HAL
open science

Evaluation rétrospective du handicap et description des atteintes cliniques de patients atteints de dystrophie myotonique de type 1

Aude Bojarski

To cite this version:

Aude Bojarski. Evaluation rétrospective du handicap et description des atteintes cliniques de patients atteints de dystrophie myotonique de type 1. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. hal-01931971

HAL Id: hal-01931971

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01931971v1

Submitted on 23 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

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-thesesexercice-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

UNIVERSITÉ DE LORRAINE FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

2018

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEURE EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Aude BOJARSKI

le 18 mai 2018

Evaluation rétrospective du handicap et description des atteintes cliniques de patients atteints de dystrophie myotonique de type 1

Membres du jury :

Président : M. le Professeur Roland Jaussaud

Juges :

M. le Professeur Nicolas Sadoul

M. le Professeur Bruno Chenuel

Mme le Docteur Sabine Revuz

UNIVERSITÉ DE LORRAINE FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

2018

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEURE EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Aude BOJARSKI

le 18 mai 2018

Evaluation rétrospective du handicap et description des atteintes cliniques de patients atteints de dystrophie myotonique de type 1

Membres du jury :

Président : M. le Professeur Roland Jaussaud

Juges :

M. le Professeur Nicolas Sadoul

M. le Professeur Bruno Chenuel

Mme le Docteur Sabine Revuz Docteur en médecine interne

Président de l'Université de Lorraine :

Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Président de Conseil Pédagogique : Pr Bruno CHENUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

==========

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE

Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE Bernard FOLIGUET Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI

Philippe HARTEMANN Gérard HUBERT - Claude HURIET Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER

Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN – Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN Pierre NABET – Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU

Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD

Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ -Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT

Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Michèle KESSLER - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2ème sous-section : *(Histologie, embryologie et cytogénétique)*

Professeur Christo CHRISTOV

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

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

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 René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

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

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

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2ème sous-section : *(Physiologie)*

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUEL - Professeur François MARCHAL

4ème sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

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

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

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

Professeure Marie MACHOUART

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

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

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

Professeur Henry COUDANE

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

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Professeur Pierre FEUGIER

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

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3ème sous-section : *(Immunologie)*

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4ème sous-section : *(Génétique)*

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

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

1ère sous-section : *(Anesthésiologie-réanimation)*

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER

Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2ème sous-section : *(Réanimation)*

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

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

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4ème sous-section : *(Thérapeutique ; addictologie)*

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

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

1ère sous-section : *(Neurologie)*

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2ème sous-section : *(Neurochirurgie)*

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

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

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4ème sous-section : *(Pédopsychiatrie ; addictologie)*

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)*

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

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

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3ème sous-section : *(Dermato-vénéréologie)*

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

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

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1ère sous-section : *(Pneumologie ; addictologie)*

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2ème sous-section : *(Cardiologie)*

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

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

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

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

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

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

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3ème sous-section : *(Néphrologie)*

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4ème sous-section : *(Urologie)*

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

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

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

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

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3ème sous-section : *(Médecine générale)*

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

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

1ère sous-section : *(Pédiatrie)*

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET

Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

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

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

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

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

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

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

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

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2ème sous-section : *(Ophtalmologie)*

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

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

Professeure Muriel BRIX

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

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

Professeur Walter BLONDEL

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65ème Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

==========

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*

Docteur Bruno GRIGNON

2ème sous-section : *(Histologie, embryologie et cytogénétique)*

Docteure Chantal KOHLER

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

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)***

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

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

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

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

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2ème sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2ème sous-section ***(Médecine et Santé au Travail)***

Docteure Isabelle THAON

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

Docteur Laurent MARTRILLE

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

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

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4ème sous-section : *(Génétique)*

Docteure Céline BONNET

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

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

Docteur Antoine KIMMOUN

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

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

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

Docteur Nicolas GIRERD

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

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Docteure Anne-Christine RAT

3ème sous-section : *(Dermato-vénéréologie)*

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

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

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3ème sous-section : *(Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)*

Docteur Fabrice VANHUYSE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

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

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2ème sous-section : (Chirurgie générale)

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

3ème sous-section : *(Médecine générale)*

Docteure Elisabeth STEYER

54ème Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

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

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : *(Oto-Rhino-Laryngologie)*

Docteur Patrice GALLET

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7ème Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19ème Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65ème Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS Monsieur Christophe NEMOS

66ème Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)

Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)

Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)

Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)

Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)

Université de Bonn (ALLEMAGNE)

Remerciements

Monsieur le Professeur Roland JAUSSAUD

Professeur de médecine interne

Vous m’avez fait l’honneur de présider ce jury.

Merci pour votre aide et vos conseils

Monsieur le Professeur Nicolas SADOUL

Professeur de cardiologie

Vous m’avez fait l’honneur de participer à ce jury.

Monsieur le Professeur Bruno CHENUEL

Professeur de pneumologie

Vous m’avez fait l’honneur d’accepter de juger ce travail.

Mme le Docteur Sabine REVUZ

Docteur en médecine interne

Merci de m’avoir proposé ce travail, de m’avoir stimulée et soutenue durant ce long projet. Je garde une profonde reconnaissance pour ses conseils et critiques avisés, ainsi que pour sa disponibilité malgré les aléas de la vie.

Dédicaces

Au Dr Epstein, pour ses commentaires pertinents et son aide pour les statistiques.

A Mme Barbara Andreani, attachée de recherche clinique à l'hôpital militaire Legouest à Metz pour son aide au démarrage

A toutes les petites mains qui travaillent efficacement dans l'ombre (merci Josepha !)

A tous ceux qui travaillent avec bienveillance et courage à l'hôpital de Saint Laurent du Maroni en Guyane et qui m'ont donné envie de poursuivre dans cette voie.

A la chorale de musique baroque Nancy ducale, qui m'a apportée la bouffée d'air hebdomadaire indispensable

Aux amis, famille et à tout mon entourage, me revoilà!

A Baba, tu n'as pas eu le temps d'être fière de ce titre auquel tu tenais tant

A mes frères et mes parents pour leurs encouragements

A Alexandre, pour m'avoir suivie et soutenue durant ces longues années

A Guillaume, ma merveille, qui a dû partager sa mère avec l'hôpital

Serment

«Au moment d'être admise 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. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque ».

Table des matières

Liste des abréviations : 22

Liste des tableaux et figures 23

II. Epidémiologie 24

III. Historique 24

IV. Génétique 25

A. Bases 25

B. Conséquences de la mutation 26

1. Perte de fonction de la protéine 26

2. Modification de l'épissage d'autres protéines 27

3. Gain de fonction 29

4. Epigénétique 30

5. Expansion allélique et mosaïsme somatique 30

6. Anticipation 30

7. Guérison génétique 31

V. Description clinique 31

A. Classification 31

B. Atteintes cliniques 33

1. Atteinte musculaire 34

2. Dysmorphie faciale 34

3. Atteinte cardiaque 35

4. Atteinte respiratoire 36

5. Atteinte neurologique 36

6. Atteinte endocrinienne 37

7. Atteinte digestive 37

8. Atteinte oculaire 38

9. Atteinte auditive 38

10. Phanères 38

11. Obstétrique 38

12. Autres 38

VI. Examens complémentaires 40

A. Biologie 40

B. L'électromyogramme 40

VII. Diagnostic moléculaire 41

VIII. Histologie 42

IX. Traitement 42

X. Recherche 43

XI. Pistes thérapeutiques 43

XII. Justification de l'étude 44

NOTRE ETUDE 46

A. INTRODUCTION46

B. MATERIELS ET METHODES 48

Définition des variables d'intérêt 48

Recueil de données 50

Analyses statistiques 50

C. RESULTATS 50

1. Description de la population 50

2. Fréquence des comorbidités et description par visite 51

3. Répartition dans le temps des patients 53

4. Lien entre HAQ et syndrome restrictif 53

D. DISCUSSION 54

XIII. CONCLUSION 56

REMARQUES 57

PERSPECTIVES 58

XIV. BIBLIOGRAPHIE 60

XV. ANNEXES 66

Liste des abréviations :

Liste des abréviations :

FA = Fibrillation Atriale

ADN = Acide DesoxyriboNucléique

ARN = Acide RiboNucléique

BAV = Bloc Auriculo-Ventriculaire

BIN-1 = Bridging INtegrator-1 protéine ou amphiphysine

CLCN1 = Chloride channel protein = canal chlore

CPK = Créatine PhosphoKinase

CTG = Cytosine Thymine Guanine

CUG-BP = Cytosine Uridine Guanine-Binding Proteins

DM1 = Dystrophie Myotonique de type 1

DMPK = Dystrophic Myotonic Protein Kinase

ECG= électrocardiogramme

EFR = Explorations Fonctionnelles Respiratoires

HAQ = Health Assessment Questionnaire

Ig = Immunoglobuline

IRM = Imagerie par Résonance Magnétique

LDH = Lactate DesHydrogenase

MDHI = Myotonic Dystrophy Health Index

MBLN1 = MuscleBlind-Like 1

MGUS = Monoclonal Gammapathy of Undetermined Significance = gammapathie de signification indéterminée

PaCO2 = pression partielle artérielle du dioxyde de carbone

PtcCO2 = pression transcutanée du dioxyde de carbone

TEP = Tomographie par Emission de Positons

TP-PCR = Triplet-Repeat-primed Polymerase Chain Reaction

TRH = Thyroid Releasing Hormone

TSH= Thyroid Stimulating Hormone

Liste des tableaux et figures

Figure 1 : localisation chromosomique du gène *DMPK*

Figure 2 : localisation génomique des expansions de nucléotides responsables de la DM1

Figure 3 : vue tridimensionnelle de la protéine *DMPK*

Figure 4 : localisation des foci d'ARN dans les myoblastes par hybridation in situ

Figure 5 : les différents mécanismes moléculaires à l'origine de l'atteinte multisystémique

Figure 6 : les différentes atteintes cliniques possibles de la forme classique de la myopathie de Steinert

Figure 7 : électromyogramme: tracés après contraction musculaire volontaire

Figure 8 : score HAQ selon les résultats des EFR lors de la deuxième visite

Tableau 1 : classification des différents stades cliniques de la myopathie de Steinert selon l'âge d'apparition et le nombre de triplets

Tableau 2 : répartition des données par visite et comorbidités maximales

Annexe 1 : HAQ (Health Assessment Questionnaire)

Annexe 2 : Echelle Myotonic Dystrophy Health Index MDHI

Annexe 3 : Testing musculaire périphérique (Medical Research Council)

Annexe 4: Mesure de l'Indépendance Fonctionnelle MIF

I. Epidémiologie

La dystrophie myotonique de type 1 (DM1) ou maladie de Steinert est une maladie musculaire génétique rare. C'est la plus fréquente des dystrophies myotoniques de l'adulte. Elle est caractérisée par la manifestation de symptômes non musculaires qui la distingue des autres myopathies.

Sa prévalence est variable entre 1 à 15/100 000 selon les pays, prédominante en Europe, Amérique du Nord et Japon (1). A noter une forte prévalence de 162/100 000 dans la région de Saguenay-Lac-Saint-Jean au Québec au sein d'une population issue en majorité d'un couple immigré en 1657 (2).

II. Historique

Cette maladie génétique, à transmission autosomique dominante, a été décrite en 1909 par Hans Steinert, qui lui a donné son nom (3). Plus tard, en 1941, Denny-Brown et Nevin confirment l'origine musculaire de cette pathologie. Elle est due à la répétition d'une petite séquence d'ADN, le trinucléotide CTG (cytosine-thymine-guanine). Cette amplification anormale a été découverte en 1992 par Brook (4).

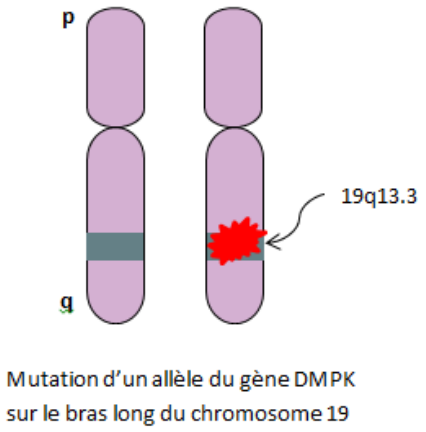


Figure 1 : localisation chromosomique du gène *DMPK* (d'après (5)***)***

III. Génétique

A. Bases

L'anomalie est située sur la région 3', transcrite mais non traduite, du gène *DMPK* (dystrophie myotonine protéine kinase), localisé sur le bras long du chromosome 19, au locus q13.3 (voir figures 1 et 2). Les sujets sains n'ont que 5 à 37 copies de ce triplet CTG tandis que les sujets malades en ont plus de 50 copies voire des milliers (4).

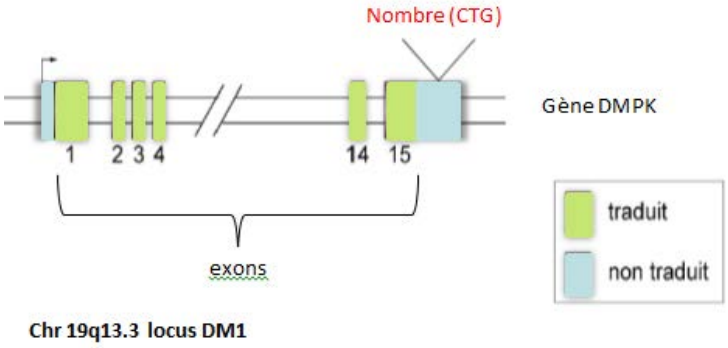
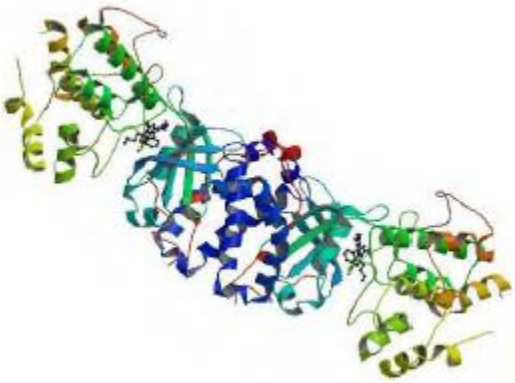


Figure 2 : localisation génomique des expansions de nucléotides responsables de la DM1 (d'après (6)**)**

Le gène *DMPK* code la myotonine, une Sérine/Thréonine protéine kinase (figure 3). Ses fonctions sont mal connues mais elle semble impliquée dans le métabolisme énergétique de la cellule. Elle est aussi nécessaire à l'organisation du muscle squelettique et à la différenciation du myoblaste (7). Elle participe également à l'homéostasie du calcium, expliquant son rôle dans la régulation de la contraction musculaire. On peut la voir en immunocytochimie dans le réticulum sarcoplasmique des cardiomyocytes et des cellules musculaires squelettiques, ainsi que dans le reticulum endoplasmique des cellules musculaires lisses du cristallin (8).

Figure 3 : Vue tridimensionnelle de la protéine DMPK (9)



Par définition la pénétrance théorique pour une maladie autosomique dominante est de 50%, c'est-à-dire que la moitié de la descendance sera atteinte. Sa détermination est compliquée par l'expression phénotypique multiple et de sévérité variable de la pathologie et le fait que les descendants d'un membre porteur de la mutation sont rarement tous explorés; toutefois pour cette maladie la pénétrance semble quasi complète.

La prévalence reste stable malgré le phénomène d'anticipation et le désavantage sélectif. La fertilité n'est réduite de manière significative que pour les cas sévères. Les sujets moins sévèrement atteints ne le seront que tardivement, contribuant à la pérennité de la maladie. Il n'a pas été retrouvé de cas sporadique avec une mutation *de novo.*

B. Conséquences de la mutation

Plusieurs phénomènes sont intriqués pour expliquer la multiplicité des atteintes. De nombreux mécanismes génétiques restent encore à découvrir.

1. Perte de fonction de la protéine

La transcription du gène est quasi normale (taux de transcrits primaires inchangé) mais c'est la quantité d'ARNm matures qui est réduite. En effet les ARN messagers mutants restent séquestrés dans le noyau sous forme d'agrégats, nommés foci, et sont donc inutilisés (figure 4 d'après Davis (10)). Le niveau d'expression de la protéine est diminué de moitié dans les myoblastes des organismes atteints (11). Ceci s'appelle l'haplo-insuffisance, lorsque la copie non mutée du gène ne suffit pas à compenser la perte de fonction de la protéine mutée.

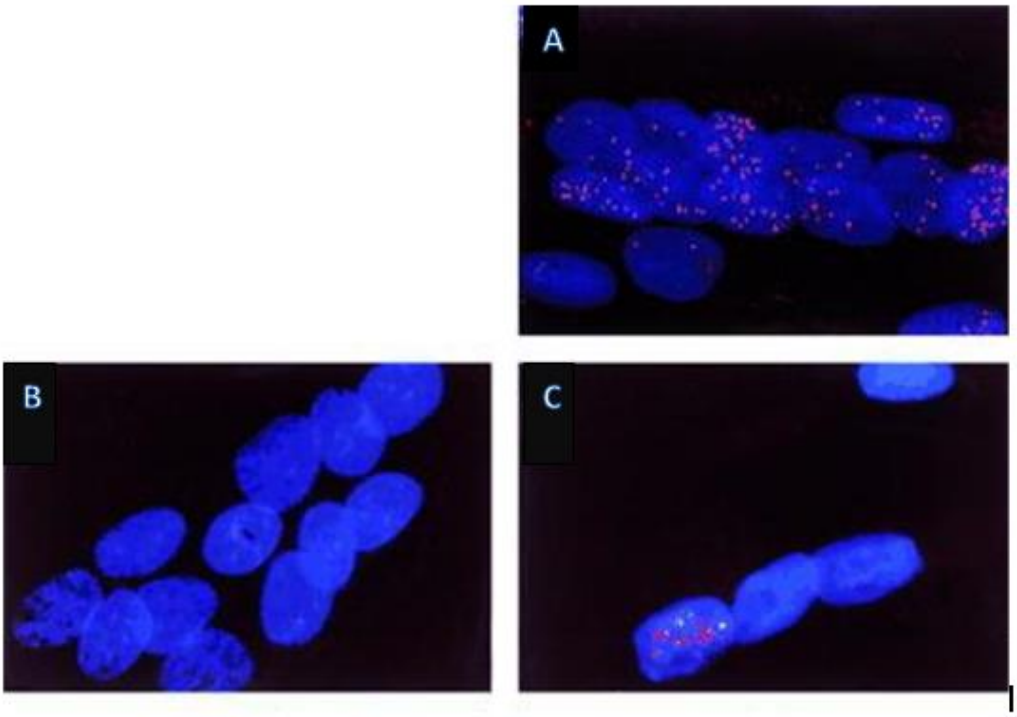


Figure 4 : Localisation des foci d'ARN dans les noyaux des myoblastes par hybridation in situ détectés par une sonde $(CAG)_{30}$ couplée à un fluorochrome rouge. Les noyaux sont identifiés par une coloration DAPI (bleu)

A : patient DM1
B : myoblastes sains
C : patient DM1 asymptomatique

La protéine *DMPK* comporte quinze exons. Il existe, après épissage alternatif, sept isoformes connues de cette protéine, différant par leurs profils d'expression tissulaire, leurs localisations et leurs spécificités de substrats (12). Plusieurs de ces substrats ont été identifiés comme participant à la conductance des canaux chlores (phospholemman), à la conductivité cardiaque (phospholambdan) ou aboutissant à une réorganisation du cytosquelette par une modification indirecte de la chaine légère de la myosine (6). Ceci a pour conséquences d'impacter plusieurs voies métaboliques.

2. Modification de l'épissage d'autres protéines

Mais l'haplo-insuffisance ne suffit pas à expliquer le phénotype. La présence de transcrits non traduits porteurs de grandes amplifications CUG (cytosine-uridine-guanine) modifie la

répartition des CUG-BP (CUG-Binding Proteins), protéines d'épissage ayant la capacité de se fixer à ces triplets CUG. Ces protéines deviennent hyperactivées et en quantité accrue (11).

Par ailleurs, la régulation de Musclebind Like protéines (MBNL), une autre famille de protéines d'épissage capable de se lier aux CUG, s'en trouve également modifiée. Celles-ci sont bloquées dans les foci, aboutissant à une perte de fonction. Il en résulte un effet toxique trans-dominant sur la maturation d'autres transcrits proches. Ceci modifie l'épissage alternatif d'autres ARN messagers de gènes voisins (10). L'impact a lieu aussi directement sur la transcription d'autres gènes, situés sur des loci différents.

On trouve surtout ces agrégats d'ARN dans les muscles, le cœur et le cerveau. Il en résulte la perte de fonction de plusieurs gènes constituant un syndrome de gènes contigus :

-le récepteur de l'insuline entrainant une insulino-résistance (13)

-le CLCN1, codant un canal chlore spécifique du muscle, et donc une diminution de la conductance transmembranaire ce qui explique la myotonie (14)

-la troponine T cardiaque régulant la contraction du cœur (15)

-la protéine tau, qui stabilise le cytosquelette des neurones du système nerveux central (16)

-l'amphiphysine 2 ou BIN1, une protéine utile au développement du squelette membranaire des fibres musculaires striées squelettiques (les tubules T qui conduisent le potentiel d'action au cœur de la cellule) (17)

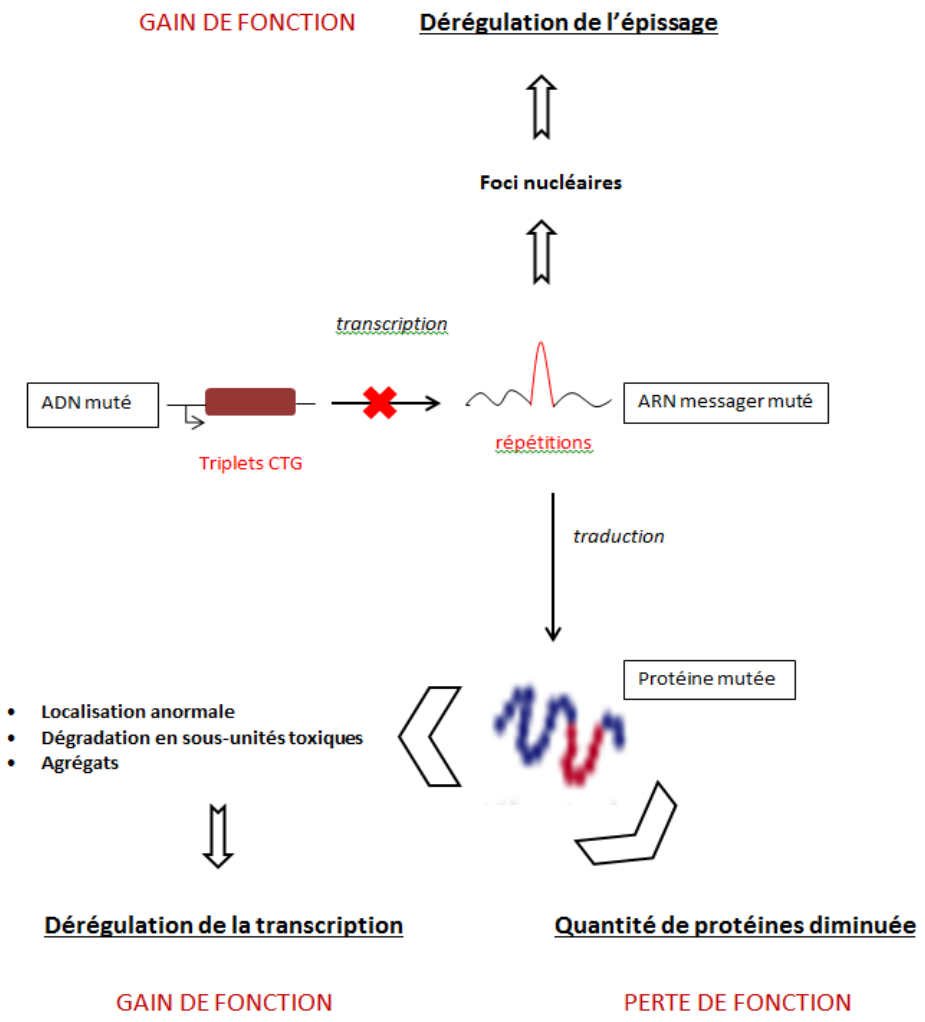
-la dystrophine, une protéine de structure consolidant la membrane des fibres musculaires, dont la forme embryonnaire persiste aux dépens de la forme adulte, contribuant à la détérioration progressive des muscles. C'est cette protéine qui est déficitaire dans d'autres pathologies musculaires telles que les myopathies de Duchenne et Becker (18)

-un canal sodium cardiaque dont la perturbation pourrait jouer un rôle dans les troubles du rythme et le ralentissement de la conduction (19)

3. Gain de fonction

Il n'y a pas de gain de fonction direct de la protéine car la mutation se situe dans une région non codante. Il apparait en revanche un pouvoir toxique conféré à la protéine mutée elle-même, du fait de sa localisation anormale, son processus altéré de dégradation en sous-unités et sa répartition en agrégats potentiellement délétères (figure 5).

Figure 5 : les différents mécanismes moléculaires à l'origine de l'atteinte multisystémique



4. Epigénétique

Il existe une régulation épigénétique négative de certains gènes à proximité : l'allongement de la molécule d'ADN muté engendre une modification de sa conformation dans l'espace, à l'origine d'une hyperméthylation et d'une condensation de la chromatine attenante en hétérochromatine moins transcrite (20).

5. Expansion allélique et mosaïsme somatique

Les anomalies apparaissent dès la quinzième semaine de grossesse puis l'excès de triplets s'accroît au cours de la vie. L'évolution est habituellement lentement progressive (21). Le gène *DMPK,* contenant plus de 37 répétitions CTG, est instable : le nombre de répétitions continue à évoluer durant les mitoses successives ; ceci avec une variabilité importante selon les cellules. L'expression cellulaire varie donc selon les tissus mais aussi parmi les cellules d'un même tissu, c'est le mosaïsme somatique.

Le mécanisme majeur est un défaut de réplication de l'ADN : les segments CTG ont tendance à former des structures en tiges-boucles. Le nouveau brin d'ADN synthétisé contenant ces structures anormales sera allongé, expansion qui se manifestera au prochain cycle de réplication (22).

6. Anticipation

Il existe un phénomène d'anticipation, *i.e.* le nombre de triplets augmente à chaque génération; ceci a pour conséquence une apparition des symptômes de plus en plus jeune et plus sévèrement au fil des générations, jusqu'à la forme congénitale de la maladie (23). Le phénomène d'anticipation est expliqué par les anomalies de régulation de l'ADN existant également dans les cellules germinales lors de la gamétogenèse.

La mutation est plus instable chez la descendance lorsqu'elle est transmise par le père. Celui-ci transmettra plutôt de petites expansions mais très instables, alors que la mère transmettra de grandes expansions, en raison d'une sélection négative lors de la spermatogénèse qui éliminerait les cellules porteuses de grandes expansions (24).

7. Guérison génétique

Il a été décrit de manière anecdotique un phénomène de « mutation reverse » lors d'une transmission paternelle. La diminution du nombre de répétitions est expliquée par les modifications de la structure secondaire de l'ADN. Ces anomalies de conformation permettent un glissement de l'ADN polymérase sans réplication de ces segments sur le brin matrice, ce qui entraine une rétraction du nombre de CTG (25).

IV. Description clinique

A. Classification

La classification (tableau 1) distingue quatre formes cliniques selon l'âge d'apparition des symptômes et la gravité clinique. Mais il existe un continuum entre ces formes, dû aux mécanismes moléculaires d'apparition de la maladie. La gravité clinique et la précocité des symptômes sont globalement corrélées au nombre de triplets existants ; en revanche aucun lien n'a été retrouvé avec l'atteinte cérébrale (26).

Les patients présentant un nombre de triplets entre 35 et 50 sont à l'état dit de pré-mutation, ils ne présentent aucun signe physique mais risquent de transmettre un nombre de triplets potentiellement pathologique à leur descendance.

-La forme asymptomatique : moins de 150 triplets et de révélation tardive, comporte : calvitie, cataracte, déficit musculaire modéré. Il peut y avoir une atteinte cardiaque, justifiant le suivi.

-La forme adulte classique : débutant vers 30 ans, entre 100 et 1000 triplets, comporte: myotonie, faiblesse musculaire et toutes les autres atteintes d'organes.

-La forme néonatale : sévère voire souvent létale, de transmission maternelle, supérieur à 1500 triplets, comporte : hydramnios, puis hypotonie néonatale. Dans les premiers mois de vie, peuvent apparaitre des troubles de succion, de déglutition et une détresse respiratoire. Plus tard, le retard mental peut être sévère.

-La forme infantile : entre 100 et 150 triplets, dans l'enfance ou adolescence, comporte des atteintes cognitive, comportementale et cardiaque prépondérantes.

L'évolution est lentement progressive. Elle peut être précipitée, pour les formes classique et infantile, à l'occasion d'une infection, d'une agression chirurgicale ou d'une grossesse.

Tableau 1 classification des différents stades cliniques de la myopathie de Steinert selon l'âge d'apparition et le nombre de triplets (d'après (27))

phénotype	Nombre de triplets	Age de début	clinique
pré-mutation	Entre 35 et 50		sain
asymptomatique	Entre 50 et 100		calvitie, cataracte
infantile	Entre 100 et 150	enfance	cardiaque, cognitif
classique	Entre 150 et 1 000	adulte	multisystémique
congénital	>1 500	naissance	hypotonie, détresse respiratoire, déficit mental

B. Atteintes cliniques

Cette maladie systémique comporte des atteintes musculaires, endocriniennes, oculaires, cardiaques (figure 6) (28).

L'espérance de vie est diminuée autour de 55 ans, tous sexes confondus, en comparaison à celle de la population générale (85,1 ans pour les femmes versus 79 ans pour les hommes de la population française en 2015 (29). La mortalité a une cause respiratoire, principalement par infection, dans 53% des cas (29) ; une mort subite est la cause d'un tiers des décès, principalement par cause cardiaque (troubles du rythme), mais aussi par évènement embolique cérébral ou embolie pulmonaire (30) (31). L'âge de décès est corrélé au nombre de triplets, à une atteinte précoce, à la sévérité de l'atteinte musculaire et à la présence d'anomalies à l'électrocardiogramme (29) (32).

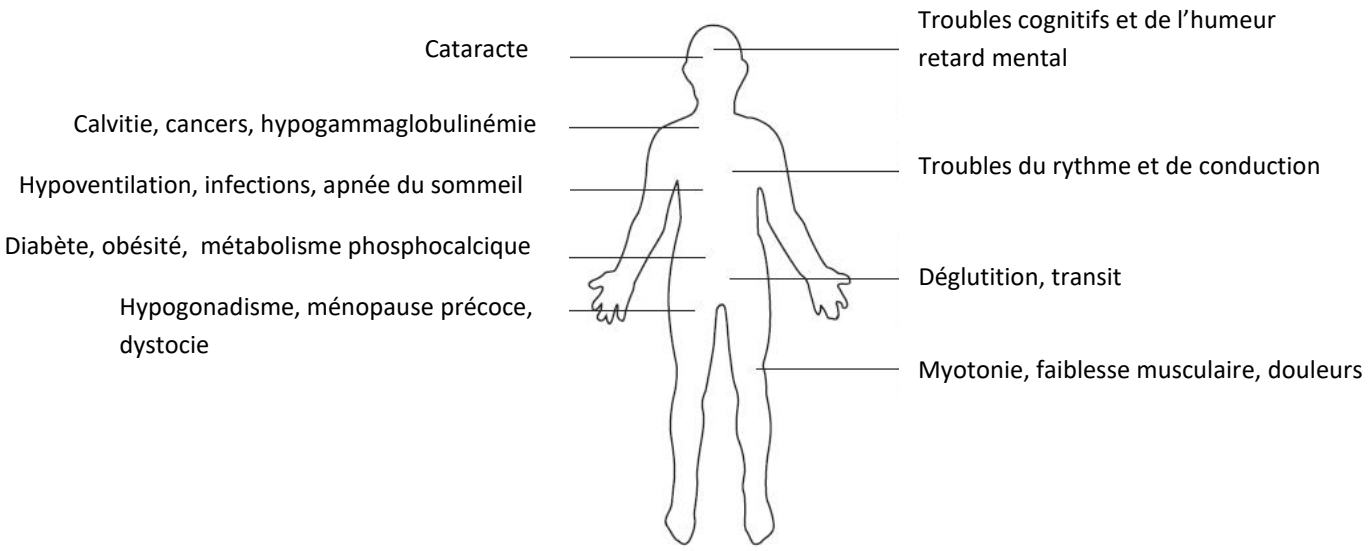


Figure 6 : les différentes atteintes cliniques possibles de la forme classique de la myopathie de Steinert

1. Atteinte musculaire

Elle est caractérisée par une myotonie, définie par une lenteur anormale et indolore de la relaxation musculaire après contraction. Cette anomalie régresse à la répétition du mouvement. Elle peut être retrouvée par la percussion de l'éminence thénar, est majorée par le froid et disparait totalement lors du sommeil. Ce signe est particulièrement évocateur et caractéristique, à rechercher chez les patients ne rapportant aucune gêne. La myotonie prédomine au niveau des mains (signe de la main accapareuse), pouvant donner une impression de raideur diffuse, puis s'amenuise au fur et à mesure que progresse l'atrophie musculaire.

S'ajoutent une dystrophie musculaire : faiblesse d'aggravation progressive avec atrophie musculaire plutôt distale, une fatigabilité musculaire, accompagnées parfois de myalgies ou de crampes.

La topographie est assez particulière, la distinguant du classique déficit des ceintures des autres dystrophies musculaires. Tous les muscles peuvent être touchés, y compris les muscles lisses, sauf les ceintures scapulaire et pelvienne, les pectoraux, les fessiers et le triceps sural.

L'atteinte des muscles laryngés est responsable de troubles de déglutition et d'une voix monocorde. Il existe une gêne à la mastication et des troubles de l'articulé dentaire.

On décrit également une atteinte cervicale (tête tombante ou camptocormie) ; puis l'évolution est plus distale avec une atteinte des membres (steppage), la marche devenant peu à peu impossible.

2. Dysmorphie faciale

Le faciès est évocateur : émacié, figé avec une pauvreté des mimiques, voire hébété, avec un ptosis, sans trouble de l'oculomotricité, une calvitie et les oreilles décollées (prominauris).

3. Atteinte cardiaque

Elle est fréquente : 90% des patients ont une atteinte cardiaque asymptomatique (33). Les hommes semblent plus touchés que les femmes. L'évolutivité est imprévisible ; un état musculaire stable ne présage en rien de l'atteinte myocardique.

Les troubles de la conduction sont de tous types, de fréquence entre 30 et 75% selon les études (30). L'atteinte prédomine sur le faisceau de His et le réseau de Purkinje , d'aggravation progressive dans le temps : bloc atrio-ventriculaire entre 20 et 40%, bloc de branche entre 5 et 25% selon les séries (34).

Les troubles du rythme sont variés, à type de fibrillation atriale (FA), ou flutter (jusqu'à 25% des patients), extrasystoles ventriculaires, voire tachycardie ou fibrillation ventriculaire, pouvant être à l'origine de palpitations, de syncope voire de mort subite (34).

Une cardiomyopathie est plus rare : hypertrophie ventriculaire gauche (19.8%), dilatation du ventricule gauche et altération de la fraction d'éjection gauche (18.6%) (35).

A l'effort apparaissent une altération de la fraction d'éjection du ventricule gauche et des troubles de la cinétique segmentaire; ceci est expliqué par une dysrégulation du métabolisme myocardique du glucose et par des anomalies vasomotrices coronaires et une atteinte de la microcirculation conduisant à des phénomènes ischémiques (36).

Il est actuellement recommandé de pratiquer annuellement un électrocardiogramme, un Holter rythmique de 24h et une échographie cardiaque (37).

Le risque de mort subite est important (incidence entre 2 et 11% selon les séries), justifiant la proposition de la stimulation cardiaque préventive (32), (38). Il a été démontré que la pose de pacemaker ne suffit pas à éviter toutes les morts subites de cause cardiaque et qu'un défibrillateur est à discuter, du fait de la fréquence d'une tachycardie ou fibrillation ventriculaire, ou d'une dissociation électromécanique (39). La présence d'une fibrillation atriale est un facteur prédictif de mort subite ainsi qu'une hypertension artérielle, des palpitations, un bloc de branche droit ou bifasciculaire (40), (21).

4. Atteinte respiratoire

Le syndrome restrictif est la conséquence de l' hypoventilation alvéolaire due à une atteinte du muscle diaphragmatique, à la fois par déficit musculaire mais aussi par myotonie ; sa prévalence est d'environ 34% (41). Y sont associées une hypercapnie, une ventilation irrégulière avec pauses inspiratoires, une hypersomnie diurne, une apnée du sommeil (42). L'encombrement broncho-pulmonaire, secondaire au déficit des muscles oropharyngés et à la diminution de la force de toux, favorise les infections (la moitié des patients présentent une toux chronique et ont un passé d'épisodes de bronchites voire pneumonies (43)).

Le dépistage passe par les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR), une gazométrie artérielle voire une polysomnographie, un test d'Epworth.

5. Atteinte neurologique

Il existe une atteinte de la commande centrale des centres respiratoires conduisant à des irrégularités de ventilation et une modification des réflexes ventilatoires par moindre sensibilité à la capnie ; les troubles du sommeil (apnée du sommeil) s'expliquent par une dysfonction des centres de régulation du tronc cérébral (44).

L'atteinte neurocognitive est variable : le déficit intellectuel est présent mais il n'y a pas de déclin intellectuel progressif ; on constate des fonctions exécutives altérées, des troubles visuo-spatiaux (mémoire immédiate, abstraction) (45). On observe des troubles de l'humeur sur le versant dépressif, une fatigue, une indifférence voire une apathie (46). Les cliniciens ont relaté depuis longtemps une tendance vers certains traits de personnalités : dépendante, paranoïde, anxieuse, ou évitante (47). Ces traits de caractère ne semblent pas être réactionnels et sont indépendants de la gravité des atteintes physiques. Ceci influe sur l'acceptation de la maladie et l'adhésion à la prise en charge. Ces troubles neuropsychologiques ont un impact important sur le ressenti de la qualité de vie (48). Aucune corrélation n'a été retrouvée avec le nombre de triplets.

L'imagerie cérébrale, non spécifique, montre des lésions en hypersignal de la substance blanche en IRM, une atrophie corticale globale, une hypoperfusion prédominant en région fronto-temporale. Il y a une baisse du métabolisme du glucose au TEPscanner. Ces lésions ne sont pas corrélées à l'atteinte neurocognitive (49).

6. Atteinte endocrinienne

Le diabète et l'obésité ont une prévalence augmentée par rapport à la population générale (respectivement 17% et 25% (41)).

Il existe un hypogonadisme hypergonadotrope masculin, une atrophie testiculaire (60 à 80%, une dysménorrhée (20% des femmes), une ménopause précoce (26) (50). La baisse de la fertilité, inconstante, n'apparait que pour les formes sévères.

Une hyperparathyroïdie est associée dans 18% des cas, avec trouble du métabolisme calcique et des déformations osseuses (50).

Pour certains auteurs, les dysthyroïdies ne sont pas plus fréquentes que dans la population générale (50). D'autres rapportent une dysthyroïdie (plutôt hyperthyroïdie), des nodules thyroïdiens ou un goitre sans déséquilibre hormonal mais avec toutefois une moins bonne réponse à la stimulation par la TRH (51).

7. Atteinte digestive

La myotonie des muscles lisses ainsi qu'une neuropathie viscérale avec diminution de la motilité digestive sont responsables de symptômes digestifs variés proches de la colopathie fonctionnelle ainsi que d'une dysphagie de régurgitation, un reflux gastro-œsophagien ; la moitié des patients décrivent des troubles de déglutition (52) ; il existe un risque de hernie ombilicale ou inguinale par faiblesse de la paroi abdominale.

Les patients sont plus à risque de lithiase biliaire par anomalie du métabolisme du cholestérol et des acides biliaires, un tiers bénéficiera d'une cholécystectomie (53) (28).

8. Atteinte oculaire

Elle se manifeste par une cataracte sous capsulaire postérieure précoce bilatérale en arbre de Noël et touche plus de 90% des adultes. Elle peut être l'unique expression d'une forme fruste de la maladie (28).

9. Atteinte auditive

Une surdité de perception touchant les hautes et basses fréquences, d'origine à la fois centrale et périphérique est présente dans 77% des cas (54).

10. Phanères

Une calvitie précoce, de mécanisme inconnu actuellement, touche 80% des hommes (26).

11. Obstétrique

Il y a un risque d'avortement spontané précoce trois fois plus important, un risque de prématurité et de présentation dystocique (présentation en siège dans 25% des accouchements) (28).

12. Autres

Une neuropathie périphérique, surtout motrice, a été rapportée, indépendamment de l'existence d'un diabète associé ; l'altération de la conductance membranaire dans le

sarcolemme est expliquée par un retard de la repolarisation de la membrane par modification du canal chlore ; cette dysfonction axonale se traduit par un allongement de la période réfractaire associé à une hyperexcitabilité après passage du potentiel d'action réduite (période supernormale) (55). Cette neuropathie, possiblement asymptomatique, est corrélée au nombre de triplets, à l'âge et au sexe masculin, et est présente chez près de 30% des patients selon les séries (56).

Les patients sont plus sujets aux cancers, notamment des tumeurs cutanées bénignes (pilomatrixomes), des thymomes (57).

Une fatigue chronique est régulièrement rapportée par les patients.

Statistiquement ont été observées des tendances liées au sexe : les femmes seraient plutôt atteintes par la cataracte, les troubles hormonaux et digestifs tandis que les hommes souffriraient de difficultés musculaires, de troubles cardiaques et respiratoires conduisant à une mortalité plus importante (58). Une des explications avancées est un effet des hormones sexuelles sur le canal chlore CLCN1 cité plus haut (59).

Le risque anesthésique est important : en per-opératoire crise myotonique (contracture musculaire généralisée voire rhabdomyolyse), dépression respiratoire, générant atélectasie et encombrement bronchique ; ceci est dû à une grande sensibilité aux drogues anesthésiques. Cela nécessite un monitorage plus strict et l'éviction de médicaments arythmogènes ou dépresseurs respiratoires, la titration de certaines drogues pour optimiser les doses et une surveillance post-opératoire prolongée (60).

V. Examens complémentaires

A. Biologie

Le plus souvent, il n'y a pas d'anomalies des dosages musculaires tels que creatine-phosphokinase (CPK), lactate déshydrogénase (LDH). Une cholestase asymptomatique est détectée chez environ la moitié des patients, de mécanisme inconnu, sans lésion tissulaire sous-jacente (53). On peut trouver chez près de la moitié des patients une diminution des immunoglobulines notamment IgG par hypercatabolisme mais n'entrainant pas de sensibilité accrue aux infections (61).

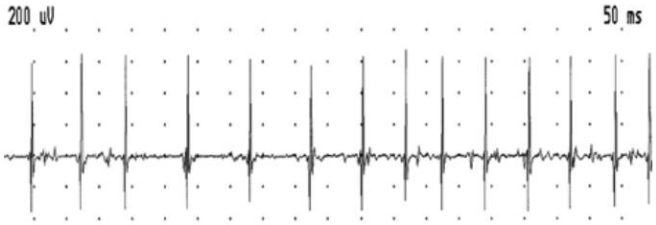
Il n'existe aucun biomarqueur fiable et validé à ce jour. En 2015 ont été identifiés quatre microARN dont l'expression est corrélée à l'atteinte musculaire . Les micro-ARN (miARN) sont des petits ARN, jamais traduits, qui ont un rôle régulateur de blocage de la traduction des ARNmessagers ; la combinaison des différents miARN exprimés varie d'une maladie neuromusculaire à l'autre et est spécifique de chacune. Ces molécules pourraient à l'avenir être utilisées comme biomarqueur pour les essais cliniques chez les patients (62).

B. L'électromyogramme

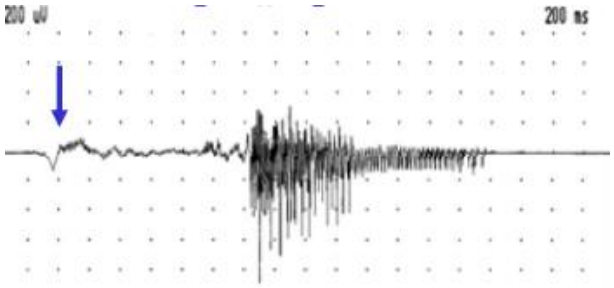
Il permet le dépistage des sujets asymptomatiques à risque. Il met en évidence, après contraction volontaire ou stimulation nerveuse motrice, la décharge myotonique caractéristique (bruit en rafale) : une succession de signaux d'amplitude augmentée et de relaxation lente (figure 7); l'activité d'insertion est exacerbée (activité physiologique à l'introduction de l'électrode dans le muscle). Le tracé est trop riche pour la force développée. On peut trouver plus tardivement une atteinte myogène avec une diminution du nombre

d'unités motrices efficaces ou un réchauffement, correspondant à la diminution de la myotonie lors de la répétition du mouvement (28).

Figure 7 électromyogramme: tracés après contraction musculaire volontaire (63)



sujet sain



sujet atteint : décharge myotonique= amplitude augmentée et relaxation lente

VI. Diagnostic moléculaire

La certitude du diagnostic est apportée par analyse moléculaire sur le sang, les villosités choriales ou les amniocytes ; la technique de Polymerase Chain Reaction (TP-PCR) est la plus rapide mais ne peut être utilisée que pour de courtes répétitions de triplets, inférieures à 300 (21). La confirmation se fait ensuite par SouthernBlot.

VII. Histologie

L'examen diagnostique de référence est la génétique ; la présence de foci correspondant à la rétention d'ARN mutés, dans le noyau principalement, est la signature histo-pathologique de la DM1.

Historiquement la biopsie musculaire montrait, après autopsie, une fibrose extensive et une dégénérescence des muscles squelettiques. On ne trouvait pas de lésion pathognomonique mais une association évocatrice : atrophie sélective des fibres blanches de type 1, augmentation des fibres rouges de type 2, augmentation des ramifications terminales des fibres nerveuses, fibres annulaires, masses sarcoplasmiques d'un matériel désorganisé (agrégats de microtubules et ribosomes) (28).

L'histologie du tissu cardiaque montre une infiltration graisseuse et une hypertrophie myocytaire conduisant à une fibrose sous-endocardique (64).

VIII. Traitement

Il n'existe actuellement aucun traitement curatif, la prise en charge est symptomatique et préventive.

Une prise en charge annuelle est préconisée (65), comprenant :

- une évaluation musculaire : kinésithérapie et ergothérapie, médecin rééducateur
- un bilan cardiaque avec ECG et Holter rythmique voire échographie cardiaque et enregistrement endocavitaire
- un bilan respiratoire avec exploration fonctionnelle respiratoire et oxymétrie nocturne pouvant conduire à la mise en place d'une assistance ventilatoire
- un bilan endocrinien et oculaire
- une prise en charge psychologique si besoin

La kinésithérapie et l'ergothérapie ont une part importante au quotidien : la première permet un travail musculaire régulier pour limiter l'atrophie et les chutes, la deuxième propose d'adapter le domicile et le poste de travail ainsi que des orthèses lorsque nécessaire pour faciliter les gestes de la vie courante.

Deux médicaments anti-arythmiques, en cours d'étude, pourraient être utilisés lorsque la myotonie est importante, sous surveillance cardiaque rigoureuse: la lamotrigine et la mexilétine, en bloquant les canaux sodiques, modifient la cinétique de dépolarisation membranaire, le blocage des fibres musculaires augmentant avec la fréquence de l'activité membranaire.

IX. Recherche

Des modèles cellulaires d'étude ont été mis au point à partir de cellules souches embryonnaires de patients : notamment une famille de gènes déficients impactant la neurogénèse et la synapse neuromusculaire (66).

Les modèles animaux sont nombreux : le poisson zèbre chez qui on injecte des ARNm mutants pour reproduire des symptômes, la souris dont il existe de multiples modèles selon l'âge ou le stade voulu de la maladie, ayant soit des expansions de triplets, soit des mutations de gènes voisins comme MBNL ou CUG-BP1 pour reproduire au mieux les différentes manifestations de la maladie.

X. Pistes thérapeutiques

Plusieurs cibles sont étudiées (67):

- ADN : supprimer les séquences répétées indésirables par des enzymes
- ARN : oligonucléotides anti-sens capables de détruire les ARN toxiques (étude IONIS-DMPKRx phase II en cours)
- agrégats réduits par l'ajout d'ARN interférents qui se lient aux ARN anormaux (à l'étude) ; actinomycine D, un inhibiteur de transcription déjà autorisé par la Food and Drug Administration aux Etats-Unis, l'antibiotique érythromycine (se lie à l'ARN)
- régulation des protéines : la metformine semble diminuer les défauts d'épissage (à l'étude).

XI. Justification de l'étude

L'évaluation annuelle classique porte sur le dépistage et le suivi des atteintes physiques. Plus rarement est portée attention au retentissement psychologique et à la qualité de vie des patients.

Plusieurs études se sont intéressées à l'impact de la maladie sur la qualité de vie.

Par son caractère multisystémique, l'évaluation de cette pathologie nécessite de prendre en compte tous ses aspects physiques et psychiques. L'aspect neurocognitif est le plus difficile à objectiver. Une étude américaine est en cours pour améliorer la pertinence des critères d'évaluation (68).

L'auto-questionnaire HAQ (voir annexe), après traduction en français, a été validé par Guillemin et son équipe pour mesurer les capacités fonctionnelles chez des patients porteurs de polyarthrite rhumatoïde, avec un pouvoir discriminant et une reproductibilité satisfaisants (69); l'hypothèse établie est que celui-ci peut être utilisé également dans la myopathie.

Un questionnaire de qualité de vie neuromusculaire individualisé (INQoL) est basé sur les principaux symptômes des maladies musculaires (faiblesse, douleur, myotonie, fatigue) et s'intéresse au retentissement psychique, social de l'atteinte musculaire (70). Une étude pilote avait conclu à la pertinence de ce questionnaire (71). Mais il a été montré que la qualité de vie n'était en fait pas corrélée à l'atteinte musculaire lors d'un suivi de plusieurs années (72). De plus ce questionnaire parait souvent trop long à remplir pour les patients, nous avons donc préféré utiliser le HAQ.

L'échelle d'auto-évaluation Myotonic Dystrophy Health Index (MDHI) a été publiée en juin 2015 par l'équipe de Heatwole de l'université de Rochester et est désormais validée pour les études cliniques (73) ; elle recoupe plusieurs échelles pour mesurer l'impact de la maladie et comprend 17 items (voir annexe 2). Elle s'avère bien corrélée à la force motrice, la myotonie, l'atteinte respiratoire et pourrait à l'avenir être utilisée en routine chez nos patients.

Une autre étude de la même équipe a montré que la qualité de vie est surtout liée à la fatigue et à la limitation de la mobilité (74). D'autres études ont montré un lien entre le déclin cognitif et la qualité de vie (75) (48).

Nous avons conduit une analyse descriptive d'une cohorte de patients, leurs atteintes et leur handicap lorsqu'il pouvait être évalué par le HAQ. Une corrélation à la qualité de vie par le MDHI pourrait être proposée à l'avenir.

NOTRE ETUDE

Evaluation rétrospective du handicap et description des atteintes cliniques de patients atteints de dystrophie myotonique de type 1

Aude Bojarski, Sabine Revuz, Jonathan Epstein, Jean-Marc Sellal, Gilles Bosser, Catherine Thil, Hélène Guesdon, Roland Jaussaud

A. INTRODUCTION

La dystrophie myotonique de type 1 (DM1) ou maladie de Steinert est une maladie neuromusculaire, la plus fréquente des dystrophies musculaires de l'adulte dont la prévalence est très variable (5/100 000 en moyenne) (1). Elle se caractérise par une myotonie associée à un déficit musculaire et une atteinte multisystémique faisant tout le pronostic vital et fonctionnel.

Elle est de transmission autosomique dominante, causée par la répétition d'un trinucléotide instable (CTG), au niveau de l'extrémité 3' transcrite du gène *DMPK* (dystrophie myotonine protéine kinase), codant la protéine myotonine kinase, sur le chromosome 19q13.3 (4). La pénétrance est quasi complète. La sévérité de la maladie est corrélée au nombre de triplets répétés (4). Le mécanisme génétique principal est une diminution du nombre d'ARN messagers matures. L'atteinte multisystémique est expliquée par les modifications de conformation de ces ARN mutés qui engendrent des agrégats nucléaires bloquant d'autres molécules (autres ARN, protéines d'épissage ou de régulation de transcription); il en résulte la perte de fonction par altération de l'épissage de nombreux autres gènes voisins et donc des anomalies de plusieurs protéines, comme par exemple la troponine T cardiaque, la protéine tau cérébrale, le récepteur de l'insuline, des composants du canal chlore.

L'expression phénotypique tend à s'aggraver au fil des générations, avec une atteinte de plus en plus précoce : c'est le phénomène d'anticipation. Il y a un mosaïsme somatique, c'est-à-dire que le nombre de répétitions des triplets varie d'un tissu à l'autre voire au sein des cellules d'un

même tissu; l'expansion allélique se poursuit tout au long de la vie, l'évolution est donc lentement progressive.

La DM1 se manifeste par une myotonie, définie par une lenteur anormale et indolore à la décontraction musculaire, ainsi qu'un déficit musculaire global. Sont associées des atteintes respiratoire, cardiaque, neuropsychique, ophtalmologique et endocriniennes (diabète 17%, hyperparathyroïdisme, hypogonadisme), une calvitie (41).

Il est classique de distinguer plusieurs formes selon l'âge de début des symptômes et leur gravité.

L'espérance de vie est d'un peu moins de soixante ans (32). Les morts subites de cause cardiaque par arythmie et les infections pulmonaires se partagent équitablement les deux tiers des causes de mortalité (27).

L'atteinte cardiaque comporte principalement l'arythmie ventriculaire, la fibrillation atriale (prévalence 17%) ou les blocs de conduction par fibrose endocardique (76) (33).

L'atteinte respiratoire se présente sous forme d'hypoventilation alvéolaire, de somnolence diurne excessive (46).

Sur le plan cognitif ont été constatés une tendance à l'apathie, une dépression, une détérioration des fonctions linguistiques et capacités exécutives en lien avec une atteinte fronto-temporale, un déficit intellectuel (46) (45).

Il n'existe aucun traitement spécifique et les interventions thérapeutiques sont limitées à la prise en charge symptomatique et préventive des complications.

L'impact fonctionnel et le retentissement sur la qualité de vie de ces troubles sont importants. L'histoire naturelle de la maladie laisse à penser que le retentissement fonctionnel et par extension la qualité de vie se dégradent progressivement.

L'objectif principal de notre étude était de faire une analyse descriptive d'un panel de ces patients porteurs de DM1, si possible d'en dégager un profil type, et de chercher un lien entre les différentes atteintes systémiques et leur retentissement fonctionnel, estimé par le questionnaire Health Assessment Questionnaire (HAQ).

B. MATERIELS ET METHODES

Une étude non interventionnelle, rétrospective, monocentrique, a été menée sur l'ensemble des patients adultes atteints de DM1 suivis annuellement dans le service de médecine interne du CHRU de Nancy de l'an 2000 à juillet 2017. Conformément à la législation française pour ce type d'étude, l'approbation du Comité de Protection des Personnes n'était pas nécessaire. L'anonymat des patients a été préservé.

Sélection des patients

Tous les patients de plus de 18 ans, avec diagnostic de DM1 de forme classique confirmée génétiquement, ou asymptomatique confirmée par test génétique, ou chez des patients symptomatiques sans confirmation génétique mais apparentés à un cas confirmé génétiquement, étaient inclus.

Les patients d'âge inférieur à 18 ans, ou porteurs de la forme congénitale étaient exclus.

Définition des variables d'intérêt

- Un trouble ventilatoire restrictif était défini par une capacité pulmonaire totale de moins de 80% de la valeur prédite lors d'explorations fonctionnelles respiratoires.

- Les critères d'indication de ventilation non invasive (VNI) étaient posés après oxymétrie nocturne et polysomnographie et gaz du sang (critères d'hypercapnie : pression transcutanée du dioxyde de carbone $PtcCO_2$ nocturne > 50 mmHg et/ou pression artérielle du dioxyde de carbone $PaCO_2$ diurne > 45 mmHg) (77)

- Etait enregistré le holter rythmique de vingt-quatre heures :

  - Les salves de tachycardie ventriculaire étaient définies par au moins quatre complexes ventriculaires consécutifs, soutenues (durée supérieure à trente secondes) ou non.

- Les troubles de conduction regroupaient la bradycardie sinusale, les blocs auriculo-ventriculaires et les blocs de branche tels qu'ils sont définis à l'électrocardiogramme: bloc auriculo-ventriculaire (BAV) (BAV 1 = espace PR supérieur à 200ms ; BAV 2 type 1 = PR allongé progressivement jusqu'à une onde P bloquée ; BAV 2 type 2 = PR constant jusqu'à une seule onde P bloquée ; BAV 3 = onde P et complexe QRS dissociés) ; bloc de branche par anomalie d'une branche du faisceau de His ; bradycardie sinusale définie par une fréquence cardiaque inférieure à 60 battements par minute (37).

  Des anomalies de conduction retrouvées lors d'explorations endocavitaires étaient définies par une conduction His-Ventricule supérieure à 70 ms) ; elles étaient faites si le patient décrivait une symptomatologie à type de lipothymie.

- Une fibrillation atriale, paroxystique ou permanente, était définie par une absence d'ondes P et des complexes QRS irréguliers.

- Une cardiopathie existante, tous diagnostics et causes confondus, est définie par une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à 50%, dépistée lors de l'échocardiographie cardiaque transthoracique et complétée éventuellement par une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) cardiaque.

- La notion de syncope à l'interrogatoire était définie par un malaise à l'emporte-pièce.

- Le diabète était défini par une glycémie à jeun supérieure à 1.26 g/L.

- La dysthyroïdie, toute cause et anomalie confondues hors goitre, était définie par un dosage de la Thyroid Stimulating Hormone (TSH) en dehors des normes (comprises entre 0,5 et 5.0 mUI/l dans notre laboratoire).

- Une cataracte, opérée ou non, était dépistée.

Le handicap fonctionnel était apprécié par un auto-questionnaire de qualité de vie Health Assessment Questionnaire HAQ rempli par le patient, ou avec l'aide d'un étudiant en médecine

en cas de difficultés de compréhension, lors du bilan annuel. Le score final est compris entre 0 et 3, 0 étant un handicap ressenti nul (voir annexe 1).

Recueil de données

Les données ont été recueillies sur le logiciel médical Dxcare et dans les dossiers papiers. Il y a trois temps de recueil différents nommés « visite » : la première visite correspond à la première venue du patient dans le service, la deuxième visite à sa venue suivante et la troisième visite à la dernière venue disponible lors du recueil.

Analyses statistiques

Les analyses ont été faites grâce au logiciel R (78). Le test de Wilcoxon a été utilisé pour chercher un lien entre le HAQ et le résultat des EFR.

C. RESULTATS

1. Description de la population

Cent vingt-six patients dont 69 femmes ont été inclus. L'âge moyen au diagnostic est de 34 ans (18-74 ans).

Quatre-vingt-treize patients étaient suivis dans un contexte familial, dont onze sans confirmation génétique. Les trente-trois autres patients, avec confirmation génétique, étaient des cas index. Aucune anomalie n'était retrouvée chez trois patients. Aucun patient n'a été vu pour un aspect clinique évocateur sans terrain ou confirmation génétique.

Huit personnes habitent en maison d'accueil spécialisée. Il y a 22 patients perdus de vue.

Aucun patient n'a été exclu.

2. Fréquence des comorbidités et description par visite

Les comorbidités étudiées et leur fréquence sont décrites dans le tableau 2.

Un trouble de la ventilation a été dépisté chez 62% des personnes, un quart des patients est appareillé. Quinze patients avaient un syndrome restrictif isolé.

Une cardiopathie a été dépistée chez 20% des patients, toutes causes confondues ; trois rapportent une syncope, 26 ont bénéficié d'un pacemaker, aucun d'un défibrillateur. En ce qui concerne les anomalies au holter rythmique, nombre de données sont manquantes ou imprécises, toutefois près de la moitié des enregistrements s'avèrent sans anomalie. Aucun BAV 2 ni 3 n'a été détecté. Aucun n'avait de cardiopathie isolée sans autre atteinte d'organe.

Soixante et un pourcent des patients n'ont aucun appareillage d'aide à la motricité ; l'utilisation de cannes, fauteuil ou orthèses était renseignée pour respectivement 20, 19 et 9 patients. Les chutes étaient rapportées par 46 patients.

Le tableau 2 donne la répartition des différentes variables recueillies lors de chaque visite.

Tableau 2 : répartition des données par visite et comorbidités maximales

	1e visite		*2e visite*		*3e visite*		*TOTAL*	
	126 patients		**110 patients**		**97 patients**			
	nombre	**%**	**nombre**	**%**	**nombre**	**%**	**nombre**	**%**
syndrome restrictif	55	45%	56	53%	59	63%	77	62%
VNI	9	7,1%	10	9,3%	28	29%	32	25%
holter ECG								
non réalisé	30	24%	38	35%	24	25%	41	33%
non réalisé car pacemaker	10	7,9%	15	14%	24	25%	26	21%
refus ou cause inconnue	20	16%	23	21%	0		15	12%
Holter ECG normal	71	67%	61	70%	72	74%	68	61%
troubles de conduction	25	23%	18	21%	13	13%	25	23%
tachycardie ventriculaire	5	5%	3	3,4%	3	3%	7	6%
fibrillation atriale	5	5%	5	5,7%	9	9%	11	10%
cardiopathie	10	8,6%	10	9,3%	17	19%	24	20%
syncope	0		1	0,9%	2	2,1%	3	2%
pacemaker	10	7,9%	15	14%	24	25%	26	21%
défibrillateur	0		0		0		0	
chutes	16	13%	12	11%	32	34	46	37%
appareillage moteur								
aucun	96	83%	78	76%	46	53%	76	61%
cannes	9	8%	15	15%	19	22%	20	16%
fauteuil	8	6,9%	5	4,9%	14	16%	19	15%
orthèses	3	2,6%	5	4,9%	7	8,1%	9	7%
dysthyroïdie	19	15%	17	16%	17	18%	25	20%
diabète	8	6,3%	11	10%	15	15%	16	13%
cataracte	43	63%	38	68%	56	77%	83	75%
cataracte opérée	10	15%	9	16%	22	30%		
cancer	3	2,4%	6	5,5%	14	14%	15	12%
antalgique	18	15%	27	25%	31	32%	41	33%
bétabloquant	4	3,2%	9	8,2%	16	16%	17	13%
travail sans adaptation	53	53%	35	39%	15	21%		
travail adapté	16	16%	16	18%	8	11%		
invalidité	31	31%	39	43%	49	68%		
HAQ moyen	0,83		0,83		1,1			
femmes							69	55%
poids (kg)	**67**		**69**		**75**			
taille (m)	**1,67**		**1,67**		**1,65**			

Les HAQ moyens pour chaque visite sont de respectivement 0.83, 0.83 et 1.1. Cette donnée n'a été obtenue que pour 45, 39 et 65 patients pour chaque venue.

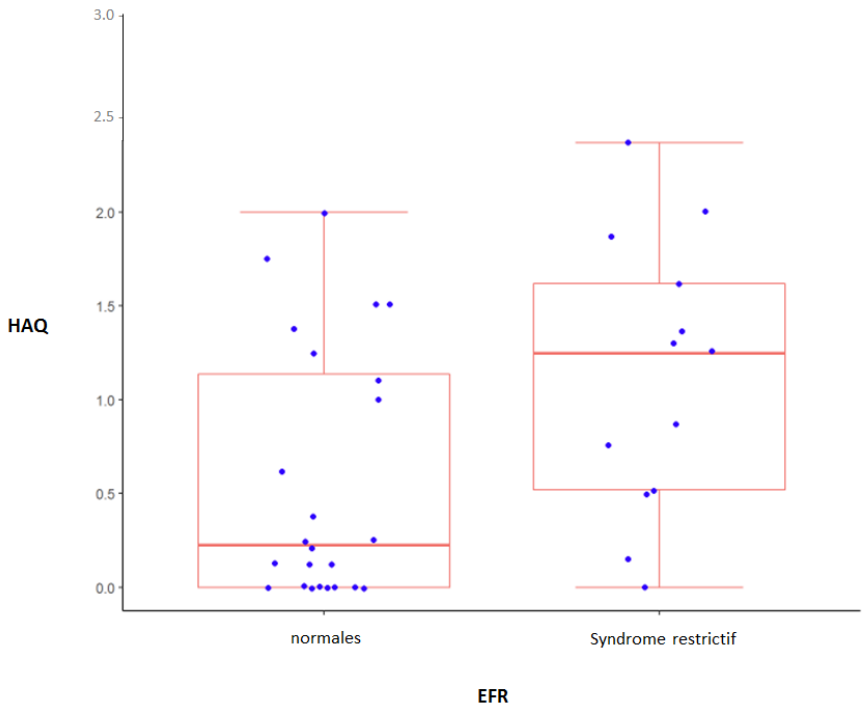
3. Répartition dans le temps des patients

La durée moyenne de suivi est de six années (2-16 ans). Dix-neuf patients ont eu un bilan annuel sur deux ou trois ans, 51 patients ont eu un suivi qui s'étend sur une période de quatre à neuf ans, et 32 patients sur une période de dix ans et plus.

4. Lien entre HAQ et syndrome restrictif

Une différence significative ($p<0.025$) a été trouvée entre le HAQ moyen de 0.22 dans le groupe de patients ayant des EFR normales (24 patients) et le HAQ = 1.2 dans le groupe ayant un syndrome restrictif (13 patients) (figure 8), ceci sur peu de patients. La deuxième visite a été choisie car cumulait le plus de données.

Figure 8 : score HAQ selon le résultat des EFR lors de la deuxième visite



Chaque point bleu représente un patient.

D. DISCUSSION

Les données démographiques sont conformes aux descriptions antérieures : ratio hommes/femmes, âge moyen au diagnostic de 34 ans.

De façon surprenante, l'atteinte cardiaque semble moindre que celle retrouvée dans la littérature : 61% des explorations par holter rythmique se sont avérées normales : 23% de troubles de conduction dépistés versus entre 30% et 75% dans la littérature, 10% de fibrillation atriale versus 25% en moyenne constatée par plusieurs auteurs (29) (32); ceci pourrait être expliqué par un holter rythmique non systématique (26 pacemakers et 25 refus au total), une indication du pacemaker non retrouvée. Enfin très peu de patients rapportaient de syncope dans notre étude alors que ce symptôme est plus fréquemment rapporté dans la littérature. Ceci souligne l'importance d'un interrogatoire approfondi chez ces patients. Cette sous-représentation peut aussi être expliquée par le fait que notre étude comporte des patients atteints indistinctement de formes classique ou asymptomatique.

Les prévalences des autres atteintes sont très variables dans la littérature et semblent rejoindre nos observations (21) (28).

Le lien mis en évidence entre la dégradation de la qualité de vie et les capacités respiratoires est cohérent : les troubles ventilatoires limitent la marche et entrainent une dyspnée de repos potentiellement inconfortable au quotidien. Nous n'avons pas pu mettre en évidence d'autre lien entre la valeur du HAQ et les diverses atteintes cliniques, ni comparer le HAQ au fil du temps. La lente évolution de cette maladie, la trop courte durée de suivi et les données manquantes expliquent qu'aucune différence significative entre chaque visite n'a pu être cherchée.

Comme précédemment décrit, nous rapportons une fréquence accrue de cataracte (75% versus 5-18% entre 55 et 74ans), du diabète (13% versus 0.5-5% entre 30 et 55ans), des dysthyroïdies (20% versus 2%) et des cancers (12% versus 0.05%) par rapport à la population générale, justifiant une surveillance particulière de cette population (79) (80) (81) (82).

Vingt-six pacemakers ont été implantés alors que seuls trois patients rapportaient des syncopes , confirmant l'intérêt sur la survie du dépistage rythmique (39). Les troubles de ventilation sont plus fréquents dans notre cohorte (62% versus 36% dans d'autres études (83)). Leur dépistage conduit à un appareillage dans 41% de la cohorte ; ceci est notamment expliqué par un refus du patient.

Les limites de notre étude sont liées à son caractère rétrospectif : données manquantes, perdus de vue et modalités de suivi disparates.

Par ailleurs, l'atteinte cognitive de la maladie n'est pas systématiquement évaluée, alors qu'elle influence la perception de la qualité de vie et les modalités de suivi des patients (capacité à répondre au questionnaire, refus de certains examens, sous-estimation probable du nombre de syncopes) (48). Enfin, l'évaluation musculaire n'est pas standardisée (au minimum par l'échelle MRC (Medical Research Council, voir annexe 3). De façon inconstante, une évaluation du handicap était ajoutée par la mesure de l'indépendance fonctionnelle (MIF motrice, voir annexe 4) alors que son importance est connue : dans l'évaluation globale de la maladie (84), la prédiction du risque de chutes et leurs conséquences (85).

Néanmoins il s'agit ici d'une des plus grosses séries descriptives sur la DM1 qui met en lumière la fréquence des différentes atteintes et la difficulté à évaluer correctement le handicap. Cette étude confirme l'importance du suivi prolongé et de l'appareillage cardiaque et respiratoire.

Au vu de la rareté de cette pathologie, une telle étude est intéressante car regroupe un nombre conséquent de patients, suivis dans le temps. La plupart des descriptions déjà existantes ne compte pas plus d'une centaine de patients (64) (68).

Les études se focalisent le plus souvent sur une atteinte d'organe (cœur, fonctions endocrine ou cognitive (35) (50) (45)). A notre connaissance ceci est une des seules études récentes décrivant de manière simultanée les atteintes coexistant chez un même patient pour cette pathologie, dans la lignée d'une étude de cohorte américaine de 2012 (73) ; un travail similaire avait été effectué en 2011 dans le même service en mettant l'accent sur la fonction musculaire (64).

De plus dans notre étude a été ajouté le versant handicap, ce en quoi on se rapproche des projets en cours étudiant les meilleures méthodes d'évaluation de la qualité de vie (72).

XII. CONCLUSION

La dystrophie myotonique est une maladie héréditaire rare à type de dégénérescence musculaire. C'est une maladie systémique, touchant les sphères cardiaque, respiratoire, endocrine et cognitive. Notre étude a permis une description clinique d'une grande série de patients atteints de la myotonie de Steinert. Corréler ces atteintes au handicap et à la qualité de vie est difficile et nécessiterait une évaluation prospective avec des outils spécifiques.

Devant un patient jeune présentant au moins un de ces signes : une cataracte précoce, des troubles de déglutition non expliqués, un faciès évocateur, une calvitie précoce, il faut donc penser à cette pathologie et rechercher une myotonie, notamment par le signe assez spécifique de la main accapareuse ou la percussion de l'éminence thénar. Pour les enfants et adolescents il faut y penser devant des troubles de l'apprentissage, un retard scolaire, ceci afin d'être dépisté au plus tôt, car nombre de patients ne sont pas symptomatiques, sur le plan cardiaque notamment. Il n'y a souvent pas de plainte spontanée, du fait des spécificités cognitives inhérentes à cette maladie. La précocité du diagnostic permet une meilleure prévention des complications. L'interrogatoire à la recherche d'atteintes évocatrices dans la famille est majeur.

Dépister précocement les atteintes cliniques pour améliorer le pronostic fonctionnel et la mortalité de ces patients est un objectif évidemment important ; mais l'impact sur la qualité de vie n'est pas immédiat car non lié à la gravité de certaines atteintes notamment cardiaque.

REMARQUES

Il est connu que pour cette pathologie une des difficultés majeures est l'adhésion au traitement (médicamenteux ou appareillage), ce qui est confirmé par l'écart entre le nombre de patients ayant un trouble ventilatoire par rapport à ceux utilisant une ventilation non invasive.

De manière paradoxale plus de la moitié des patients n'utilisent aucune aide mécanique au quotidien alors que plus d'un tiers des patients rapportent des chutes, ceci illustrant les difficultés d'acceptation du handicap moteur lié à la maladie dans cette population.

L'aspect neurocognitif n'a pas été exploré, alors que les traits apathiques ou dépressifs ont un impact majeur sur le ressenti au quotidien de la maladie. Le refus des patients d'être suivis ou de « subir » certains examens n'est pas anecdotique. Ceci peut être en partie expliqué par l'impression, rapportée régulièrement par le patient, que l'accompagnement proposé n'améliore pas son quotidien et que l'effet sur le pronostic ne parait souvent pas une raison suffisante. Les fréquents traits de personnalité paranoïde ou évitante ont probablement des effets mal connus et difficiles à objectiver sur l'acceptation du suivi. De plus, le déficit intellectuel, l'altération des capacités exécutives et linguistiques diminuent les possibilités du patient de prendre conscience de ses difficultés et d' exprimer son ressenti.

D'autres atteintes ne sont pas étudiées dans notre étude : par exemple l'hypogonadisme, dont on peut imaginer par ses conséquences sur la vie sexuelle et sociale son impact sur la qualité de vie ; les troubles digestifs comportant d'une part les troubles du transit altérant aussi la qualité de vie, et d'autre part les troubles de déglutition pouvant influer sur la vie sociale, en plus des conséquences sur la mortalité. La douleur n'a pas non plus été objectivée ni détaillée, ainsi que la fatigue et la fatigabilité musculaire, qui sont évidemment de première importance au quotidien, ceci expliqué par le manque d'échelles d'évaluation validées. La calvitie n'était jamais renseignée dans les dossiers.

Le bilan effectué est limité aux atteintes qui ont le plus de conséquence sur la morbimortalité. Mais l'évaluation motrice reste incomplète et mal objectivée. Le questionnaire HAQ utilisé reflète principalement les conséquences quotidiennes de cette atteinte motrice et est donc intéressant de ce point de vue.

Les données disponibles n'ont pas permis de préciser la chronologie d'apparition des différentes atteintes, comme les âges de diagnostic du diabète, de la cataracte ou d'une dysthyroïdie.

PERSPECTIVES

Mieux évaluer l'atteinte musculaire, notamment la fatigabilité et l'atteinte motrice distale, serait utile dans cet objectif de mieux connaitre les difficultés et les attentes des patients. Le bilan moteur nécessiterait une prise en charge globale avec ergothérapeute, kinésithérapeute, médecin rééducateur et orthophoniste lors de la venue du patient.

Elargir le bilan aux atteintes non dépistées actuellement demanderait un changement d'organisation et plus de moyens humains, techniques et financiers. Il faudrait ensuite évaluer si cela permet une amélioration clinique ou du moins un apport bénéfique au quotidien du patient.

Une étude récente retrouve une amélioration de la qualité de vie indépendamment de l'aggravation de l'atteinte musculaire (72). Se pose donc la question de mieux cibler les attentes des patients sans se focaliser sur leurs atteintes les plus visibles. L'optimisation de la prise en charge passe par mieux prendre en compte la qualité de vie et non pas uniquement la morbimortalité en dépistant les atteintes physiques.

Le questionnaire HAQ est principalement axé sur les conséquences du point de vue musculaire sur la qualité de vie, il n'est probablement pas le plus adapté à cette pathologie ; l'évaluation par le questionnaire MDHI en cours d'étude semble être mieux adapté : il élargit à d'autres déficits notamment sensoriels, une objectivation cognitive et psychique, une évaluation de la douleur, de la fatigue, et comporte une évaluation des relations sociales.

Par ailleurs il serait important de prendre aussi en compte le ressenti et les besoins de l'entourage et des aidants proches, qui peuvent être eux-mêmes atteints de cette pathologie, qui soutiennent ces patients et prennent part à leur quotidien.

La recherche médicale est en pleine expansion notamment dans l'explication des mécanismes génétiques complexes à l'origine de cette maladie systémique. Ceci permettra peut-être dans l'avenir de proposer des thérapeutiques visant à ralentir l'évolution clinique, pour le moment inéluctable.

XIII. BIBLIOGRAPHIE

1. Harper PS. Myotonic Dystrophy. In: 3rd éd. 2001. p. 436.

2. Mathieu J, De Braekeleer M, Prévost C. Genealogical reconstruction of myotonic dystrophy in the Saguenay-Lac-Saint-Jean area (Quebec, Canada). Neurology. mai 1990;40(5):839‑42.

3. Steinberg H, Wagner A. [Hans Steinert: 100 years of myotonic dystrophy]. Nervenarzt. août 2008;79(8):961‑2, 965‑70.

4. 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. 21 févr 1992;68(4):799‑808.

5. http://genetics4medics.com/myotonic-dystrophy.html. gène DMPK.

6. Vautrin A. Etude des dérégulations de l’épissage alternatif du pré-ARN messager de la troponine T cardiaque humaine associées aux dystrophies myotoniques de types 1 et 2 et des caractéristiques du facteur d’épissage MBNL1 impliqué dans ces pathologies [Internet] [Sciences de la Vie et de la Santé]. [Nancy]; 2011. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCD_T_2011_0141_VAUTRIN.pdf

7. Bush EW, Taft CS, Meixell GE, Perryman MB. Overexpression of myotonic dystrophy kinase in BC3H1 cells induces the skeletal muscle phenotype. J Biol Chem. 5 janv 1996;271(1):548‑52.

8. Kaliman P, Catalucci D, Lam JT, Kondo R, Gutiérrez JCP, Reddy S, et al. Myotonic dystrophy protein kinase phosphorylates phospholamban and regulates calcium uptake in cardiomyocyte sarcoplasmic reticulum. J Biol Chem. 4 mars 2005;280(9):8016‑21.

9. RCSB Protein Data Bank. protéine DMPK [Internet]. 2015. Disponible sur: http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?pdbId=2VD5

10. Davis BM, McCurrach ME, Taneja KL, Singer RH, Housman DE. Expansion of a CUG trinucleotide repeat in the 3’ untranslated region of myotonic dystrophy protein kinase transcripts results in nuclear retention of transcripts. Proc Natl Acad Sci U S A. 8 juill 1997;94(14):7388‑93.

11. Philips AV, Timchenko LT, Cooper TA. Disruption of splicing regulated by a CUG-binding protein in myotonic dystrophy. Science. 1 mai 1998;280(5364):737‑41.

12. Wansink DG, van Herpen REMA, Coerwinkel-Driessen MM, Groenen PJTA, Hemmings BA, Wieringa B. Alternative Splicing Controls Myotonic Dystrophy Protein Kinase Structure, Enzymatic Activity, and Subcellular Localization. Mol Cell Biol. août 2003;23(16):5489‑501.

13. Savkur RS, Philips AV, Cooper TA. Aberrant regulation of insulin receptor alternative splicing is associated with insulin resistance in myotonic dystrophy. Nat Genet. sept 2001;29(1):40‑7.

14. Charlet-B N, Savkur RS, Singh G, Philips AV, Grice EA, Cooper TA. Loss of the Muscle-Specific Chloride Channel in Type 1 Myotonic Dystrophy Due to Misregulated Alternative Splicing. Mol Cell. 1 juill 2002;10(1):45‑53.

15. Warf MB, Berglund JA. MBNL binds similar RNA structures in the CUG repeats of myotonic dystrophy and its pre-mRNA substrate cardiac troponin T. RNA N Y N. déc 2007;13(12):2238‑51.

16. Carpentier C, Ghanem D, Fernandez-Gomez FJ, Jumeau F, Philippe JV, Freyermuth F, et al. Tau exon 2 responsive elements deregulated in myotonic dystrophy type I are proximal to exon 2 and synergistically regulated by MBNL1 and MBNL2. Biochim Biophys Acta. avr 2014;1842(4):654‑64.

17. Fugier C, Klein AF, Hammer C, Vassilopoulos S, Ivarsson Y, Toussaint A, et al. Misregulated alternative splicing of BIN1 is associated with T tubule alterations and muscle weakness in myotonic dystrophy. Nat Med. juin 2011;17(6):720‑5.

18. Rau F, Lainé J, Ramanoudjame L, Ferry A, Arandel L, Delalande O, et al. Abnormal splicing switch of DMD's penultimate exon compromises muscle fibre maintenance in myotonic dystrophy. Nat Commun. 28 mai 2015;6:7205.

19. Freyermuth F, Rau F, Kokunai Y, Linke T, Sellier C, Nakamori M, et al. Splicing misregulation of SCN5A contributes to cardiac-conduction delay and heart arrhythmia in myotonic dystrophy. Nat Commun. 11 avr 2016;7:11067.

20. Otten AD, Tapscott SJ. Triplet repeat expansion in myotonic dystrophy alters the adjacent chromatin structure. Proc Natl Acad Sci U S A. 6 juin 1995;92(12):5465‑9.

21. Bouhour F, Bost M, Vial C. [Steinert disease]. Presse Médicale Paris Fr 1983. juin 2007;36(6 Pt 2):965‑71.

22. Ebralidze A, Wang Y, Petkova V, Ebralidse K, Junghans RP. RNA leaching of transcription factors disrupts transcription in myotonic dystrophy. Science. 16 janv 2004;303(5656):383‑7.

23. Pratte A, Prévost C, Puymirat J, Mathieu J. Anticipation in myotonic dystrophy type 1 parents with small CTG expansions. Am J Med Genet A. avr 2015;167A(4):708‑14.

24. Brunner HG, Brüggenwirth HT, Nillesen W, Jansen G, Hamel BCJ, Hoppe RLE, et al. Influence of sex of the transmitting parent as well as of parental allele site on the CTG expansion in myotonic dystrophy (DM). Am J Hum Genet. nov 1993;53(5):1016‑23.

25. Brunner HG, Jansen G, Nillesen W, Nelen MR, de Die C, Howeler CJ, et al. Reverse Mutation in Myotonic Dystrophy. N Engl J Med. 18 févr 1993;328(7):476‑80.

26. maladie de Steinert [Internet]. AFM; 2015. Disponible sur: https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/flipbooks/maladie_de_steinert_1012/files/html5/index.html

27. de Die-Smulders CE, Höweler CJ, Thijs C, Mirandolle JF, Anten HB, Smeets HJ, et al. Age and causes of death in adult-onset myotonic dystrophy. Brain J Neurol. août 1998;121 (Pt 8):1557‑63.

28. Jaeger C. Dystrophie myotonique de Steinert, Myoline, AFM, mai 1993.

29. Duda J, Venkatesh Y, Groh W. Causes and Predictors of Mortality in a Large U.S. Myotonic Dystrophy Type 1 Adult Cohort (P5.077). Neurology [Internet]. 5 avr 2016;86(16 Supplement). Disponible sur: http://n.neurology.org/content/86/16_Supplement/P5.077.abstract

30. Rakocevic Stojanovic V, Peric S, Paunic T, Pavlovic S, Cvitan E, Basta I, et al. Cardiologic predictors of sudden death in patients with myotonic dystrophy type 1. J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas. juill 2013;20(7):1002‑6.

31. Lazarus A, Varin J, Babuty D, Anselme F, Coste J, Duboc D. Long-term follow-up of arrhythmias in patients with myotonic dystrophy treated by pacing: a multicenter diagnostic pacemaker study. J Am Coll Cardiol. 6 nov 2002;40(9):1645‑52.

32. Mathieu J, Allard P, Potvin L, Prévost C, Bégin P. A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. Neurology. 12 mai 1999;52(8):1658‑62.

33. Phillips MF, Harper PS. Cardiac disease in myotonic dystrophy. Cardiovasc Res. janv 1997;33(1):13‑22.

34. Pelargonio G, Russo AD, Sanna T, De Martino G, Bellocci F. MYOTONIC DYSTROPHY AND THE HEART. Heart. déc 2002;88(6):665‑70.

35. Bhakta D, Lowe MR, Groh WJ. Prevalence of structural cardiac abnormalities in patients with myotonic dystrophy type I. Am Heart J. févr 2004;147(2):224‑7.

36. Annane D, Merlet P, Radvanyi H, Mazoyer B, Eymard B, Fiorelli M, et al. Blunted coronary reserve in myotonic dystrophy. An early and gene-related phenomenon. Circulation. 1 sept 1996;94(5):973‑7.

37. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NAM, Freedman RA, Gettes LS, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol. 27 mai 2008;51(21):e1-62.

38. Laurent V, Pellieux S, Corcia P, Magro P, Pierre B, Fauchier L, et al. Mortality in myotonic dystrophy patients in the area of prophylactic pacing devices. Int J Cardiol. 1 juill 2011;150(1):54‑8.

39. Wahbi K, Meune C, Porcher R, Bécane HM, Lazarus A, Laforêt P, et al. Electrophysiological study with prophylactic pacing and survival in adults with myotonic dystrophy and conduction system disease. JAMA. 28 mars 2012;307(12):1292‑301.

40. 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. 19 juin 2008;358(25):2688‑97.

41. Kaminsky P, Poussel M, Pruna L, Deibener J, Chenuel B, Brembilla-Perrot B. Organ dysfunction and muscular disability in myotonic dystrophy type 1. Medicine (Baltimore). juill 2011;90(4):262‑8.

42. Bégin P, Mathieu J, Almirall J, Grassino A. Relationship between chronic hypercapnia and inspiratory-muscle weakness in myotonic dystrophy. Am J Respir Crit Care Med. juill 1997;156(1):133‑9.

43. Pruzanski W, Profis A. Pulmonary disease in myotonic dystrophy. Am Rev Respir Dis. juin 1965;91:874‑9.

44. Thil C. Réponse ventilatoire à la stimulation hypercapnique et fonction respiratoire dans la dystrophie myotonique de type I [Internet]. université de Lorraine nancy; 2015. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUMED_T_2015_THIL_CATHERINE.pdf

45. Modoni A, Silvestri G, Vita MG, Quaranta D, Tonali PA, Marra C. Cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1 (DM1): a longitudinal follow-up study. J Neurol. nov 2008;255(11):1737‑42.

46. Rubinsztein JS, Rubinsztein DC, Goodburn S, Holland AJ. Apathy and hypersomnia are common features of myotonic dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. avr 1998;64(4):510‑5.

47. Peric S, Sreckov M, Basta I, Lavrnic D, Vujnic M, Marjanovic I, et al. Dependent and paranoid personality patterns in myotonic dystrophy type 1. Acta Neurol Scand. avr 2014;129(4):219‑25.

48. Fujino H, Shingaki H, Suwazono S, Ueda Y, Wada C, Nakayama T, et al. Cognitive impairment and quality of life in patients with myotonic dystrophy type 1. Muscle Nerve. 28 nov 2017;

49. Okkersen K, Monckton DG, Le N, Tuladhar AM, Raaphorst J, van Engelen BGM. Brain imaging in myotonic dystrophy type 1: A systematic review. Neurology. 29 août 2017;89(9):960‑9.

50. Ørngreen MC, Arlien-Søborg P, Duno M, Hertz JM, Vissing J. Endocrine function in 97 patients with myotonic dystrophy type 1. J Neurol. 1 mai 2012;259(5):912‑20.

51. Fukazawa H, Sakurada T, Yoshida K, Kaise N, Kaise K, Nomura T, et al. Thyroid function in patients with myotonic dystrophy. Clin Endocrinol (Oxf). avr 1990;32(4):485‑90.

52. Hilbert JE, Barohn RJ, Clemens PR, Luebbe EA, Martens WB, McDermott MP, et al. High frequency of gastrointestinal manifestations in myotonic dystrophy type 1 and type 2. Neurology. 26 sept 2017;89(13):1348‑54.

53. Achiron A, Barak Y, Magal N, Shohat M, Cohen M, Barar R, et al. Abnormal liver test results in myotonic dystrophy. J Clin Gastroenterol. juin 1998;26(4):292‑5.

54. Verhagen WI, ter Bruggen JP, Huygen PL. Oculomotor, auditory, and vestibular responses in myotonic dystrophy. Arch Neurol. sept 1992;49(9):954‑60.

55. Boërio D, Hogrel J-Y, Bassez G, Lefaucheur J-P. Neuromuscular excitability properties in myotonic dystrophy type 1. Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol. nov 2007;118(11):2375‑82.

56. Peric S, Stojanovic VR, Nikolic A, Kacar A, Basta I, Pavlovic S, et al. Peripheral neuropathy in patients with myotonic dystrophy type 1. Neurol Res. mai 2013;35(4):331‑5.

57. Mueller CM, Hilbert JE, Martens W, Thornton CA, Moxley RT, Greene MH. Hypothesis: neoplasms in myotonic dystrophy. Cancer Causes Control CCC. déc 2009;20(10):2009‑20.

58. Dogan C, De Antonio M, Hamroun D, Varet H, Fabbro M, Rougier F, et al. Gender as a Modifying Factor Influencing Myotonic Dystrophy Type 1 Phenotype Severity and Mortality: A Nationwide Multiple Databases Cross-Sectional Observational Study. PloS One. 2016;11(2):e0148264.

59. Fialho D, Kullmann DM, Hanna MG, Schorge S. Non-genomic effects of sex hormones on CLC-1 may contribute to gender differences in myotonia congenita. Neuromuscul Disord NMD. nov 2008;18(11):869‑72.

60. Mathieu J, Allard P, Gobeil G, Girard M, De Braekeleer M, Bégin P. Anesthetic and surgical complications in 219 cases of myotonic dystrophy. Neurology. déc 1997;49(6):1646‑50.

61. Kaminsky P, Lesesve JF, Jonveaux P, Pruna L. IgG deficiency and expansion of CTG repeats in myotonic dystrophy. Clin Neurol Neurosurg. juill 2011;113(6):464‑8.

62. Koutsoulidou A, Photiades M, Kyriakides TC, Georgiou K, Prokopi M, Kapnisis K, et al. Identification of Exosomal Muscle-Specific miRNAs in Serum of Myotonic Dystrophy Patients Relating to Muscle Disease Progress. Hum Mol Genet. 16 juin 2017;

63. Fournier E. sémiologie élémentaire de l'EMG [Internet]. université de Lille2; Disponible sur: http://diunpc.univ-lille2.fr/fileadmin/user_upload/Neurophysiologie/cours/Cours_EMG/ENMG-Semiologie-Fournier-2014.pdf

64. Kaminsky P, Pruna L. [A genetic systemic disease: clinical description of type 1 myotonic dystrophy in adults]. Rev Med Interne. sept 2012;33(9):514‑8.

65. Pénisson-Besnier I. Maladie de Steinert Encycl Med Chir. Elsevier,Paris; 1999.

66. Marteyn A, Maury Y, Gauthier MM, Lecuyer C, Vernet R, Denis JA, et al. Mutant Human Embryonic Stem Cells Reveal Neurite and Synapse Formation Defects in Type 1 Myotonic Dystrophy. Cell Stem Cell. 8 avr 2011;8(4):434‑44.

67. AFM recherche [Internet]. AFM; 2016. Disponible sur: https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/flipbooks/zoom_sur._la_recherche_dans_la_maladie_de_steinert/files/html5/index.html

68. Charles Thornton. etude observationnelle de dystrophie myotonique [Internet]. Rochester USA: université; 2017. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02308657

69. Guillemin F, Brainçon S, Pourel J. [Measurement of the functional capacity in rheumatoid polyarthritis: a French adaptation of the Health Assessment Questionnaire (HAQ)]. Rev Rhum Mal Osteoartic. juin 1991;58(6):459‑65.

70. Vincent KA, Carr AJ, Walburn J, Scott DL, Rose MR. Construction and validation of a quality of life questionnaire for neuromuscular disease (INQoL). Neurology. 27 mars 2007;68(13):1051‑7.

71. LaDonna KA, Koopman WJ, Venance SL. D.P.2.04 Measuring quality of life in myotonic dystrophy type 1: A pilot study using the Individualized Neuromuscular Quality of Life questionnaire (INQoL). Neuromuscul Disord. 18(9):744.

72. Peric S, Heatwole C, Durovic E, Kacar A, Nikolic A, Basta I, et al. Prospective measurement of quality of life in myotonic dystrophy type 1. Acta Neurol Scand. déc 2017;136(6):694‑7.

73. Heatwole C, Bode R, Johnson NE, Dekdebrun J, Dilek N, Eichinger K, et al. Myotonic dystrophy health index: Correlations with clinical tests and patient function. Muscle Nerve. févr 2016;53(2):183‑90.

74. Heatwole C, Bode R, Johnson N, Quinn C, Martens W, McDermott MP, et al. Patient-reported impact of symptoms in myotonic dystrophy type 1 (PRISM-1). Neurology. 24 juill 2012;79(4):348‑57.

75. Axford MM, Pearson CE. Illuminating CNS and cognitive issues in myotonic dystrophy: Workshop report. Neuromuscul Disord. 1 avr 2013;23(4):370‑4.

76. Brembilla-Perrot B, Schwartz J, Huttin O, Frikha Z, Sellal JM, Sadoul N, et al. Atrial flutter or fibrillation is the most frequent and life-threatening arrhythmia in myotonic dystrophy. Pacing Clin Electrophysiol PACE. mars 2014;37(3):329‑35.

77. HAS. indications à la ventilation non invasive [Internet]. 2013. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/comment_bien_prescrire_une_ventilation_mecanique_fiche_buts.pdf

78. R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, . [Internet]. Vienna, Austria; 2010. Disponible sur: http://www.R-project.org.

79. Kahn HA, Leibowitz HM, Ganley JP, Kini MM, Colton T, Nickerson RS, et al. The Framingham Eye Study. I. Outline and major prevalence findings. Am J Epidemiol. juill 1977;106(1):17‑32.

80. INVS. Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Generalites-et-chiffres-cles/Le-diabete-en-quelques-chiffres-et-faits [Internet]. 2016. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr

81. Institut de veille sanitaire. Thyroid diseases in the SU.VI.MAX cohort Estimated incidence and related risk factors,. 1994 2002.

82. INVS. Estimation de la prévalence du cancer en France métropolitaine chez les 15 ans et plus [Internet]. 2008. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/Espace-presse/Communiques-de-presse/2014/Estimation-de-la-prevalence-du-cancer-en-France-metropolitaine-chez-les-15-ans-et-plus

83. Poussel M, Kaminsky P, Renaud P, Laroppe J, Pruna L, Chenuel B. Supine changes in lung function correlate with chronic respiratory failure in myotonic dystrophy patients. Respir Physiol Neurobiol. 1 mars 2014;193:43‑51.

84. Mathieu J, Boivin H, Richards CL. Quantitative motor assessment in myotonic dystrophy. Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol. mai 2003;30(2):129‑36.

85. Hammarén E, Kjellby-Wendt G, Lindberg C. Muscle force, balance and falls in muscular impaired individuals with myotonic dystrophy type 1: a five-year prospective cohort study. Neuromuscul Disord NMD. févr 2015;25(2):141‑8.

XIV. ANNEXES

Annexe 1 : HAQ (Health Assessment Questionnaire)

Etes-vous capable de :	Sans aucune difficulté	Avec quelque difficulté	Avec beaucoup de difficulté	Incapable de le faire
Habillement, soins corporels				
> vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?				
> vous laver les cheveux ?				
Se lever				
> vous lever d'une chaise ?				
> vous mettre au lit et vous lever du lit ?				
Les repas				
> couper votre viande ?				
> porter à votre bouche 1 tasse ou 1 verre bien plein ?				
> ouvrir une brique de lait ou de jus de fruit ?				
La marche				
> marcher en terrain plat à l'extérieur ?				
> monter 5 marches ?				
Hygiène				
> vous laver et vous sécher entièrement ?				
> prendre un bain ?				
> vous asseoir et vous relever des toilettes ?				
Attraper				
> prendre un objet pesant 2,5 kg situé au-dessus de votre tête ?				
> vous baisser pour ramasser un vêtement par terre ?				
Préhension				
> ouvrir une porte de voiture ?				
> dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ?				
> ouvrir et fermer un robinet ?				
Autres activités				
> faire vos courses ?				
> monter et descendre de voiture ?				
> faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage ?				

Méthode de calcul
A chaque question est allouée la note suivante :

0 = sans aucune difficulté
1 = avec quelque difficulté
2 = avec beaucoup de difficulté
3 = incapable de le faire
La cotation pour chacun des 8 domaines a la plus forte note des questions de ce domaine.
S'il existe une donnée manquante à une ou plusieurs questions d'un domaine particulier, la cotation est celle correspondant à la plus forte note des questions comportant une réponse (on ne tient pas compte des données manquantes).
La notion sur la nécessité de l'aide d'une tierce personne et/ou du recours à des appareils peut modifier ce système de cotation. Dans ce cas, le score pour le domaine concerné doit être au moins égal à 2 (on attribue le score de 3 si la plus forte note est égale à 3; dans les autres cas, on attribue le score de 2).

L'indice fonctionnel est la somme des cotations des divers domaines divisée par le nombre de domaines évalués (normalement 8, mais moins en cas de données totalement manquantes pour un domaine particulier).

Le score ainsi obtenu est compris entre 0 et 3.

Annexe 2 : Echelle MDHI

17 items :

Mobilité
Fonction des membres supérieurs
Capacité à pratiquer des activités
Fatigue
Douleur
Troubles digestifs
Vision
Communication
Audition
Sommeil
Etat émotionnel
Cognition
Satisfaction sociale
Performance sociale
Myotonie
Fonction respiratoire
Déglutition

Annexe 3

Testing musculaire périphérique (Medical Research Council)

0: absence de contraction décelable
1: contraction palpable sans mouvement
2 : mouvement sans gravité
3 : mouvement contre gravité
4 : contraction contre forte résistance
5 : force normale

Annexe 4

Mesure de l'Indépendance Fonctionnelle(MIF)

Indépendance	7 : indépendance complète (appropriée aux circonstances et sans danger)
	6 : indépendance modifiée (appareil, adaptation)
Dépendance modifiée	5 : surveillance
	4 : aide minimale (autonomie = 75 % +)
	3 : aide moyenne (autonomie = 50 % +).
Dépendance complète	2 : aide maximale (autonomie = 25 % +)

Si un élément n'est pas vérifiable, cocher niveau 1.

	Entrée	Séjour	Sortie	Suivi
Soins personnels				
A Alimentation				
B Soins de l'apparence				
C Toilette				
D Habillage - partie supérieure				
E Habillage - partie inférieure				
F Utilisation des toilettes				
G Vessie				
H Intestins				
Mobilité, transferts				
I Lit, chaise, fauteuil roulant				
J W.C.				
K Baignoire, douche				
Locomotion				
L Marche	M	M	M	M
Fauteuil roulant	F	F	F	F
M Escaliers				
Communication				
N Compréhension	A	A	A	A
	Vi	Vi	Vi	Vi
O Expression	Ve	Ve	Ve	Ve
	N	N	N	N
Conscience du monde extérieur				
P Interactions sociales				
Q Résolution des problèmes				
R Mémoire				
Total				

M : marche **F** : fauteuil roulant **A** : auditive **Vi** : visuelle **Ve** : verbal **N** : non verbal

Résumé :

Introduction

La dystrophie myotonique de type 1 est une maladie musculaire héréditaire rare. Elle est caractérisée par l'atteinte de multiples organes en plus du déficit musculaire, notamment cardiaque et respiratoire. L'objectif est une description clinique en même temps qu'une évaluation du handicap.

Méthodes

Notre étude, rétrospective, inclut tous les patients majeurs atteints suivis de manière annuelle dans le service de médecine interne du Centre Hospitalo-Universitaire de Nancy de 2000 à juillet 2017.Les données ont été recueillies à trois temps différents, lors des première, deuxième et dernière venues. Un auto-questionnaire Health Assessment Questionnaire (HAQ) était rempli également.

Résultats

Ont été inclus cent vingt-six patients d'âge moyen de 34 ans. 62% avaient un syndrome restrictif et un tiers était appareillé par ventilation non invasive. 20% avaient une cardiopathie, 61% un électrocardiogramme normal et 21% portaient un pacemaker. Le HAQ moyen était de 0.83 lors de la première visite.

Conclusion

Cette description est conforme aux données connues de la littérature. L'évaluation systématique de la qualité de vie est à discuter dans l'avenir pour une prise en charge optimale.

———————————————————————————————————————

TITRE EN ANGLAIS
Clinical description and retrospective evaluation of handicap in patients with myotonic dystrophy type 1

———————————————————————————————————————

THÈSE : MÉDECINE INTERNE – ANNÉE 2018

———————————————————————————————————————

MOTS CLES : dystrophie myotonique- qualité de vie-handicap-description clinique

———————————————————————————————————————

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR:

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