's disease associated with Barlow's disease]. *Bull Soc Ophtalmol Fr.* 1984 Jan;84(1):41-4.
43. Duquenne M, Ortega F, Guerin V, Brichet B, Weryha G, Klein M, et al. [Steinert's disease and endocrine diseases]. *Ann Med Interne (Paris).* 1991;142(8):609-18.
44. Jammes Y, Pouget J, Grimaud C, Serratrice G. Pulmonary function and electromyographic study of respiratory muscles in myotonic dystrophy. *Muscle Nerve.* 1985 Sep;8(7):586-94.
45. Ahlstrom G, Gunnarsson LG, Kihlgren A, Arvill A, Sjoden PO. Respiratory function, electrocardiography and quality of life in individuals with muscular dystrophy. *Chest.* 1994 Jul;106(1):173-9.
46. Begin P, Mathieu J, Almirall J, Grassino A. Relationship between chronic hypercapnia and inspiratory-muscle weakness in myotonic dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 Jul;156(1):133-9.
47. Carroll JE, Zwillich CW, Weil JV. Ventilatory response in myotonic dystrophy. *Neurology.* 1977 Dec;27(12):1125-8.
48. Carter GT, Han JJ, Mayadev A, Weiss MD. Modafinil reduces fatigue in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: a case series. *Am J Hosp Palliat Care.* 2006 Oct-Nov;23(5):412-6.

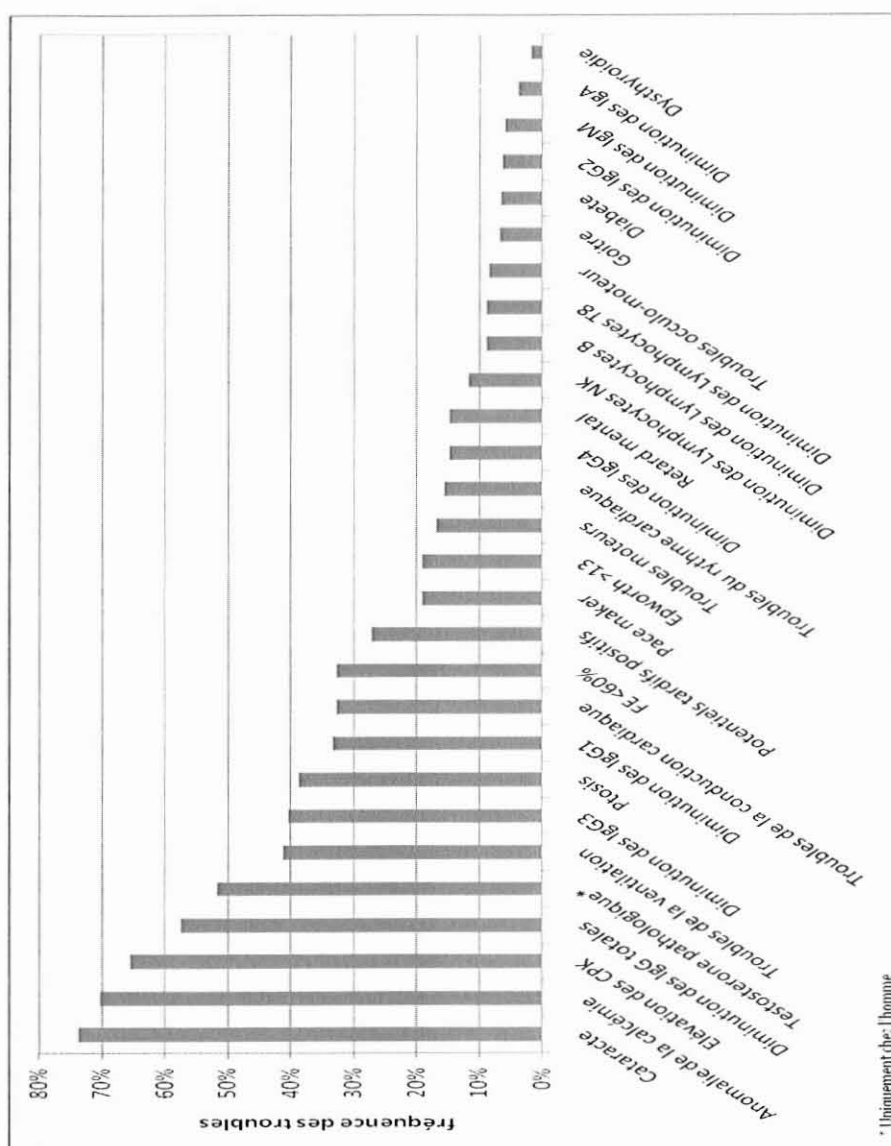
49. Ciafaloni E, Mignot E, Sansone V, Hilbert JE, Lin L, Lin X, et al. The hypocretin neurotransmission system in myotonic dystrophy type 1. *Neurology*. 2008 Jan 15;70(3):226-30.
50. Laberge L, Begin P, Dauvilliers Y, Beaudry M, Laforce M, Jean S, et al. A polysomnographic study of daytime sleepiness in myotonic dystrophy type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Jun;80(6):642-6.
51. Martinez-Rodriguez JE, Lin L, Iranzo A, Genis D, Marti MJ, Santamaria J, et al. Decreased hypocretin-1 (Orexin-A) levels in the cerebrospinal fluid of patients with myotonic dystrophy and excessive daytime sleepiness. *Sleep*. 2003 May 1;26(3):287-90.
52. Nishino S, Kanbayashi T. Symptomatic narcolepsy, cataplexy and hypersomnia, and their implications in the hypothalamic hypocretin/orexin system. *Sleep Med Rev*. 2005 Aug;9(4):269-310.
53. Talbot K, Stradling J, Crosby J, Hilton-Jones D. Reduction in excess daytime sleepiness by modafinil in patients with myotonic dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2003 Jun;13(5):357-64.
54. Lanzi G, Besana D, Ottolini A, Venco A. Myotonic dystrophy in childhood. *Acta Neurol Belg*. 1982 May-Jun;82(3):150-8.
55. Portwood MM, Wicks JJ, Lieberman JS, Fowler WM, Jr. Psychometric evaluation in myotonic muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil*. 1984 Sep;65(9):533-6.
56. Perini GI, Colombo G, Armani M, Pellegrini A, Ermani M, Miotti M, et al. Intellectual impairment and cognitive evoked potentials in myotonic dystrophy. *J Nerv Ment Dis*. 1989 Dec;177(12):750-4.
57. Censori B, Danni M, Del Pesce M, Provinciali L. Neuropsychological profile in myotonic dystrophy. *J Neurol*. 1990 Jul;237(4):251-6.

58. Colombo G, Perini GI, Miotti MV, Armani M, Angelini C. Cognitive and psychiatric evaluation of 40 patients with myotonic dystrophy. *Ital J Neurol Sci.* 1992 Feb;13(1):53-8.
59. Redman JB, Fenwick RG, Jr., Fu YH, Pizzuti A, Caskey CT. Relationship between parental trinucleotide GCT repeat length and severity of myotonic dystrophy in offspring. *JAMA.* 1993 Apr 21;269(15):1960-5.
60. Shelbourne P, Davies J, Buxton J, Anvret M, Blennow E, Bonduelle M, et al. Direct diagnosis of myotonic dystrophy with a disease-specific DNA marker. *N Engl J Med.* 1993 Feb 18;328(7):471-5.
61. Leturcq F, Kaplan JC. Molecular bases of dystrophinopathies. *J Soc Biol.* 2005;199:5-11.
62. Bell E, Lorimer AR, Hinnie J. Association between myotonic dystrophy and primary hyperparathyroidism. *J Int Med Res.* 1994 Sep-Oct;22(5):296-8.
63. Harada S, Matsumoto T, Ikeda K, Fukumoto S, Ihara Y, Ogata E. Association of primary hyperparathyroidism with myotonic dystrophy in two patients. *Arch Intern Med.* 1987 Apr;147(4):777-8.
64. Molina MJ, Lara JJ, Riobo P, Guijarro S, Moreno A, Del Peso C, et al. Primary hyperthyroidism and associated hyperparathyroidism in a patient with myotonic dystrophy: Steinert with hyperthyroidism and hyperparathyroidism. *Am J Med Sci.* 1996 Jun;311(6):296-8.
65. Israel EJ, Wilsker DF, Hayes KC, Schoenfeld D, Simister NE. Increased clearance of IgG in mice that lack beta 2-microglobulin: possible protective role of FcRn. *Immunology* 1996;89:573-8.
66. Junghans RP, Ebralidze A, Tiwari B. Does (CUG)_n repeat in DMPK mRNA 'paint' chromosome 19 to suppress distant genes to create the diverse phenotype of

- myotonic dystrophy?: A new hypothesis of long-range cis autosomal inactivation. *Neurogenetics*. 2001 Mar;3(2):59-67.
67. Febres F, Scaglia H, Lisker R, Espinosa J, Morato T, Shkurovich M, et al. Hypothalamic-pituitary-gonadal function in patients with myotonic dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1975 Nov;41(5):833-40.
 68. Takeda R, Ueda M. Pituitary-gonadal function in male patients with myotonic dystrophy- serum luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and testosterone levels and histological dmaage of the testis. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1977 Feb;84(2):382-9.
 69. Matsumura T, Iwahashi H, Funahashi T, Takahashi MP, Saito T, Yasui K, et al. A cross-sectional study for glucose intolerance of myotonic dystrophy. *J Neurol Sci*. 2009 Jan 15;276(1-2):60-5.
 70. Guiraud-Dogan C, Huguet A, Gomes-Pereira M, Brisson E, Bassez G, Junien C, et al. DM1 CTG expansions affect insulin receptor isoforms expression in various tissues of transgenic mice. *Biochim Biophys Acta*. 2007 Dec;1772(11-12):1183-91.

Annexes

Annexe 1



Annexe 1 : Fréquence des symptômes par ordre décroissant.

Vu

NANCY, le 8 décembre 2009

Le Président de la Thèse

NANCY, le 14 décembre 2009

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation,

Professeur P. KAMINSKY

Mme le Professeur M.C. BÉNÉ

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, 17 décembre 2009

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY I

Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKISON

Myotonic Dystrophy

Frequency and correlation of clinical and biological disorders in 70 patients.

Myotonic dystrophy, caused by presence of an amplification of CTG triplets located on the long arm of chromosome 19, is the most common hereditary muscle diseases.

Prevalence is 1 in 20,000, with has many clinical and biological symptoms.

The objective of this study was to investigate the frequency of clinical and biological signs, then look for the presence or absence of correlations between them to guide patient monitoring.

A prospective study was used to record clinical and biological values.

70 cases were studied. 4 clinical and biological criteria have a prevalence exceeding 50%. The study shows no gender difference in prevalence of symptoms. No correlation was found for the number of triplets CTG, and any link between the clinical, biology and the number of CTG triplets.

La Dystrophie Myotonique

Fréquence et corrélation des troubles cliniques et biologiques d'une cohorte de 70 patients.

La dystrophie myotonique est la plus fréquente des maladies musculaires héréditaires. Sa prévalence est de 1 sur 20.000. Elle est due à la présence d'une amplification de triplets CTG situés sur le bras long du chromosome 19. Elle présente de nombreux symptômes cliniques et biologiques d'expression variable selon les individus.

L'objectif de cette étude était de rechercher la fréquence des signes cliniques et biologiques, puis de rechercher la présence ou l'absence de corrélations entre eux afin d'orienter le suivi des patients.

Une enquête prospective sur dossier a été utilisée afin de relever les valeurs biologiques et les résultats cliniques de ses patients.

70 dossiers ont été étudiés. 4 critères cliniques et biologiques ont une prévalence supérieure à 50%. L'étude du sexe ne montre aucune différence dans la prévalence des symptômes. Aucune corrélation n'a été retrouvée par rapport au nombre de triplets.

Il n'apparaît pas de lien entre la clinique, la biologie, le nombre de triplets CTG. Un suivi global semble donc nécessaire pour le suivi des patients, sans possibilité d'être orienter ni de prédire l'évolution.

THÈSE : MÉDECINE GÉNÉRALE – ANNÉE 2010

MOTS CLEFS : dystrophie myotonique ; Steinert ; amplification ; tripletCTG

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex