

# Mémoire Présenté en vue de l'obtention du diplôme de *Master*

Option : Génétique

*Thème*

***Etude génétique de la maladie de Steinert***

*Présenté par :*

*Djebbari KatrEnnada et Merah Souad*

**Devant le jury:**

**Président : M.Hamidechi MohamedAbdelhafid (Pr- Université Abbes Laghrou –Khenchela)**

**Examineur : M.Hamada Youcef (MAA- Université Abbes Laghrou –Khenchela)**

**Promoteur: M.Bouazza Lyas (MCA-Université Abbes Laghrou –Khenchela)**

**Année universitaire : 2023-2024**

## Dédicaces

Je dédie ce modeste travail

A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, Celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir,

Que dieu te garde dans son vaste paradis, A ton âme mon chère papa.

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ;

maman que j'adore.

A mon cher frère : Ammar.

A mes très chères sœurs : Amira et Sidrat el mountaha.

A tous mes oncles et tantes et leurs enfants.

A tous mes cousines et cousins.

A toute ma belle-famille.

et bien sur A ma binôme ; Souad.

A mes meilleurs amies .

A toute ma promotion : Science Génétique ;2023 /2024.  
je dédie le fruit de mon travail.

KATRENNADA

## Dédicaces

A' la source de sécurité ou je retrouve mes forces,  
à la  
lumière des yeux de mon père, que dieu le protège  
□ A' celle qui a été la première à me soutenir dans  
la  
réalisation de mon ambition et mon bras droit dans  
mes  
mes études, ma mère que Dieu ait pitié d'elle

A mes chers frères :Ahmed salah Imad

A ma très chère sœurs : Houda  
et bien sur A ma binôme ; NADA.

A mes meilleurs amies

A toute ma promotion : Science Génétique ;2023 /2024.

Je dédie le fruit de mon travail.

**SOUAD**

## Remerciements

Au terme de ce travail, nous exprimons notre gratitude au bon Dieu de nous avoir données la force, la patience, de la conscience, le courage et de la volonté, pour avoir achevé ce modeste travail à la recherche de la vérité et d'esprit scientifiques.

Nous remercions notre encadreur **M. Bouazza Lyas**, qui a accepté de diriger ce travail, pour ses conseils et orientations tout au long de notre travail ainsi que les connaissances qu'on a acquis avec lui.

Nous remercions, également, Les membres du jury, en l'occurrence **M. Hamidechi Mohamed Abdelhafid** et **M. Hamada Youcef**, de nous avoir fait l'honneur en acceptant d'examiner ce mémoire.

Nous tenons à remercier aussi l'ensemble des professeurs de biologie, pour leur accueil, leurs conseils bienveillants, leur disponibilité et leur gentillesse.

Nous adressons nos vifs remerciements à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

## Table des matières

	<b>Page</b>
<b>Dédicaces</b>	
<b>Remerciements</b>	
<b>Liste des abréviations</b>	<b>i</b>
<b>Liste des tableaux</b>	<b>ii</b>
<b>Liste des figures</b>	<b>iii</b>
<b>Résumé</b>	<b>iv</b>
<b>Introduction générale</b>	<b>01</b>
<b>Chapitre I : La Dystrophie Myotonique de type 1</b>	<b>02</b>
<b>I-Introduction .....</b>	<b>01</b>
<b>I.1. Epidémiologie.....</b>	<b>01</b>
<b>I .2Aspects génétiques.....</b>	<b>02</b>
<b>I.3. Les différentes formes de la DM1.....</b>	<b>03</b>
<b>I.3.1. La forme tardive.....</b>	<b>04</b>
<b>I.3.2. La forme adulte.....</b>	<b>04</b>
<b>I.3.3. La forme juvénile.....</b>	<b>05</b>
<b>I .3. 3 La forme congénitale de la DM1.....</b>	<b>05</b>
<b>II.Génétique.....</b>	<b>06</b>
<b>2.1Historique.....</b>	<b>06</b>
<b>2.2. Identification de la mutation.....</b>	<b>07</b>
<b>2.2.1. Implication du gène <i>DMPK</i>.....</b>	<b>07</b>
<b>2.2.2 Mécanisme d'instabilité.....</b>	<b>08</b>
<b>2.3Anticipation génétique.....</b>	<b>11</b>
<b>III.Dépistage de la maladie.....</b>	<b>11</b>
<b>3.1. Electromyogramme (EMG) .....</b>	<b>11</b>
<b>3.2. Biopsie musculaire.....</b>	<b>13</b>
<b>3.3. IRM musculaire.....</b>	<b>13</b>
<b>3.4. Arguments biologiques.....</b>	<b>13</b>

<b>Chapitre II : Diagnostic génétique de la DM1</b>	14
<b>VI-Diagnostique génétique de la maladie de Steinert.....</b>	14
<b>4-1. Proposant.....</b>	14
<b>4-2. Diagnostique présymptomatique.....</b>	15
<b>4-3. Diagnostic prénatal.....</b>	15
<b>4-3-1. Méthodes d'analyse.....</b>	16
<b>4.3.2. Principe de la PCR fluorescente.....</b>	17
<b>4.3.3. Etude du cas index ou étude familiale.....</b>	19
<b>4.3.4. Diagnostic prénatal sur signes échographiques.....</b>	21
<b>4.3.5.Bioinformatique.....</b>	22
<b>4.3.5.1.Alignement.....</b>	22
<b>Chapitre III : Etude d'une famille</b>	23
<b>I .L'arbre généalogique.....</b>	23
<b>II. Aspects cliniques.....</b>	23
<b>III. Etude Génétique.....</b>	27

### **Conclusion**

### **Références bibliographiques**

### **Résumé**

### **Summary**

### **خلاصة**

## Liste des abréviations

- (DM1)** : Dystrophie Myotonique de type1
- DM2** : Dystrophie Myotonique de type2
- PROMM** : Proximal Myotonic Myopathy
- DMPK** : Dystrophia Myotonic a Protein Kinase
- EMG** : Electromyogramme
- PCR** : Polymérase Chain Réaction
- PCR (RT)** : Polymérase Chain Réaction (**Real Time**)
- RyR1** : le récepteur à la ryanodine
- PLN** : Programmation Neurologique représentée par la Linguistique.
- SIX5** : Sine oculi homeobox homolog 5
- CTCF** : CCCTC-binding factor
- MSH** : mismatch repair protéine
- HTT** : Hun Ting Tin
- IRM** : imagerie par résonance magnétique
- CPK** : créatine phospho-kinase
- QMPSF** : quantitative multiplex PCR of short fluorescent fragments
- ARNm** : acide ribonucléique messenger
- ECG** : Electrocardiogramme

## Liste des tableaux

**Tableau 1 : Classification clinique de la dystrophie myotonique de type 1**

**Tableau 2: Techniques utilisées dans un diagnostic d'exclusion de la DM1**



## Liste des figures

- Figure 1: Présentation d'une famille de malades DM1  
Figure 2 : Patient adulte atteint de DM1.  
Figure 3 : Photographie montrant un enfant atteint de la DM1.  
Figure 4 : Les différentes formes de la DM1  
Figure 5 : Photographie du Dr. Hans Steinert  
Figure 6: Locus du gène *DMPK* sur le chromosome 19  
Figure 7 : Génétique des dystrophies myotoniques.  
Figure 8 : Position des îlots CpG en amont du gène *SIX5*  
Figure 9 : Régulation du gène *HTT* et maladies à répétitions de trinuécléotides  
Figure 10 : Mécanismes moléculaires de la pathogénèse  
Figure 11 : Décharge myotonique typique à l'EMG  
Figure 12: Arbre décisionnel et technique du diagnostic de la maladie de Steinert  
Figure 13 : Pied bots  
Figure 14 : Principe de la Real Time-PCR (RT-PCR)  
Figure 15: R-PCR/Southern blot.  
Figure 16 : Arbre décisionnel et Techniques de diagnostic moléculaire utilisées.  
Figure 17 : Contrôle par Southern blot d'une amplification anormale  
Figure 18 : Alignement montrant les répétitions de CTG dans le gène et le pré-messager  
Figure 19 : Résultat du Dotplot du gène *DMPK* avec *DMPK-variant2*.  
Figure 20 : Arbre généalogique de la famille d'étude  
Figure 21 : Electrocardiogramme du patient  
Figure 22 : Echographie cardiaque du malade  
Figure 23 : Exploration fonctionnelle respiratoire.  
Figure 24 : Echographie de l'appareil Urinaire  
Figure 25 : Diagnostic d'un tassement des vertèbres lombaires

## Résumé

Les dystrophies musculaires constituent un groupe de troubles musculaires héréditaires où un ou plusieurs gènes intervenant dans la structure et la fonction musculaire normale font défaut, ce qui entraîne une faiblesse musculaire plus ou moins grave.

Le présent mémoire a essayé de contribuer à une étude génétique en utilisant une famille présentant la Dystrophie Myotonique de Steinert (DM1). Cette affection génétique grave est due à une mutation dominante autosomique touchant le gène *DMPK*.

**Mots clés : Dystrophie Myotonique de Steinert, DM1, Autosomique dominant, *DMPK*,**

## **Introduction générale**

La dystrophie myotonique est une dystrophie musculaire rare. Ce trouble affecte la capacité à relâcher les muscles à volonté. La myotonie désigne un retard du relâchement après la contraction musculaire, ce qui peut provoquer une raideur musculaire.

La dystrophie myotonique de type 1 (DM1) est un trouble multi systémique qui affecte les muscles squelettiques et lisses ainsi que les yeux, le cœur, le système endocrinien et le système nerveux central. Les observations cliniques, s'étendent sur un continuum allant de léger à grave, ont été classées en trois phénotypes qui se chevauchent quelque peu : léger, classique et congénital.

La maladie de Steinert (ou dystrophie myotonique de type 1) touche les femmes comme les hommes du fait de la présence d'une mutation au niveau du gène *DMPK* porté par le chromosome 19 (mutation autosomique). Les symptômes peuvent apparaître à tous les âges de la vie. Classiquement, les premiers signes d'une atteinte musculaire apparaissent à l'âge adulte (raideur musculaire, difficultés à marcher, fatigue grandissante...).

La maladie de Steinert peut donner lieu à des formes asymptomatiques (la personne est porteuse de l'anomalie génétique de la maladie de Steinert mais n'en manifeste aucun signe même jusqu'à un âge très avancé) ou à déclaration très tardive ce qui lui vaut le qualificatif en génétique de maladie à pénétrance presque complète surtout chez les premiers cas atteints de la maladie dans une famille. À l'inverse, il existe des formes sévères, qui se manifestent dès la naissance.

Notre modeste travail s'est articulé à utiliser le dossier médical d'un cas index issu d'une famille dont plusieurs membres sont atteints.

## Chapitre I : La Dystrophie Myotonique de type 1

### I-Introduction

La maladie de Steinert ou DM1 est une dystrophie musculaire caractérisée par une hétérogénéité clinique à la fois inter et intra familiale et par une atteinte pluriviscérale ; musculaire, respiratoire, endocrinienne, oculaire... et surtout cardiaque qui peut conduire à la gravité de la maladie et mettre en jeu le pronostic vital.

On appelle dystrophie musculaire un groupe de maladies d'origine génétique, caractérisées par un ensemble de troubles musculaires dus à une dégénérescence progressive des fibres musculaires. Il existe plusieurs formes de dystrophie musculaire distinguées sur la base de plusieurs critères tels que l'âge d'apparition des symptômes, le profil musculaire, la vitesse à laquelle la maladie progresse, l'atteinte d'autres organes ou le profil héréditaire.

Ainsi, la Dystrophie myotonique de type 1 (DM1 ou maladie de Steinert) et de type 2 (DM2 ou PROMM pour Proximal Myotonic Myopathy) se distinguent des autres dystrophies musculaires par leur caractère multisystémique, puisqu'elles atteignent également d'autres organes comme le système oculaire, endocrinien, cardiaque ainsi que le système nerveux central (Day and Ranum 2005). La DM1 touche principalement les muscles distaux et plus particulièrement les fibres de type I c'est-à-dire les fibres « lentes » de l'endurance. Cette propriété la différencie de la DM2 qui affecte les muscles proximaux et les fibres de type II, responsables de la contraction musculaire rapide (Turner and Hilton-Jones, 2010). Les patients DM1 et DM2 ont des signes cliniques similaires bien que les symptômes de la DM2 soient moins sévères et apparaissent plus tardivement. A l'inverse de la DM1, aucune forme congénitale de la DM2 n'a été décrite. Dans les signes cliniques similaires, on peut noter la présence d'une faiblesse musculaire, d'une myotonie, d'une cataracte, d'une insulino-résistance, d'une insuffisance testiculaire et des problèmes cognitifs (Koch et al. 1994; Sansone et al. 1996; Krahe et al. 1997; Ricker et al. 2003; Day and Ranum 2005). Par leurs nombreuses similitudes, beaucoup d'études valident la spécificité des mécanismes DM1 par comparaison avec la DM2.

#### I.1. Epidémiologie

Il s'agit de la plus fréquente des myopathies héréditaires de l'adulte. De façon générale, la prévalence de la DM se situe entre 2,4 et 5,5 pour 100000 individus, ce qui en fait le type de dystrophie musculaire le plus fréquent chez l'adulte (Harper, 1989).

Bien que la distribution géographique de cette maladie soit mondiale, c'est principalement en Europe de l'Ouest, en Amérique du Nord et au Japon qu'on rencontre les prévalences les plus élevées (**Harper, 1989**).

Il faut toutefois considérer que, pour plusieurs groupes ethniques, l'incidence de la maladie est souvent mal documentée. Comme il peut être difficile de détecter les individus minimalement atteints, il est possible que certaines fréquences soient sous-estimées (**Ashizawa et al., 1991**).

Au Canada sa prévalence est d'environ 5 cas pour 100 000 habitants, à l'exception de la région de Saguenay-Lac-Saint-Jean (Québec), dont la prévalence s'élève à plus de 189 cas pour 100 000 habitants. L'incidence de la dystrophie myotonique de Steinert est de 13,5 pour 100 000 naissances, soit environ 1/7500. Le taux de mutation est bas : de 0,5 à  $1,3 \cdot 10^{-5}$  (**Gallais, 2010**).

### **I.2 Aspects génétiques.**

La classification clinique de la DM1 s'exprime à travers quatre phénotypes. Ces phénotypes sont déterminés à partir de l'âge d'apparition des symptômes ainsi que leur sévérité et le nombre de répétitions du triplet CTG (génotype) de la personne. Le nombre de triplets répétitifs chez un individu normal se situe entre 5 et 35 répétitions alors que, dans la DM1, on observe entre 50 et plusieurs milliers de répétitions du triplet CTG (International Myotonic Dystrophy Consortium, 2000). Le tableau 1 explique la classification clinique de la DM1.

D'une manière générale, un nombre plus élevé de répétitions du triplet CTG s'accompagne d'une plus grande sévérité de la maladie. Cependant l'absence de parallélisme parfait entre le génotype et le phénotype a été souligné par plusieurs chercheurs (**Gennarelli et al, 1996**).

De plus, son expression clinique inter et intra-familiale, en regard de sa symptomatologie et de son âge d'apparition, se manifeste par des atteintes variables allant de la forme peu symptomatique (cataracte isolée) à la forme congénitale particulièrement sévère (**Harper, 2001**). Cette maladie est souvent invalidante et peut s'accompagner de troubles du rythme cardiaque potentiellement fatals ainsi que d'insuffisance respiratoire (**Harper, 2001**).

Une autre particularité génétique importante de la DM1 est le phénomène d'anticipation, qui réfère à l'apparition plus précoce de la maladie d'une génération à l'autre, avec une augmentation de la sévérité des symptômes (**Ashizawa, Dunne et al, 1992; Harley et al, 1993; Harper, 2001**). Ainsi, les symptômes observés dans une famille sont plus précoces et la maladie plus sévère au fil des générations.

**Tableau 1 : Classification clinique de la dystrophie myotonique de type 1**  
(D'après Harper, 2001)

Type	Age	Principales caractéristiques	Répétitions CTG
Phénotype léger	>40	Cataracte, faiblesse et myotonie souvent absente	entre 50 et 150 répétitions
Phénotype adulte	11-40	Atrophie des muscles faciaux, sterno-mastoïdiens, ptôse des paupières, hypersomnolence diurne, fatigue chronique, faiblesse musculaire, myotonie	entre 100 et 1000 répétitions
Phénotype infantile	1-10	Degré variable de retard mental, hypotonie variable, myotonie se développe après la petite enfance	Plus de 500 répétitions
Phénotype congénital	In utero et à la naissance	Hypotonie, insuffisance respiratoire, diplégie faciale, difficultés pour la succion, contractures congénitales.	plus de 500 répétitions.

### I.3. Les différentes formes de la DM1

La DM1 atteint aussi bien les femmes que les hommes et les symptômes sont variables d'un individu à l'autre. L'apparition de symptômes musculaires, optiques ou cardiaques permet le diagnostic de cette maladie chez l'adulte. Il est ensuite confirmé par la détection génétique de la mutation par une simple prise de sang. Ce diagnostic peut également être proposé dans le cas d'antécédents familiaux, notamment lors d'une grossesse et passe par la recherche génétique de la mutation sur le fœtus. Quatre formes cliniques de la pathologie ont été décrites en fonction de l'âge d'apparition des symptômes et leur gravité : la forme tardive, la forme adulte, la forme juvénile et la forme congénitale.



**Figure 1: Présentation d'une famille de malades DM1**  
Une mère au centre, et ses deux enfants présentant une forme congénitale de la DM1  
(Turner and Hilton-Jones, 2010)

### **I.3.1. La forme tardive**

Elle apparaît à partir de 40 ans et est difficile à diagnostiquer puisque les symptômes peuvent être confondus avec des problèmes liés à l'âge. Les atteintes consistent en une cataracte, des problèmes cardiaques et une calvitie précoce observée chez 80% des patients masculins corrélée à la sévérité de la maladie (Jaeger, 1993).

### **I.3.2. La forme adulte**

La forme adulte dont les signes cliniques apparaissent vers 30-40 ans a été nettement plus décrite que les autres formes. Les patients présentent un faciès figé et inexpressif, avec la bouche ouverte et des paupières tombantes, un prominauris (grandes oreilles décollées) et une tendance au retrognathisme (déformation de la mâchoire qui semble rejetée en arrière quand elle est observée de profil). Les atteintes sont nombreuses et sont détaillées dans le tableau 1.



**Figure 2 : Patient adulte atteint de DM1.**

Cependant, l'atteinte principale est l'affaiblissement musculaire progressif résultant d'une atrophie musculaire (ou dystrophie). Le deuxième signe prédominant de la DM1 est une lenteur et une difficulté à la décontraction musculaire après stimulation volontaire, appelée myotonie, affectant aussi bien les muscles striés que les muscles lisses.

### **I.3.3. La forme juvénile**

La forme juvénile se développe chez les enfants âgés de 8 à 10 ans et se caractérise par une faiblesse des muscles de la face et une myotonie notamment au niveau des mains.



**Figure 3 : Photographie montrant un enfant atteint de la DM1.**

Cette forme est souvent remarquée par les troubles sociaux et scolaires des enfants liés à des altérations cognitives.

### **I.3.3 La forme congénitale de la DM1**

La forme congénitale de la DM1 est la plus sévère. Elle est associée à une transmission principalement maternelle, par opposition aux autres formes où la transmission peut être maternelle comme paternelle. Elle se manifeste dès la période intra-utérine par une quantité trop importante de liquide amniotique (hydramnios) et par une diminution des mouvements fœtaux. Le nouveau-né souffre d'une hypotonie générale avec des problèmes de succion, de déglutition et de grande détresse respiratoire, d'arthrogrypose (articulations courbées) et de pied bot. Cette forme est létale dans 20% des cas. Les enfants qui survivent ont une espérance de vie réduite (30-40ans) et meurent à la suite d'accidents cardiaques ou d'insuffisances respiratoires (Jaeger 1993 ; Machuca-Tzili, Brook et al, 2005).





**Figure 4 : Les différentes formes de la DM1  
(Turner and Hilton-Jones, 2010)**

## **II. Génétique**

La dystrophie musculaire myotonique ou dystrophie myotonique de Steinert (DM1) est une maladie génétique autosomique dominante pléiotropique, associant une dystrophie musculaire, une myotonie et des anomalies d'autres organes. Outre le muscle, l'œil, le système nerveux, l'appareil cardio-respiratoire, l'appareil digestif, les glandes endocrines peuvent être atteintes.

Le génome humain contient de nombreuses séquences répétées en tandem. Ces séquences sont souvent polymorphes, le nombre de répétitions variant d'un individu à l'autre dans une certaine fourchette définissant la normalité et dont les limites sont propres à chaque répétition.

### **2.1 Historique**

La DM1 a été décrite en 1904 par le médecin allemand Steinert et par les médecins anglais Batten et Gibbs (**Batten and Gibb, 1909**).



**Figure 5 : Photographie du Dr. Hans Steinert(Steinberg and Wagner 2008).**

En plus des symptômes décrits précédemment, ils remarquent le caractère génétique de cette maladie en étudiant différents membres d'une famille de malades. Ces patients Congénitale Juvénile Adulteprésentaient tous une difficulté progressive à marcher, ainsi que des difficultés de maintien d'objets et un manque d'expression dû à une altération des muscles faciaux.

Il a fallu près de 90 ans pour que l'anomalie génétique à l'origine de la DM1 soit mise en évidence par différentes équipes (**Jansen et al. 1992; McCurrach et al. 1992; Shelbourne et al. 1992; Pizzuti et al. 1992; Brook et al. 1992; Tsilfidis et al. 1992**). La découverte de cette mutation par clonage et PCR (Polymerase Chain Reaction) dans les années 1990, était d'autant plus surprenante qu'elle était située dans la région non codante (3'UTR) du gène affecté et non dans la région codante. Ce gène, *DMPK* (Dystrophia Myotonica Protein Kinase).

## 2.2. Identification de la mutation

### 2.2.1. Implication du gène *DMPK*

Le gène *DMPK* est situé sur le chromosome 19q13.3 et code une protéine serine/thréonine kinase qui possède des homologues structurales avec la famille des kinases Rho, impliquées dans le contrôle du cytosquelette, le trafic intracellulaire et le métabolisme du glucose (**Ridley 2001; Ongusaha et al. 2005; Catalucci et al. 2007**).

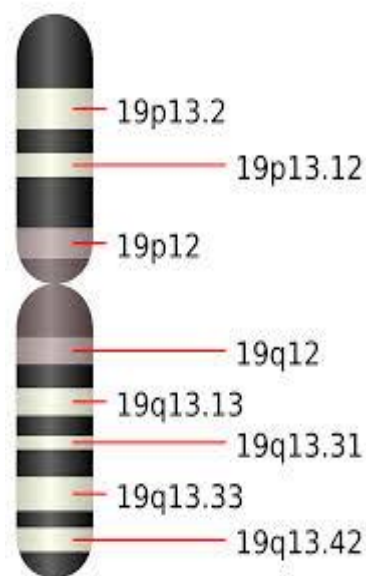
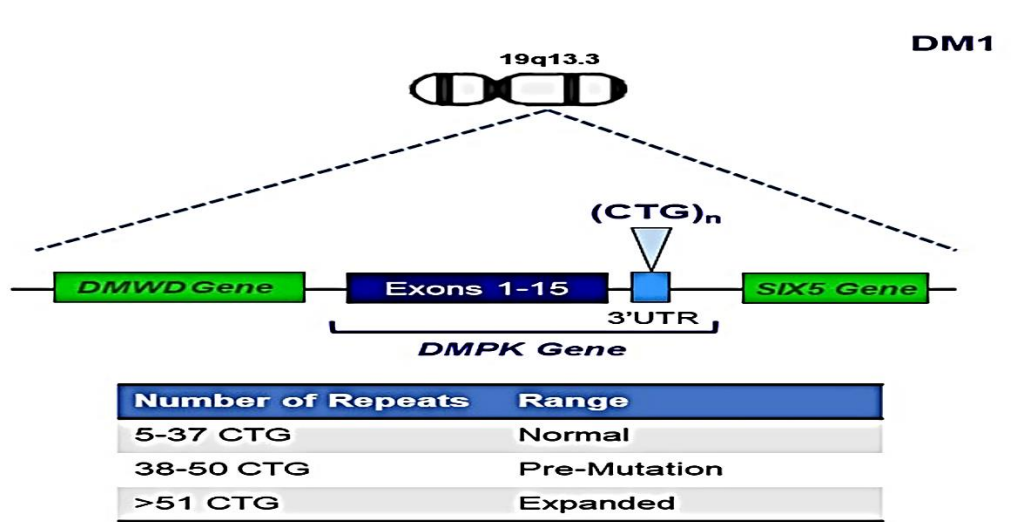


Figure 6: Locus du gène *DMPK* sur le chromosome 19

Le locus de ce gène comprend en amont le gène *DMWD* et en aval, le gène *SIX5* (Figure 8). Bien qu'ubiquitaire, la DMPK est plus fortement exprimée dans les muscles squelettiques lisses et cardiaques (**Han et al. 2004; Kaliman and Llagostera 2008**).



**Figure7 : Génétique des dystrophies myotoniques.**

*DM1 est causée par une expansion (CTG)<sub>n</sub> dans la région 3'UTR du gène DMPK sur le chromosome 19q13.3. Les individus en bonne santé portent (CTG) 5-37, les allèles étendus par DMPK contiennent (CTG) ≥51.*

Des données suggèrent que la DMPK régule de nombreux processus des cellules des muscles striés. Elle est exprimée dans ces cellules pendant le développement embryonnaire, et régulerait l'apoptose ainsi que l'expression de certains marqueurs des cellules musculaires matures comme la myogénine (**Harmon et al. 2008**). La DMPK est enrichie dans le réticulum sarcoplasmique des myocytes cardiaques et colocalisée avec le récepteur à la ryanodine (RyR1). De plus, elle interagit et phosphoryle le phospholamban (PLN), protéine régulatrice de la pompe calcique des cellules du muscles striés (**Catalucci et al. 2005**). La modification du niveau de DMPK peut donc entraîner une cascade d'altérations en trans, et ces conséquences peuvent perturber le fonctionnement normal du système cellulaire.

### 2.2.2 Mécanisme d'instabilité

Des répétitions CTG dans la région 3' non codante (3'UTR) de *DMPK* est normalement constituée de 5 à 34 répétitions de trinuécléotides CTG. Dans la DM1, la mutation entraîne une amplification anormale de ces expansions microsatellites de 50 à 5000, et ce mécanisme semble se produire dès le stade embryonnaire et continuerait au moins jusqu'à la naissance (**Johnson et al. 1997**). Le nombre de répétition est variable d'un patient à un autre, d'un tissu à l'autre, et

également au sein d'un même tissu (Agbulut et al. 2001). Ce mécanisme, appelé mosaïcisme, semble prédominant dans le muscle, mais est également présent dans d'autres organes notamment le cerveau (Johnson et al. 1997). La sévérité ainsi que l'âge d'apparition des premiers symptômes ont été corrélés avec la taille des répétitions, un nombre de CTG supérieur à 1500 résultant généralement en une forme congénitale (Ranum and Cooper 2006). Pendant de nombreuses années, les répétitions CTG semblaient être une séquence continue de répétitions CTG « pures ». Il a été montré récemment qu'il y avait des insertions de motifs d'interruption « non CTG », et ceci de manière différente selon le tissu, qui pourrait participer au mosaïcisme (Leeflang and Arnheim 1995; Mazanec et al. 2009; Lopez-Castel et al. 2011).

L'évolution de l'expansion des répétitions au cours de l'âge et les différences entre les tissus suggèrent un mécanisme mutationnel continu et l'implication d'éléments tissuspécifiques. Les mécanismes physiopathologiques associés à l'expansion des répétitions CTG sont encore peu connus, mais il semble que la modulation de l'instabilité génétique soit causée par des protéines intervenant dans la réplication de l'ADN, la réparation des mésappariements, la transcription ou la recombinaison (Lopez Castel, Cleary et al. 2010).

Les répétitions CTG sont ancrées dans un large îlot CpG de 3,5 kb s'étendant de l'extrémité 3' du gène *DMPK* (DystrophiaMyotonica, WD repeatcontaining) jusqu'au promoteur du gène *SIX5* (Sine oculishomeoboxhomolog 5) (Boucher, King et al. 1995) et sont entourées de sites CTCF (CCCTC-binding factor) qui vont constituer une barrière physique ou « insulateur » et moduler la réplication ou la réparation des CTG (Figure 9).

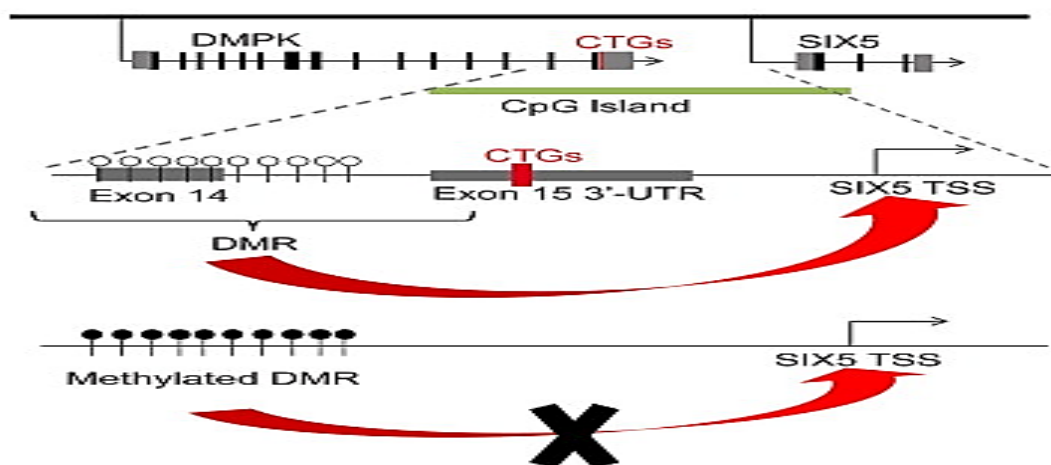
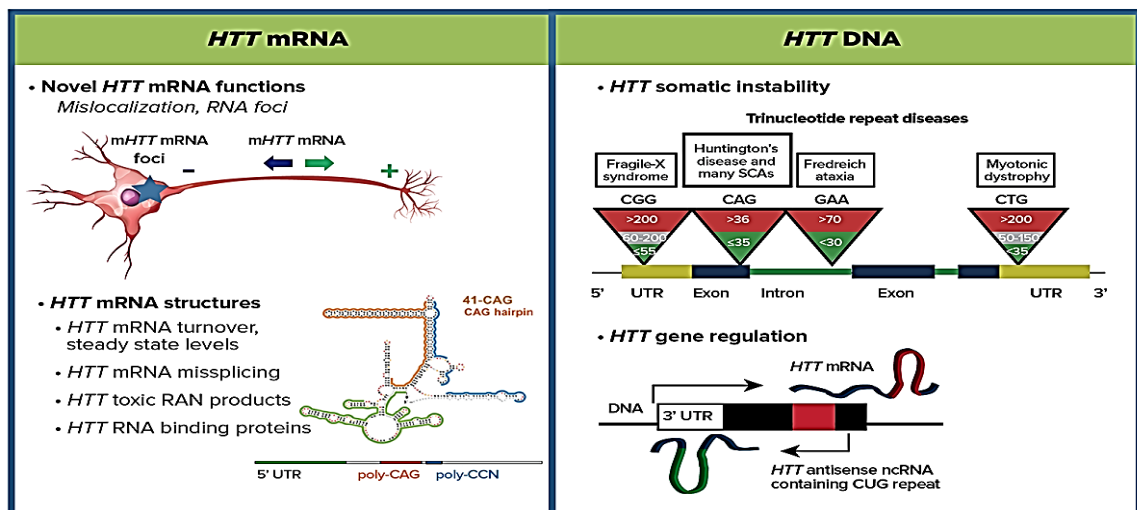


Figure8: Position des îlots CpG en amont du gène *SIX5*

Des études récentes suggèrent que les méthylations des îlots CpG et la fixation des protéines CTCF pourraient contribuer à l'instabilité somatique observée chez les patients

(Monckton et al. 2003; Seluanov et al. 2004; Tome et al. 2010). Bien qu'il n'y ait pas de méthylation allèle-spécifique ou de marques épigénétiques parentales dans la DM1, une hyperméthylation est présente dans les cellules provenant de patients atteints de forme congénitale (Glaser et al. 1998; Thienes et al. 2001) et également pour les formes moins sévères, mais ne semble pas être corrélée avec la taille des expansions (Seneca et al. 2010; Nakamori et al. 2011). Les modifications épigénétiques pourraient donc participer à l'instabilité de ces répétitions. Bien que cette instabilité soit dépendante de la prolifération et de la réplication cellulaires (Kennerknecht et al. 1995; Monckton et al. 1998), certaines études ont montré qu'elle était également présente dans des cellules non prolifératives (Wang and Vasquez 2006; Moffitt et al. 2008; Wang and Vasquez 2009). Ceci suppose l'implication d'autres systèmes que la réplication dans l'instabilité, comme les mécanismes de réparation. Une famille de gènes semble requise pour l'expansion somatique et intergénérationnelle des répétitions, ce sont les MSH (DNA mismatch repair protein) (Shirley et al. 1999; Nelen et al. 2002; Savouret, Brisson et al. 2003; Garcia-Cordier et al. 2004; Yang et al. 2005; Dong et al. 2006; Holt et al. 2009). Il a été notamment montré que l'inactivation du gène *Msh2* dans un modèle de souris DM1 permet une contraction des répétitions CTG (Brisson et al. 2003). Ce mécanisme a été étendu à une autre pathologie à triplet, la maladie de Huntington (HD). Cette pathologie est due à l'expansion de répétitions CAG dans la région codante du gène *HTT* (Huntingtin), qui va donner lieu à un gain de fonction toxique de la protéine traduite, entraînant la mort des neurones du striatum.



**Figure 9 : Régulation du gène *HTT* et maladies à répétitions de trinucleotides**

Dans un modèle murin de HD, la délétion de *Msh*  $-/-$  entraîne la suppression des répétitions somatiques du striatum et l'apparition des agrégats, spécifiques de la pathologie, sont retardés (Manley, Shirley et al. 1999).

### 2.3 Anticipation génétique

La DM1 est caractérisée par un phénomène d'anticipation c'est-à-dire que l'apparition et la sévérité des symptômes augmentent au cours des générations. Il est fréquent de voir un parent développant une forme adulte de la DM1 et ses enfants développant une forme plus précoce. Cette caractéristique de la DM1 est liée à l'augmentation et à l'instabilité des répétitions CTG mais également au sexe du parent transmetteur. Des travaux épidémiologiques ont montré que la mutation est plus instable lorsqu'elle est transmise par le père (**Bruggenwirth et al. 1993**). Ainsi, lorsque les répétitions sont inférieures à 100, l'amplification des CTG est plus grande si la transmission est paternelle. En revanche, au-delà de 500 CTG, les répétitions n'augmentent que si la transmission est maternelle et elles ont tendance à diminuer lorsque la transmission est paternelle (**Baiget et al. 1993; Ashizawa, Anvret et al. 1994**). Ceci pourrait être expliqué par un mécanisme de sélection lors de la spermatogenèse, qui éliminerait les cellules avec de grandes expansions. Même s'il existe des cas de formes congénitales transmises par le père elles restent rares (**Carson et al. 2002; de Cristofaro et al. 2009**). Cette expansion de triplets, en plus d'être instable, est inégale c'est-à-dire que des jumeaux atteints de la maladie ne présentent pas le même nombre de répétitions (**Lopez de Munain, Cobo et al. 1994**).

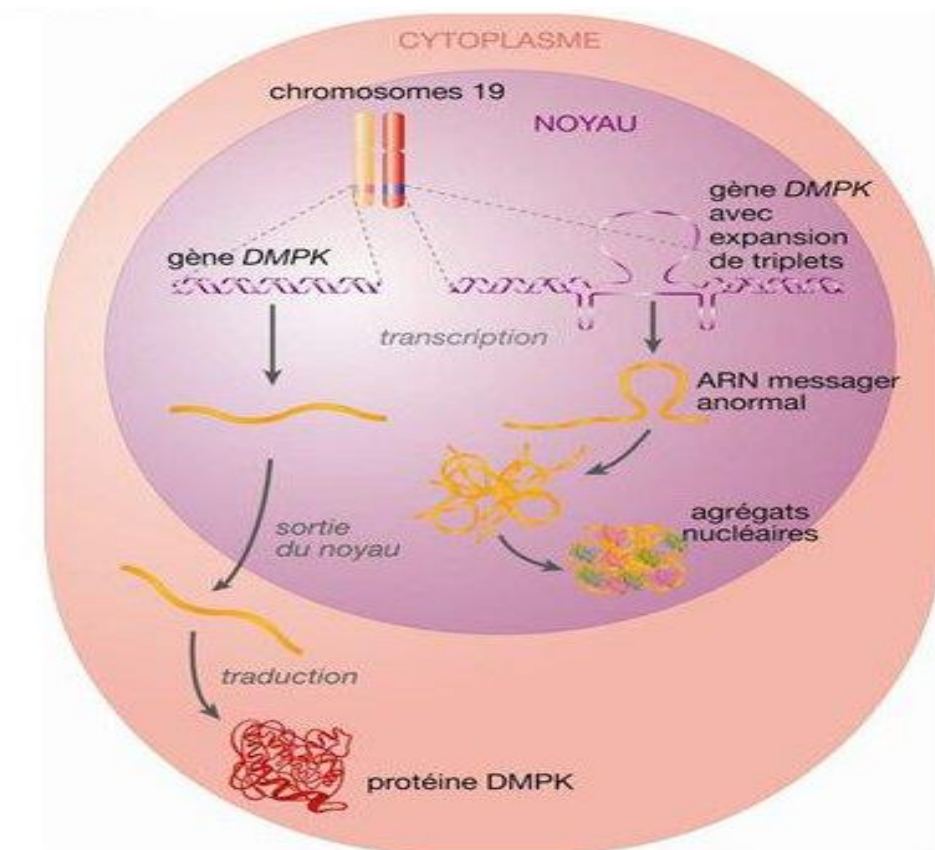
Pour conclure, la DM1 est une maladie génétique au phénotype principalement musculaire mais également multisystémique qui se traduit par différentes formes plus ou moins sévères. Elle est due à la présence d'un nombre anormal de répétitions CTG dans la région 3'UTR du gène *DMPK*. Ces répétitions sont instables et augmentent au cours des générations, entraînant des phénotypes de plus en plus sévères. Les mécanismes par lesquels ces répétitions entraînent la pathologie seront décrits dans la section suivante.

### 2.4. Accumulation toxique de l'ARN messenger anormal

L'hypothèse scientifique communément admise concernant les mécanismes d'apparition de la maladie de Steinert repose sur le rôle toxique de l'ARN messenger anormal produit à partir de la séquence d'ADN qui comporte l'anomalie génétique. En effet, pour produire la protéine DMPK, il faut disposer d'un plan de montage. C'est le rôle de l'ARN messenger. Il est produit dans le noyau par la copie du gène *DMPK*. Après maturation, l'ARN messenger sort du noyau pour servir de guide à la fabrication de la protéine DMPK. Dans la DM1, lorsque le gène *DMPK* est transcrit en ARN messenger, l'expansion anormale de répétitions CTG qu'il comporte se retrouve aussi transcrite dans l'ARN messenger. Trop long et formant sans doute des boucles anormales au niveau des répétitions, l'ARN anormal ne peut



pas sortir du noyau et permettre la synthèse de la protéine DMPK. Les molécules d'ARN messager anormal s'accumulent dans le noyau en formant des agrégats dans lesquels certaines protéines nucléaires sont piégées. La présence de ces agrégats provoque des perturbations de l'expression de certains gènes ((Vermersch *et al.*, 1996 ; Sergeant *et al.*, 2001 ; Leroy *et al.*, 2006a & b).



**Figure 10 : Mécanismes moléculaires de la pathogénèse**

L'ARNm de l'allèle « sain » quitte le noyau, passe dans le cytoplasme où il est traduit en protéine DMPK. En revanche, les molécules d'ARNm anormal forment des agrégats, s'accumulent dans le noyau et **ne sont pas exportés dans le cytoplasme**. Par conséquent **l'expression de l'allèle muté** n'aboutit pas à la production de protéine DMPK. Cela explique la diminution de la quantité de la protéine DMPK dans les cellules d'une personne DM1 (Anonyme).

### III. Dépistage de la maladie

#### 3.1. Électromyogramme (EMG)

Depuis l'avènement du diagnostic génétique, l'EMG permet surtout le dépistage des sujets asymptomatiques à risque. Il existe deux aspects électromyographiques principaux dans la DM1 : la décharge myotonique et l'atteinte myopathique.

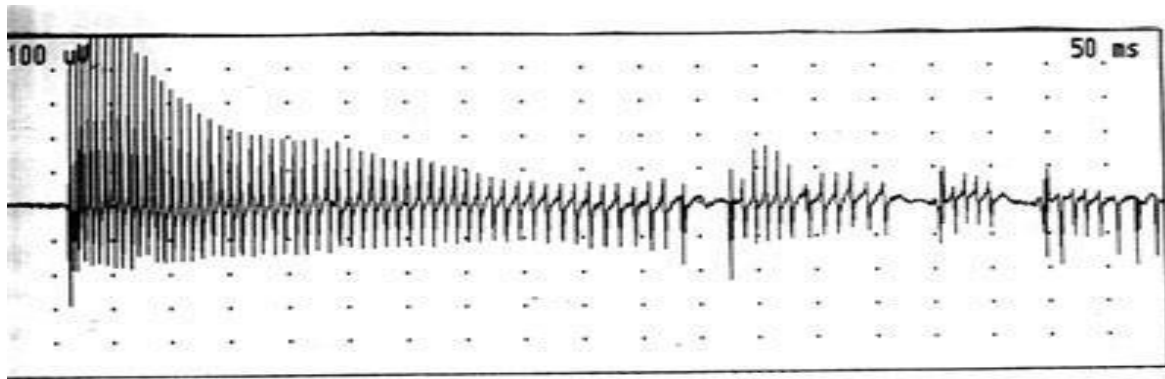
L'EMG détecte, après contraction volontaire ou stimulation nerveuse motrice, la décharge myotonique typique, qui consiste en une salve de potentiels de faible amplitude et de fréquence élevée, durant quelques secondes, et variant en fréquence et en amplitude. Dans sa forme typique le caractère crescendo puis decrescendo en amplitude et en fréquence lui confère un son caractéristique similaire à celui d'un avion en piqué (voir figure 11). L'importance des signes électriques de myotonie est en général proportionnelle à son intensité clinique. On peut observer un phénomène de réchauffement correspondant à la décroissance des salves myotoniques après une stimulation répétée du muscle ; sur le plan clinique, il correspond à la diminution de la myotonie lors de la répétition du mouvement.

L'EMG montre également des caractéristiques myopathiques, avec des potentiels d'unités motrices peu amples (200 à 500 microV.), de durée brève (1 à 6 ms), parfois polyphasiques, et un schéma interférentiel précoce. La contraction volontaire fournit des tracés trop riches pour la force développée. Plus tardivement, le tracé aura tendance au contraire à s'appauvrir, avec une diminution du nombre d'unités motrices.

Bien que ces altérations puissent être observées dans tous les muscles, elles sont plus évidentes au sein de la musculature distale. De plus, on observe aussi une augmentation de l'activité d'insertion (activité physiologique qui se produit lorsque l'aiguille est introduite dans le muscle ou lorsqu'elle est mobilisée). Cette réaction exagérée à un stimulus mécanique est caractéristique, et peut masquer la myotonie. Le test d'exercice court montre une chute précoce, immédiatement après l'effort, de l'amplitude du potentiel évoqué moteur. Cet aspect permet de différencier les DM1 des DM2 (dystrophie myotonique proximale ou PROMM), dans lesquelles aucun changement de l'amplitude du potentiel évoqué moteur n'est observé avec l'effort.

Enfin, l'EMG peut montrer l'existence d'anomalies associées caractérisant une neuropathie : on observe une réduction de l'amplitude du potentiel évoqué moteur (composé) et des différents potentiels sensitifs, ainsi qu'un ralentissement des vitesses de conductions nerveuses motrices et/ou sensitives (**Gutiérrez Gutiérrez et al, 2019 ; Jaeger, 1993 ; Burakgazi, 2019**).





**Figure 11 : Décharge myotonique typique à l'EMG**  
(Collège des Enseignants de Neurologie, 2021)

### 3.2. Biopsie musculaire

Il n'y a pas d'éléments pathognomoniques de la DM1 à l'analyse histologique. La biopsie musculaire n'a donc jamais été un examen clé pour le diagnostic compte tenu de sa faible spécificité. Néanmoins, l'association des éléments suivants est très évocatrice de la DM1 : grand nombre de noyaux centralisés, amas de noyaux pycnotiques, présence de masses sarcoplasmiques, de fibres annulaires, atrophie sélective des fibres musculaires de type I, et hypertrophie des fibres de type II. Compte tenu de l'accessibilité et de la spécificité du diagnostic génétique, il n'est plus nécessaire de pratiquer une biopsie musculaire chez un patient présentant une suspicion clinique de DM1 (**Gutiérrez Gutiérrez et al, 2019 ; Jaeger, 1993 ; Hedberget al, 1999**).

### 3.3. IRM musculaire

L'IRM musculaire est devenue ses dernières années un examen diagnostique fondamental dans l'étude des maladies neuromusculaires. Cependant, dans la DM1, compte tenu de l'expressivité extrêmement variable de la maladie et de l'accessibilité du diagnostic génétique, il y a peu d'expérience avec cette technique.

Aux membres supérieurs, on peut retrouver une atteinte des muscles fléchisseurs superficiels et profonds des doigts, du long fléchisseur du pouce, des extenseurs du pouce, du court abducteur du pouce, du chef latéral du triceps brachial, et de l'infra-épineux.

Aux membres inférieurs, on observe une atteinte initiale du tibial antérieur, puis du semi-membraneux, du vaste intermédiaire, et du gastrocnémien interne. Une atteinte précoce de la musculature paravertébrale peut aussi être détectée. Il existe une bonne corrélation entre l'expression clinique et les lésions constatées à l'IRM musculaire (**Gutiérrez Gutiérrez et al, 2019**).

### **3.4. Arguments biologiques**

Les patients présentant des formes classiques de la maladie peuvent présenter une légère élévation de la créatinephospho-kinase (CPK). Chez les individus asymptomatiques, le taux de CPK est généralement normal (**Harper et al, 2004; Urtizbera, 2016**).

De plus, comme mentionné précédemment, des perturbations du bilan glucidique, lipidique, hépatique, phosphocalcique, thyroïdien, ou encore la présence d'un hypogonadisme, peuvent être des arguments en faveur de la maladie.

## Chapitre II : Diagnostic génétique de la DM1

### I-Diagnostic génétique de la maladie de Steinert

#### 1-1. Proposant

L'analyse génétique peut être demandée devant une suspicion de dystrophie myotonique de Steinert.

- soit sur des éléments cliniques (amimie de la face, myotonie, faiblesse musculaire des segments distaux ...).

- soit sur des arguments d'électromyogramme.

La biopsie musculaire est dans tous les cas inutile.

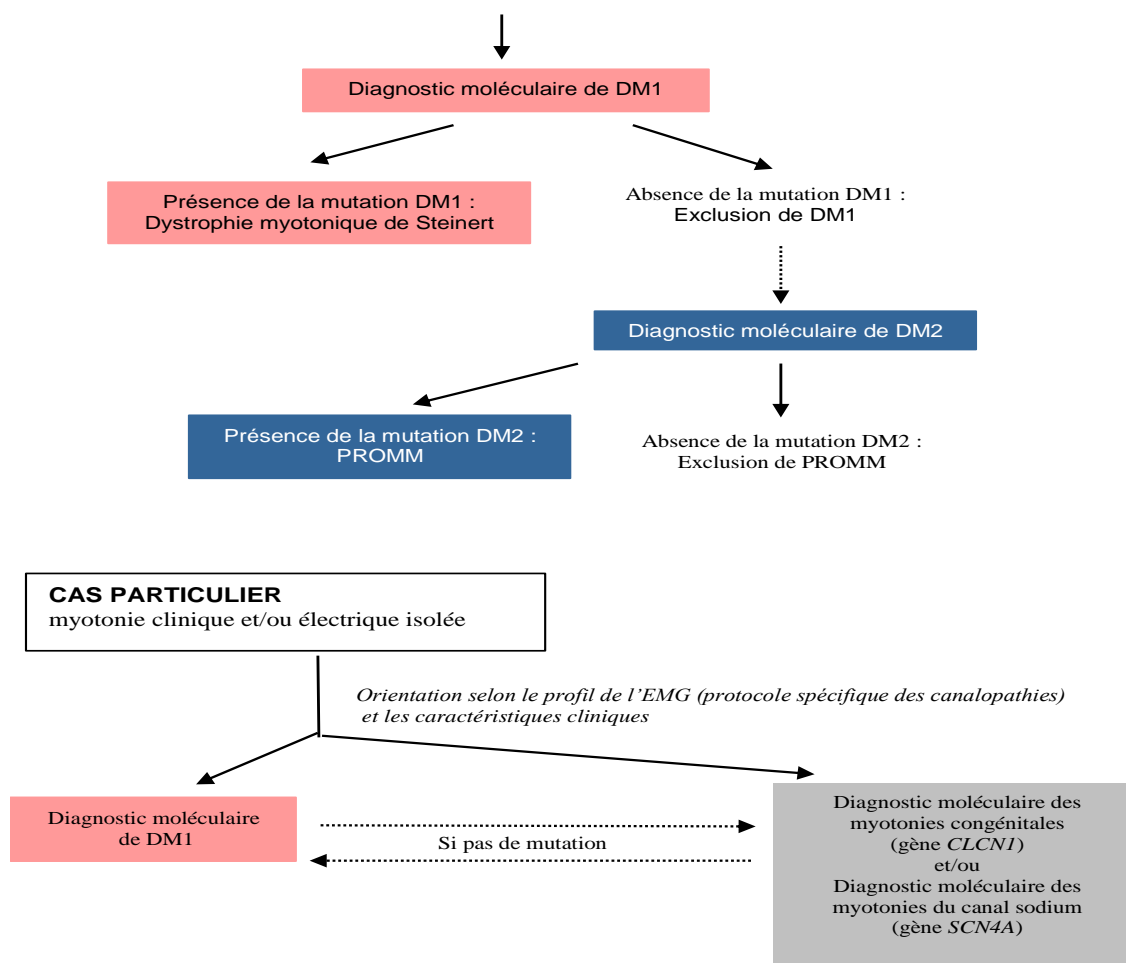


Figure 12: Arbre décisionnel et technique du diagnostic de la maladie de Steinert

#### 4-2. Diagnostic présymptomatique

La dystrophie myotonique de Steinert entre dans le cadre des pathologies graves à révélation parfois tardive pour lesquelles un diagnostic présymptomatique peut être réalisé chez un apparenté non atteint et majeur souhaitant connaître son statut.

Le diagnostic ne peut être réalisé que si la mutation a été préalablement identifiée par génétique moléculaire dans la famille.

D'après certaines législations occidentales, le diagnostic ne peut être réalisé que si l'individu est lui-même demandeur : il ne peut s'agir en aucun cas d'un prélèvement réalisé à l'initiative du médecin dans le cadre d'une enquête familiale. De plus, la personne à risque doit être préparée à l'annonce d'un résultat qui peut bouleverser ses perspectives d'avenir. Cette préparation et la réflexion associée doivent se faire dans le cadre d'une consultation pluridisciplinaire déclarée auprès du ministère français (loi du 29 juillet 1994 ; décret d'application n° 2000-570 du 23 juin 2000, Article R.145-15-5 du code de la santé publique), associant un généticien, un psychologue, +/- un psychiatre, +/- une assistante sociale, et suivant un protocole type de prise en charge. Toujours dans les pays développés, l'analyse chez les enfants mineurs non symptomatiques peut être discutée en raison du bénéfice direct de la surveillance cardiaque. En l'état actuel des connaissances sur le risque cardiaque chez l'enfant, un diagnostic présymptomatique peut être réalisé chez un enfant mineur à partir de 10 ans. Dans ce cas, l'enfant doit donner son consentement et sa prise en charge doit se faire dans le respect des modalités du diagnostic présymptomatique. L'accompagnement psychologique de l'enfant et de ses parents doit être intensifié. Si le diagnostic présymptomatique n'est pas réalisé (non souhait de l'enfant et/ou des parents), une surveillance cardiaque annuelle et des précautions anesthésiques sont préconisées.

Le résultat d'un diagnostic présymptomatique doit être confirmé sur un second prélèvement indépendant.

### **4-3. Diagnostic prénatal**

Le diagnostic prénatal peut être réalisé dans deux contextes différents :

- Diagnostic anténatal sur antécédent familial : dans ce cas, la mutation doit avoir été mise en évidence dans la famille. Le diagnostic est proposé de préférence sur biopsie de trophoblaste ou à défaut sur un prélèvement de liquide amniotique.
- Diagnostic anténatal sur signes d'appel échographiques : hypomobilité fœtale parfois associée à un hydramnios ou à des pieds bots.



**Figure 13 : Pied bots**

➤ L'exclusion de la dystrophie myotonique de Steinert peut se faire par l'étude des parents : l'analyse doit dans ce cas être réalisée sur les deux parents.

✓ Lorsqu'il existe un prélèvement fœtal, il est recommandé d'analyser le fœtus en même temps que ses deux parents (au minimum la mère afin d'écartier une contamination du tissu fœtal par du tissu maternel).

✓ Le laboratoire insistera auprès du médecin prescripteur pour que, dans la mesure du possible, une culture des cellules fœtales soit conservée au laboratoire de cytogénétique afin de permettre la réalisation éventuelle d'un Southern blot.

#### **4-3-1. Méthodes d'analyse**

Le diagnostic positif repose sur la mise en évidence de l'expansion de la répétition CTG. Un diagnostic d'exclusion de DM1 est porté si 2 allèles de taille normale sont détectés. L'analyse de la répétition CTG en 3' du gène *DMPK* peut se faire par différentes techniques, chacune ayant son domaine d'application.

**Tableau 2: Techniques utilisées dans un diagnostic d'exclusion de la DM1**

<b><i>Technique</i></b>	<b><i>Domaine d'application</i></b>
PCR fluorescente	Diagnostic d'exclusion si 2 allèles de taille normale et différente Quantification du nombre de triplets pour des mutations de petites tailles (< 100 CTG)
QMPSF	Diagnostic d'exclusion si 2 allèles de taille normale et différente ou si 2 allèles normaux de même taille Quantification du nombre de triplets pour des mutations de petites tailles (< 100 CTG)
TP PCR	Diagnostic d'exclusion si 2 allèles de taille normale et différente Confirmation du diagnostic de DM1 Quantification du nombre de triplets pour des mutations de petites tailles (< 100-120 CTG)
LR PCR	Confirmation du diagnostic de DM1 Estimation du nombre de répétitions en cas de détection d'un allèle porteur d'une amplification de taille comprise entre 100 et 4000 CTG
Southern blot	Confirmation du diagnostic de DM1 Estimation du nombre de répétitions des allèles mutés. Utilisation de Southern blot(s) (choix des enzymes, conditions de migration...) adaptés à la mise en évidence de toutes les mutations (petite et grande taille).

### 4.3.2. Principe de la PCR fluorescente

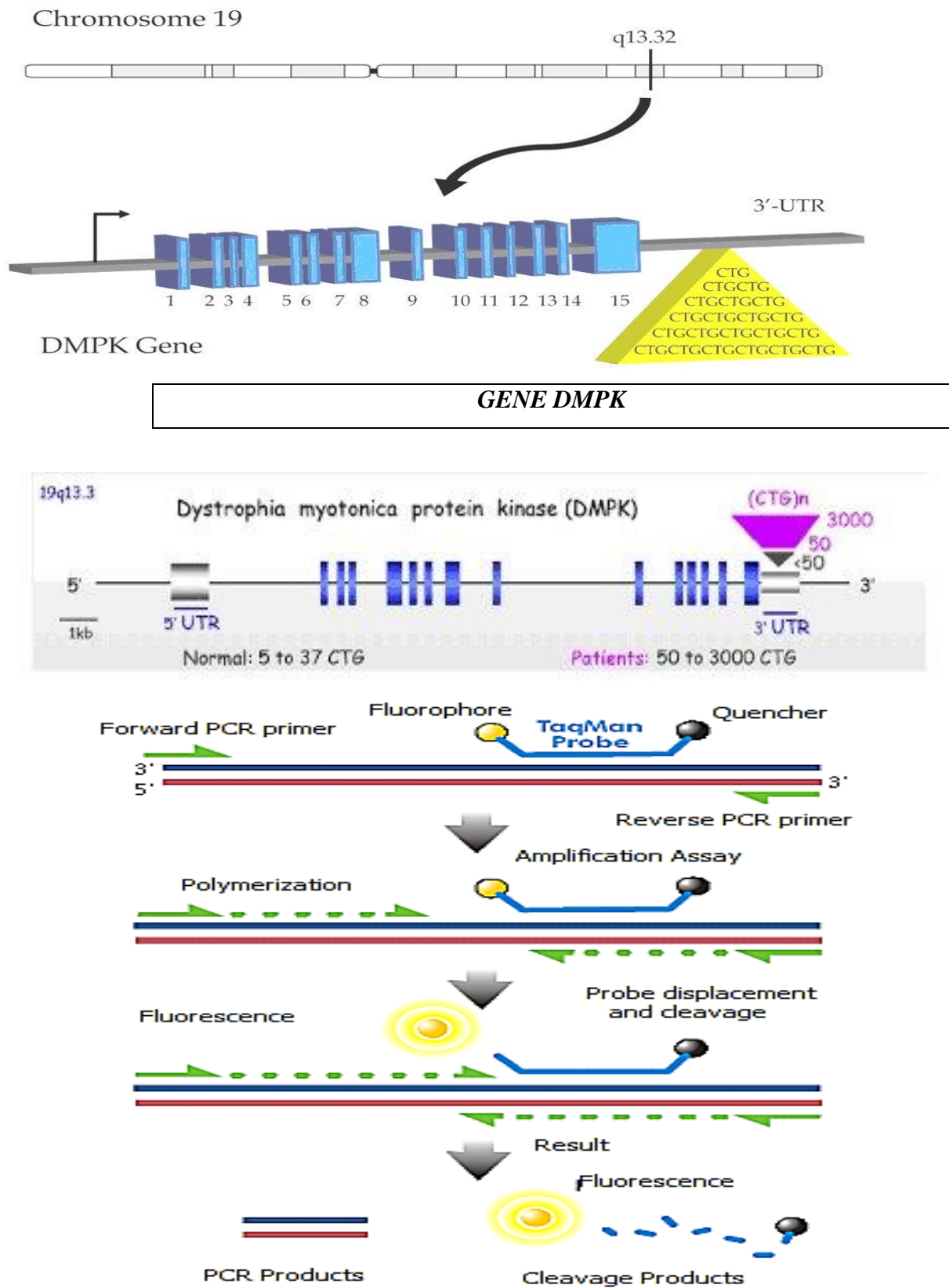
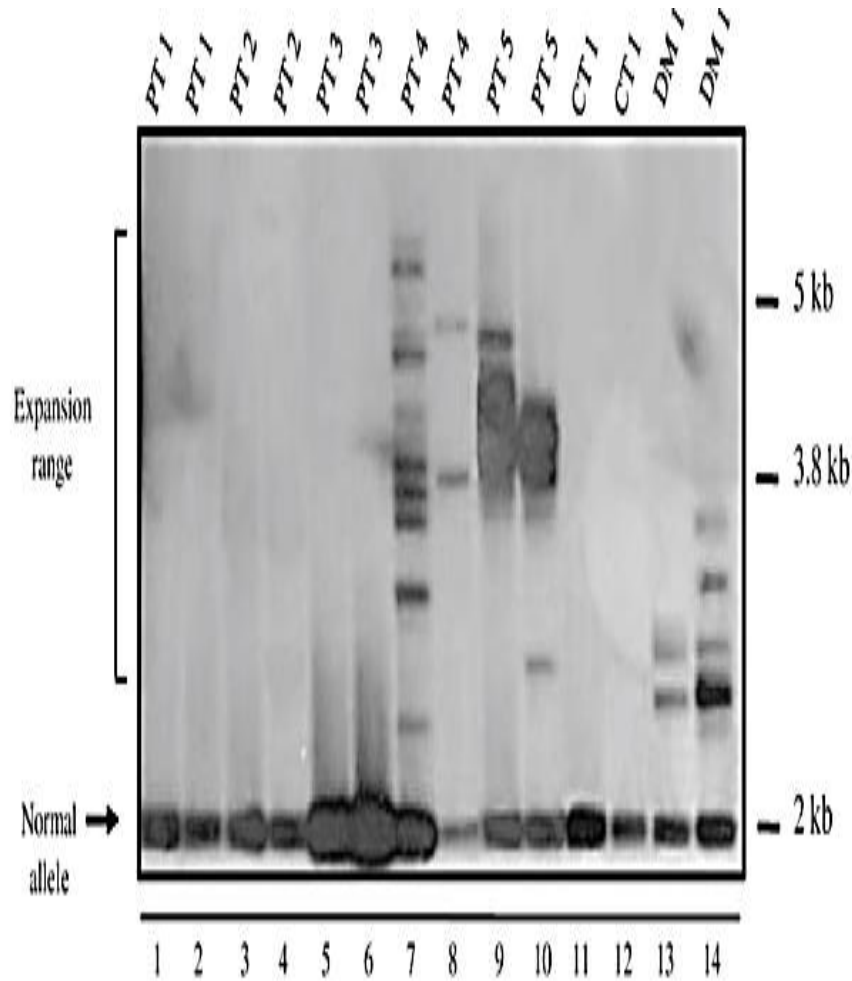


Figure 14 : Principe de la Real Time-PCR (RT-PCR)



**Figure 15: R-PCR/Southern blot.**

For each sample, reactions were performed in duplicate: lanes 1-6 = pts 1-3; lanes 7-10 = pts 4-5; lanes 11-12 = control; lanes 13-14 = DM1 patient. Fragments corresponding to wild-type alleles show a molecular weight (MW).

*NB : La LR PCR et le Southern blot ne sont pas adaptés à la détermination de la taille des allèles normaux. Des faux négatifs sont observés avec la LR-PCR et la TP-PCR: une LR-PCR négative ou une TP-PCR négative ne peuvent donc permettre d'exclure à elles seules le diagnostic de DMI.*

L'absence de mutation doit être confirmée par QMPSF ou Southern blot.

La multiplicité et l'évolutivité des méthodes diagnostiques rendent difficile l'établissement d'un arbre décisionnel technique. Les principes retenus dans ces recommandations sont les suivantes :

- Le résultat doit être basé sur deux analyses indépendantes :
- au mieux en utilisant deux techniques différentes à deux moments différents. Si les deux techniques sont basées sur la méthode PCR, il est préférable d'utiliser des amorces différentes.
- à défaut en utilisant la même technique mais avec deux analyses différées dans le temps.

- Les techniques utilisées doivent avoir été validées dans le domaine d'application considéré.
- Le résultat doit être rendu avec une notion d'imprécision dans le nombre de répétitions observé (+/- 2 CTG).

#### **4.3.3. Etude du cas index ou étude familiale**

##### **a. Exclusion du diagnostic de dystrophie myotonique de Steinert**

- Exclusion du diagnostic de dystrophie myotonique de Steinert chez un patient présentant deux allèles normaux de taille différente : l'observation de deux allèles de taille normale (<5-35 CTG) doit être obtenue au mieux par deux techniques indépendantes réalisées à deux moments différents, au minimum par la même technique réalisée à deux moments différents. Le compte rendu doit signifier le nombre de CTG observé.

- Exclusion du diagnostic de dystrophie myotonique de Steinert chez un patient présentant deux allèles normaux de même taille : l'homozygotie peut être vérifiée par une technique semi-quantitative de type QMPSF (deux réactions de QMPSF avec des contrôles internes différents sont proposées). Alternativement, devant la détection d'un seul allèle de taille normale par PCR fluorescente, la distinction entre 2 allèles normaux de même taille ou 1 allèle de taille normale + un allèle muté non amplifié par la PCR peut être faite par une analyse par Southern blot(s).

L'existence de faux-négatifs en TP-PCR empêche l'utilisation de cette technique en complément de la PCR fluorescente pour affirmer formellement l'homozygotie.

Le compte rendu doit signifier le nombre de CTG observé.

En cas de **diagnostic présymptomatique**, l'exclusion du diagnostic de dystrophie myotonique de Steinert doit être confirmée sur un second prélèvement indépendant. Une seule technique peut être réalisée sur le second prélèvement.

##### **b. Confirmation moléculaire du diagnostic de dystrophie myotonique de Steinert.**

**c. Le diagnostic de présence d'une mutation doit se baser sur deux techniques indépendantes.** Il nous semble important, pour la prise en charge du patient, qu'une estimation de la taille de l'expansion soit précisée au prescripteur. C'est la raison pour laquelle, nous préconisons qu'une des deux techniques permette la quantification du nombre de triplets CTG. Dans ces conditions, le compte rendu doit signifier le nombre de CTG observé.

L'exclusion de la dystrophie myotonique de type 1 doit se faire sur deux techniques indépendantes réalisées à deux moments différents. Les allèles observés chez le fœtus doivent être cohérents avec les allèles parentaux observés.



La confirmation de la présence d'une amplification anormale du triplet CTG doit se faire par deux techniques indépendantes réalisées à deux moments différents, dont au moins une permet la quantification du nombre de triplet CTG. Le compte rendu doit signifier dans la mesure du possible le nombre de CTG observé chez le fœtus.

Dans certains cas (urgence, faible quantité de matériel reçu...), un compte-rendu de

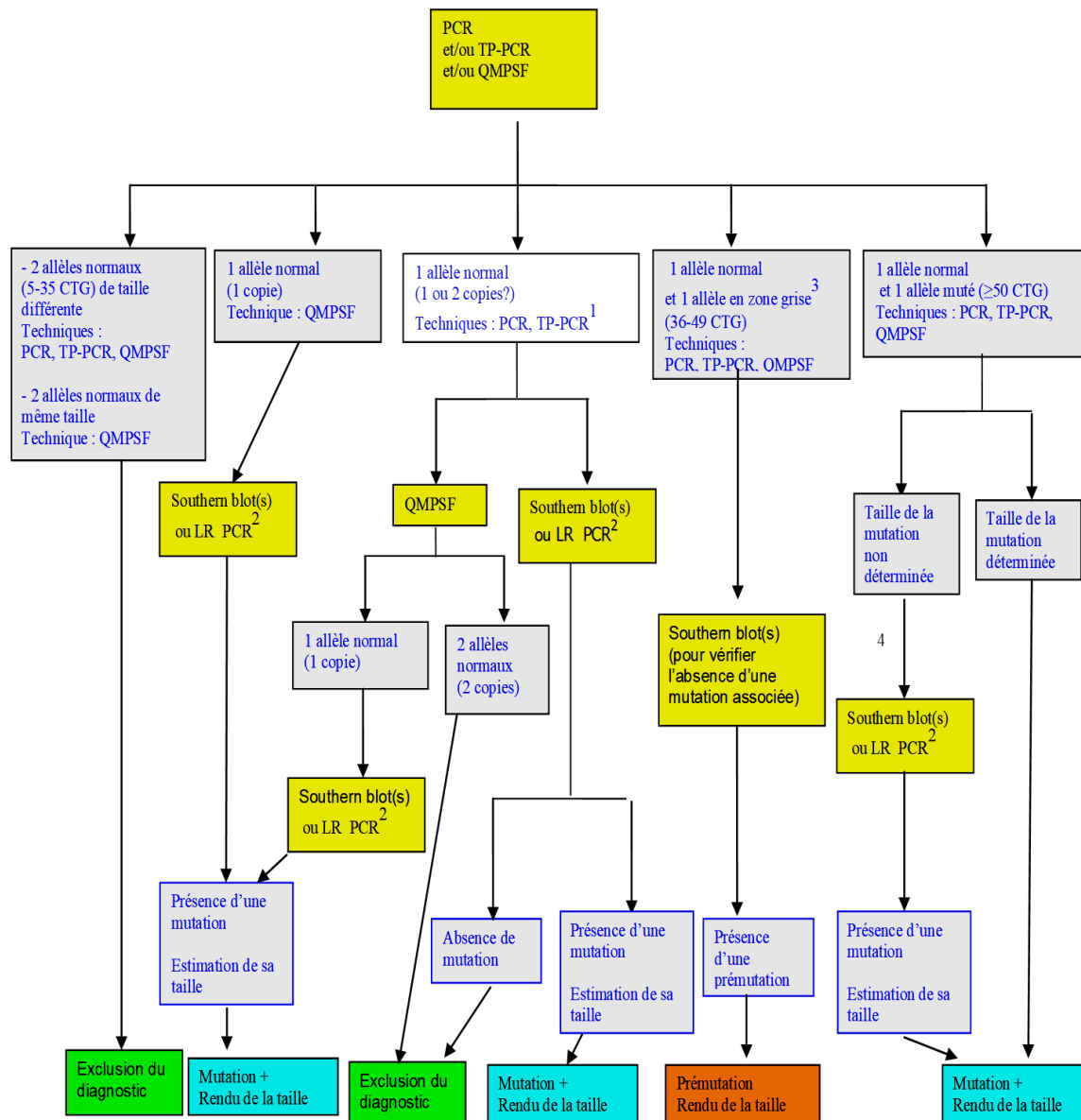


Figure 16 : Arbre décisionnel et Techniques de diagnostic moléculaire utilisées.

présence de mutation sans préciser la taille peut être émis.

Le diagnostic indirect peut être utilisé comme deuxième méthode indépendante si les prélèvements de la famille permettent d'établir la phase.

En cas de détection d'allèles en zone grise par la technique PCR (36-49 CTG), il est recommandé de contrôler l'absence d'une amplification anormale associée par Southern blot.

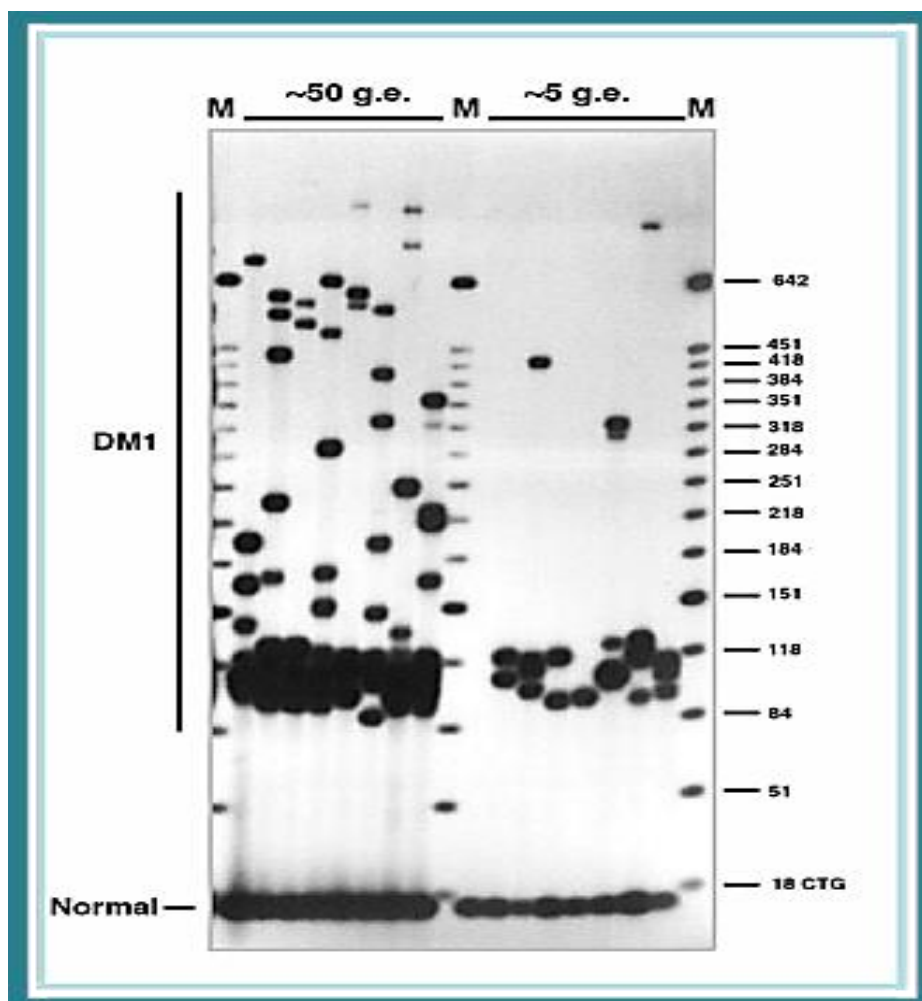
#### **4.3.4. Diagnostic prénatal sur signes échographiques**

L'exclusion de la dystrophie myotonique de type 1 peut se faire par l'étude des parents : l'analyse doit, dans ce cas, être réalisée sur les deux parents.

En cas de prélèvement fœtal, il est recommandé d'analyser en parallèle le fœtus et les deux parents, au minimum la mère. L'analyse du prélèvement fœtal suit les mêmes recommandations que celles décrites au paragraphe III.B. Cependant, si le fœtus présente un seul allèle de taille normale par PCR fluorescente et une TP-PCR négative et en l'absence de la détection par PCR fluorescente de deux allèles normaux chez les deux parents, il est nécessaire de contrôler l'absence de mutation chez les 2 parents ou le fœtus par Southern blot ou QMPSF.

En cas de détection d'une mutation DM1, l'analyse doit suivre les recommandations du paragraphe ci-dessus.

En cas de détection d'allèles en zone grise par la technique PCR (36-49 CTG), il est recommandé de contrôler l'absence d'une amplification anormale associée par Southern blot.



**Figure 17 : Contrôle par Southern blot d'une amplification anormale**

### 4.3.5. Bioinformatique

#### 4.3.5.1. Alignement

L'utilisation de la bioinformatique est devenu incontournable dans le diagnostic génétique de la DM1. Le logiciel Géniegen2, permet l'alignement et la comparaison des deux séquences, (allèle normal et allèleon fait un dotplot.

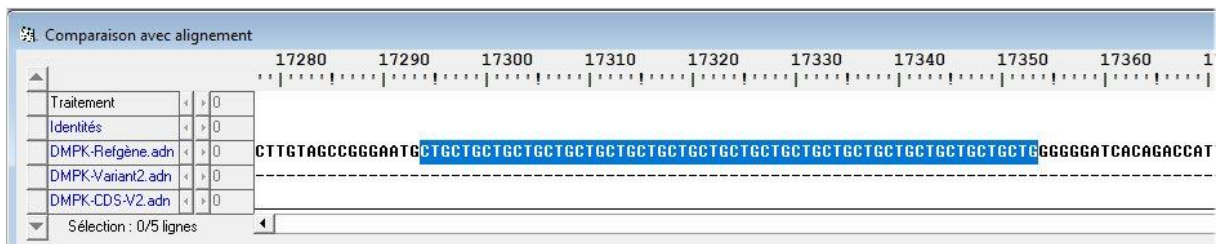


Figure 18 : Alignement montrant les répétitions de CTG dans le gène et le pré-messager

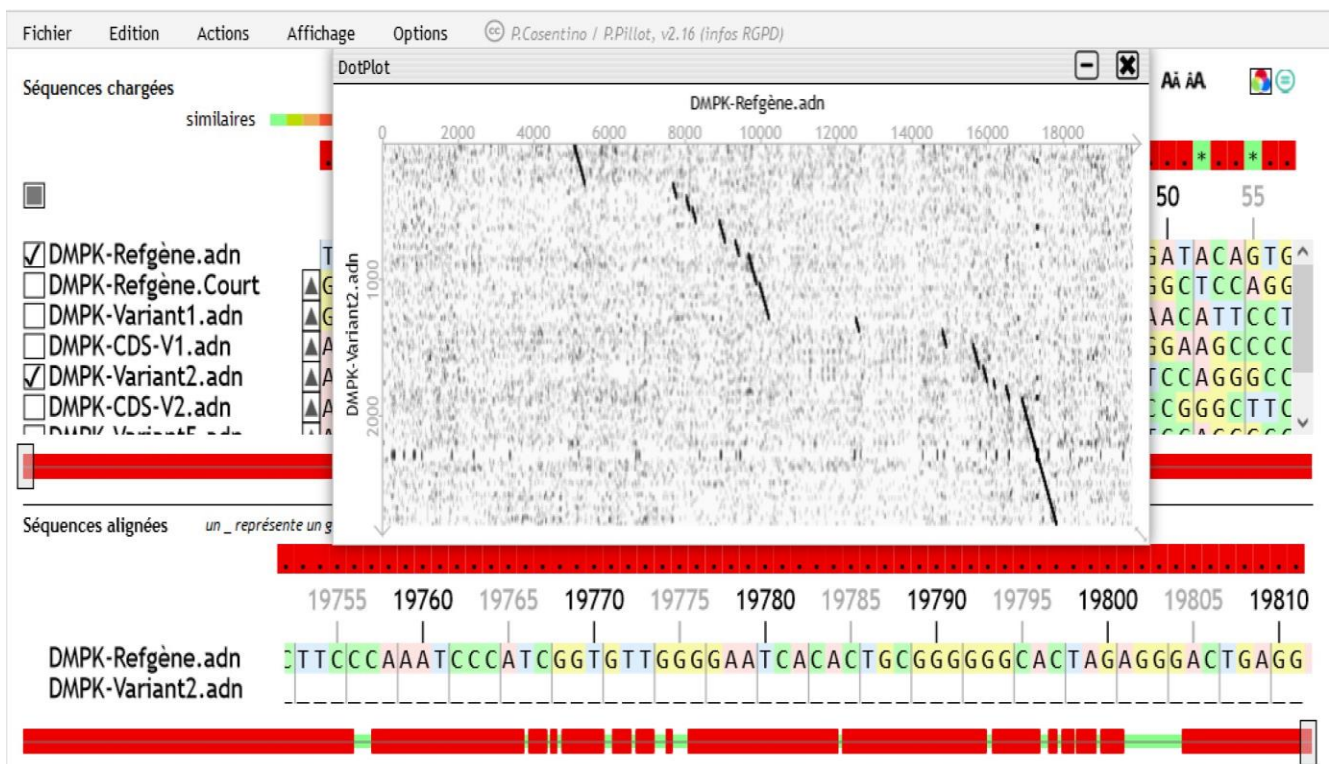


Figure 19 : Résultat du Dotplot du gène *DMPK* avec *DMPK-variant2*.

### Chapitre III : Etude d'une famille

#### I.L'arbre généalogique

Notre travail a porté sur l'étude d'un cas index issu d'une famille comportant des individus présentant les symptômes d'une dystrophie myotonique présente au niveau de trois générations (Figure 20).

Les données disponibles concernent un homme de 57 ans (III-5) dont le dossier médical porte sur des bilans biochimiques, des ECG, Myogrammes, échographie et IRM. Le malade présente une cardiopathie hypertensive avec une atteinte pulmonaire. Plusieurs membres de cette famille (II-2, II-5, III-5, III-6 ; décédés et II-3, II-4, II-11, II-14, toujours vivants) présentent un tableau clinique évoquant à priori la maladie de Steinert avec aggravation clinique par anticipation à travers trois générations.

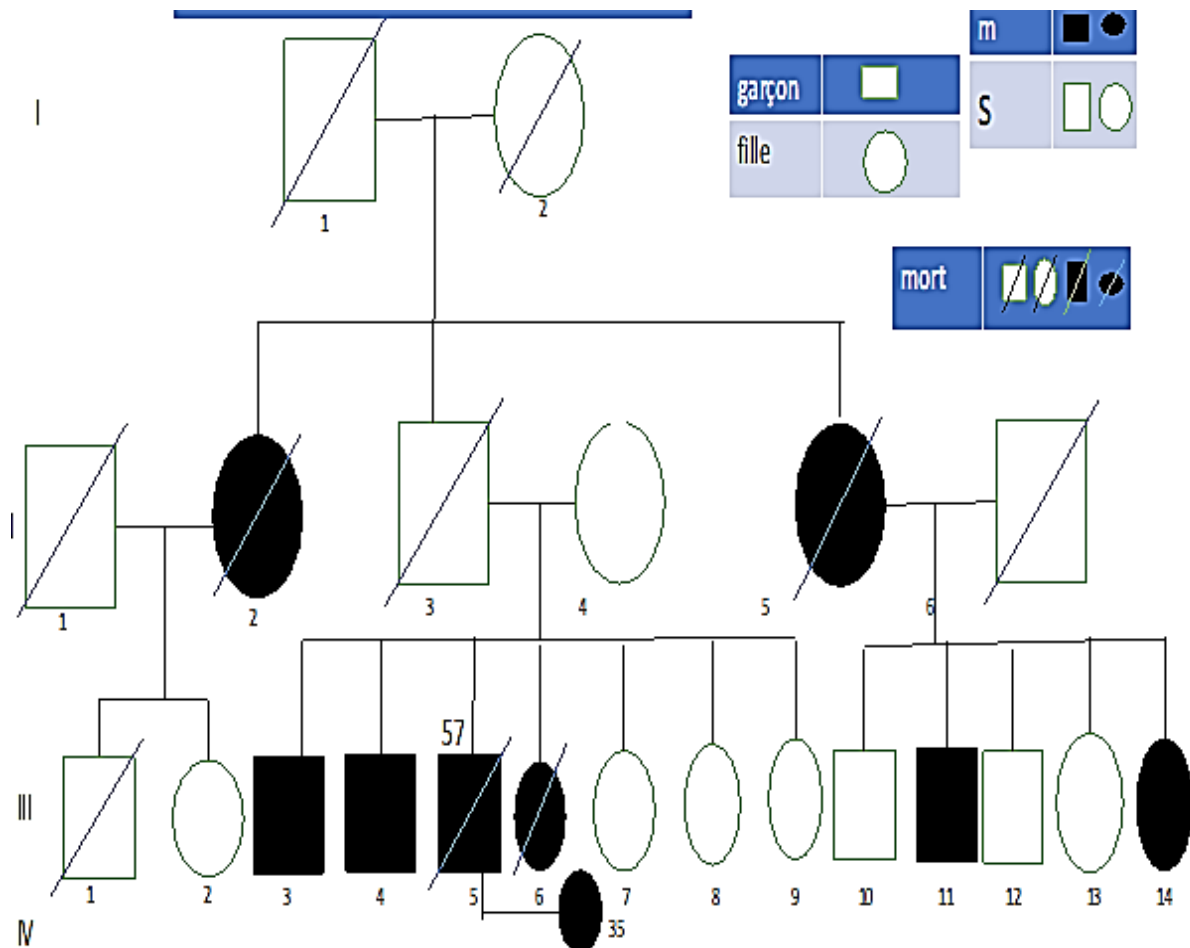


Figure 20 : Arbre généalogique de la famille d'étude

*m : malade ; s : sain*



## II. Aspects cliniques

### Cas index (III-5)

Le malade présente une asthénie prononcée ce qui a suggéré la réalisation, au préalable d'un électrocardiogramme (Figure 22).

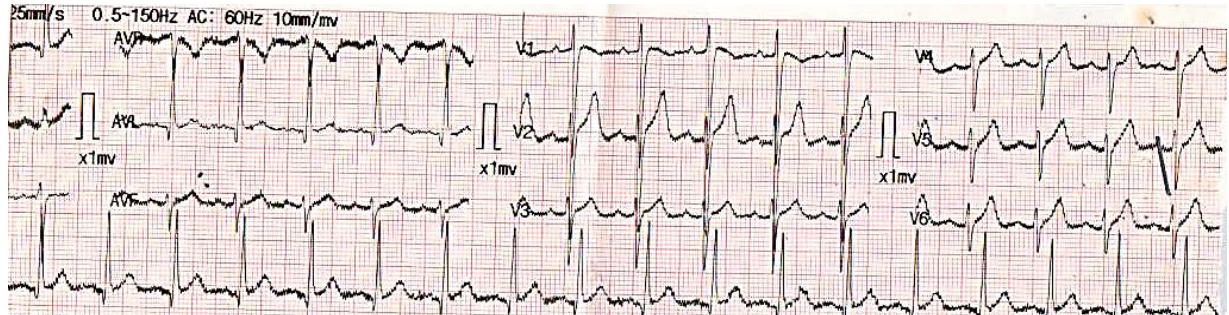


Figure 21 : Electrocardiogramme du patient

La DM1 est une maladie multisystémique, à évolution progressive dont l'allèle associé est hautement pléiotropique (**Harper, 1989**). La présence d'une myotonie, un retard de la relaxation musculaire suite à une contraction, est une des principales manifestations phénotypiques qui la caractérise. Une échographie cardiaque est réalisée pour bien définir la partie incriminée du cœur (Figure 23).

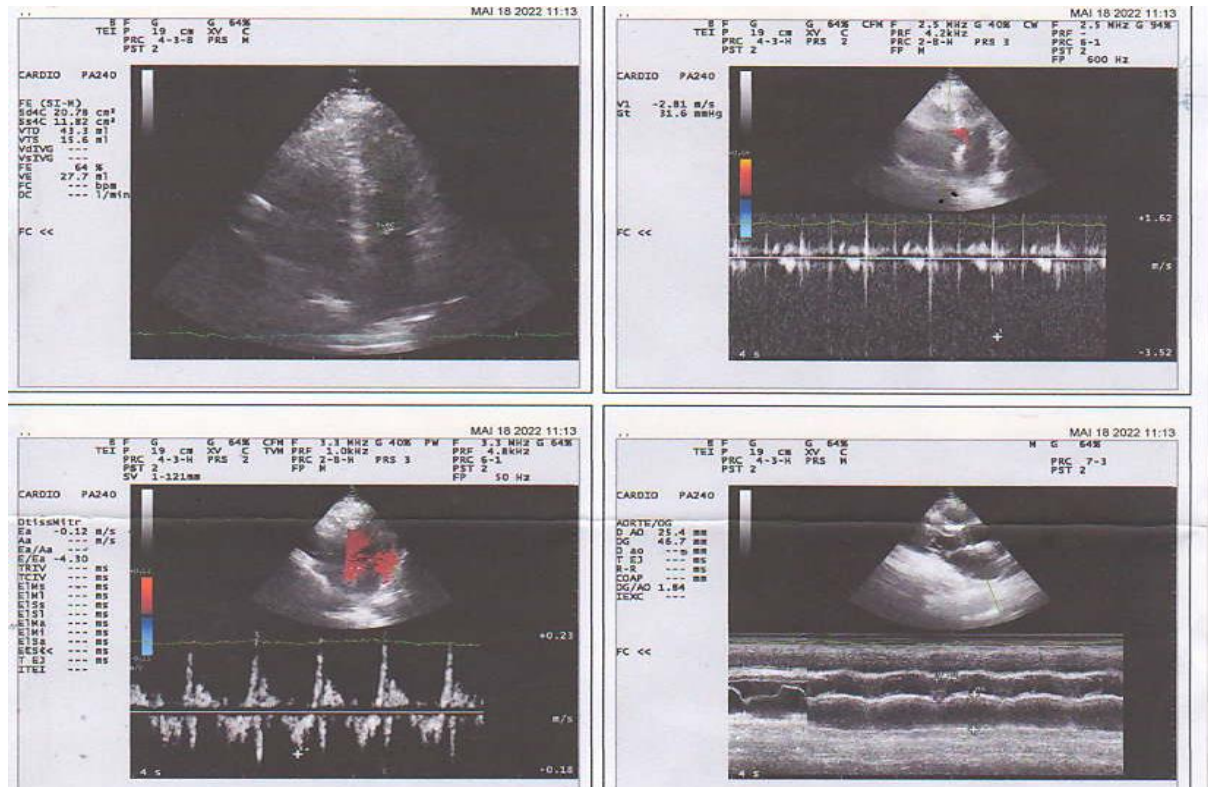


Figure 22 : Echographie cardiaque du malade

Toutefois, l'inventaire des signes cliniques qui lui sont associés est loin de s'y restreindre (voir tableau 1). A cet effet nous présentons ci-dessous les tests respiratoires (Figure 23).

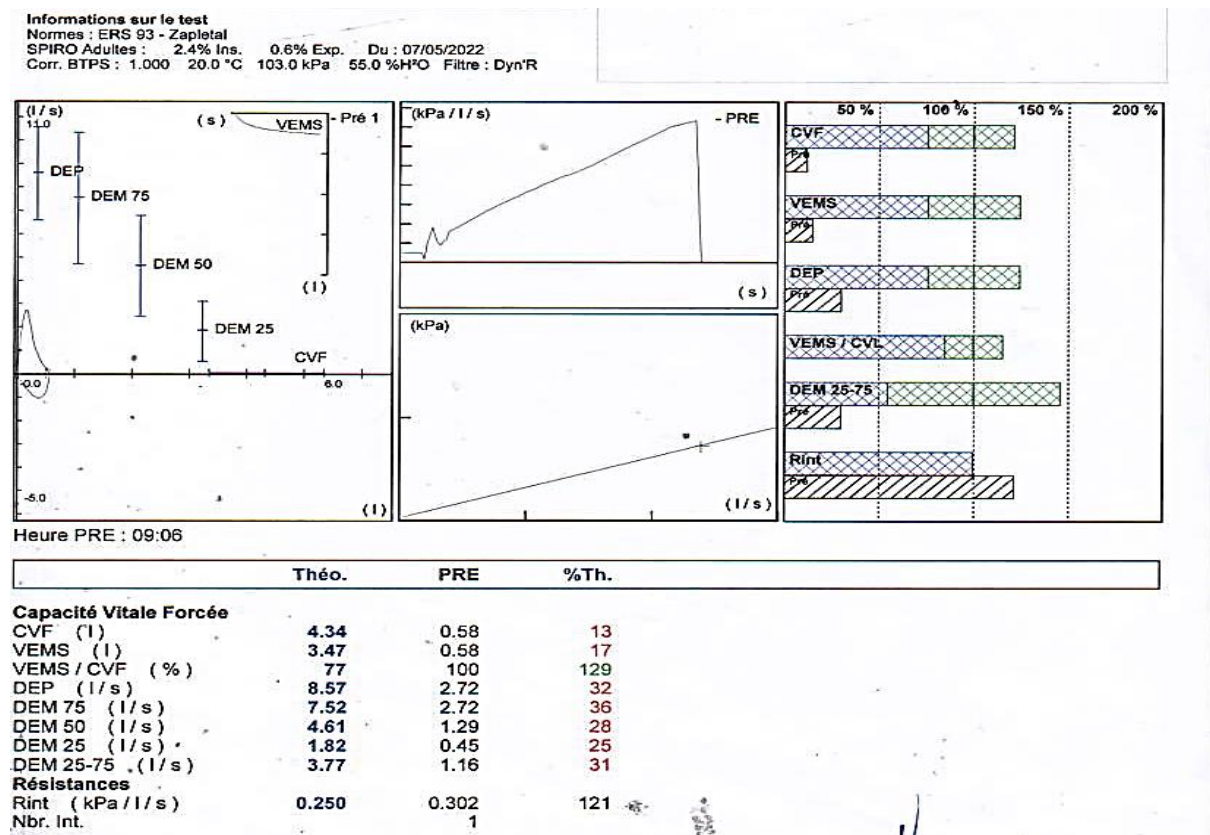


Figure 23 : Exploration fonctionnelle respiratoire.

Cette exploration a conclu à la présence d'une obstruction des bronches (atélectasie) avec trace d'emphysème.

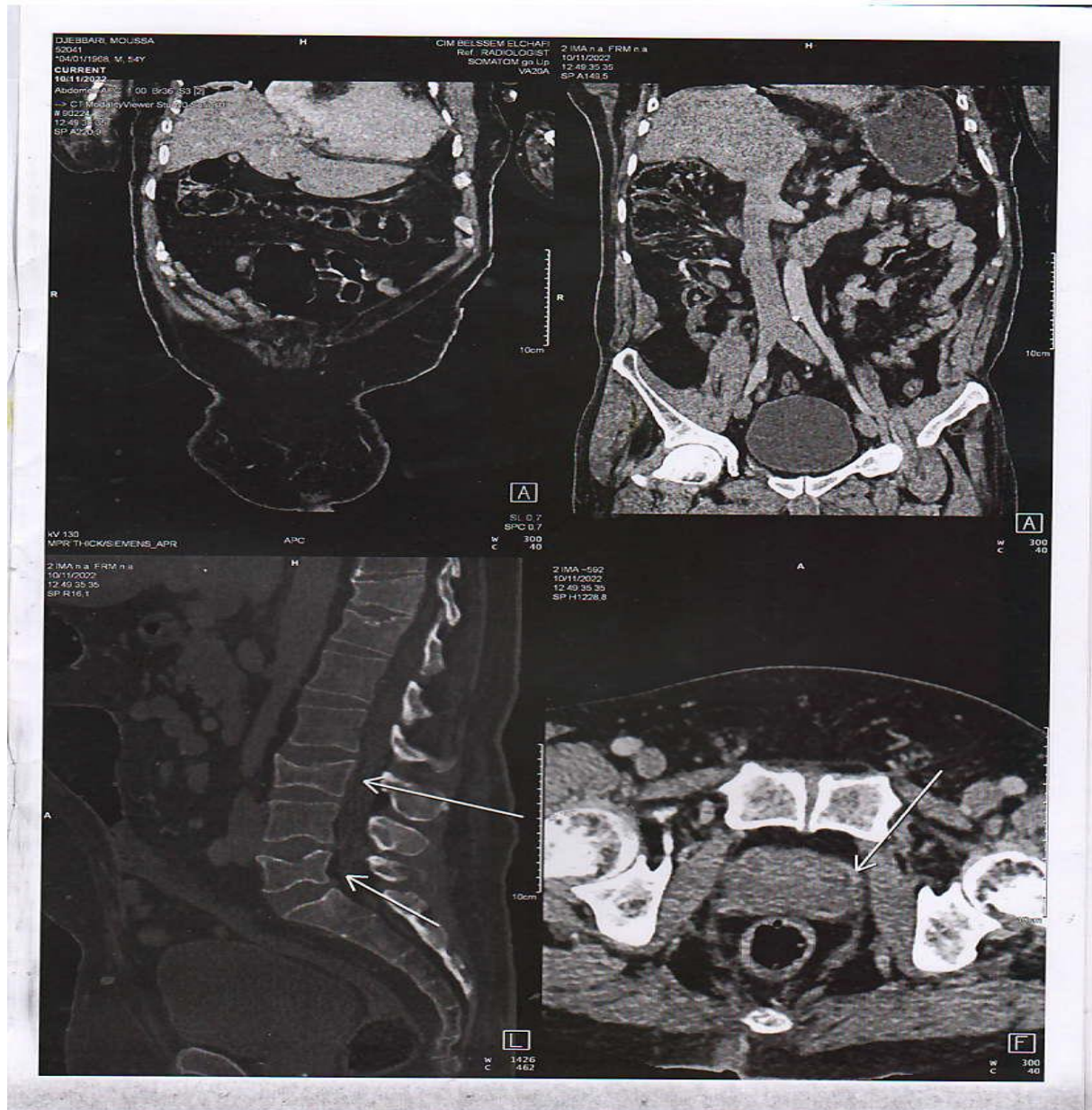
A ce tableau clinique non exhaustif, on peut citer l'exploration des voies urinaire qui a été réalisée (Figure 24).



Figure 24 : Echographie de l'appareil Urinaire



L'échographie des voies urinaire a conclu à une hypertrophie de la prostate (Prostatite). La dystrophie myotonique de Steinert est une maladie très handicapante. Une autre panoplie d'exploration par imagerie de différents types est effectuée, radiographies, IRM...etc (Figure 25).



**Figure 25 : Diagnostic d'un tassement des vertèbres lombaires**

Il est évident que les structures hospitalières algériennes ne sont pas en adéquation avec le diagnostic de ce genre de maladies. Plusieurs travaux stipulent que même la biopsie a été dans un premier temps envisagé par des protocoles dans des structures occidentales, puis elle a été déconseillée par économie de temps et d'argent.

### III. Etude Génétique

D'après l'analyse de l'arbre le mode de transmission génétique de cette maladie est de type autosomique dominante ; la maladie est présente au niveau de deux générations successives au moins et touche les deux sexes. L'hypothèse que la maladie de cette famille soit maternelle n'est pas exclue. Mais devant le peu d'information disponibles il nous est impossible de confirmer le mode de transmission.

Néanmoins, selon le tableau clinique établi par les médecins traitants, l'hypothèse la plus probable est que cette famille est atteinte de la maladie de Steinert (ou Dystrophie Myotonique de type 1).

Nous soulignons le manque d'informations permettant d'analyser le phénomène d'anticipation observé dans cette maladie.

D'ailleurs, l'arbre présente des cas à analyser de plus près, les grands parents (**I-1** et **I-2**) n'étaient, apparemment pas atteints de la forme grave de cette maladie. L'individu (I-1) est décédé au champ d'honneur (Martyr) durant la révolution algérienne à l'âge de 48 ans. Aucune information sur son état de santé n'a été transmise. La grande mère (I-1) a vécu ses soixante-dix ans et on signale qu'elle a visité le médecin pour des problèmes d'hypertension et de diabète dont le type n'est pas déterminé, aussi. A ce propos plusieurs publications associent un diabète à la dystrophie myotonique de Steinert. Le diabète sucré touche 6 % des patients atteints de la maladie de Steinert. Sa pathogénie incrimine une insulino-résistance par un mécanisme pré-récepteur, qui pourrait être due au déficit de la protéine kinase musculaire (**Zantour et al, 2010**). Une surproduction d'insuline est associée due à l'insuline résistance, secondaire à un épissage anormal de l'ARNm du récepteur de l'insuline donnant un isoforme plus insensible à l'insuline (**Barbosa et al, 1974 ; Savkur et al, 2001**).

**Le couple (I-1 x I-2)** a eu trois enfants dont les deux filles ont contracté la maladie (**II-2** et **II-5**). Toutes les deux décédées à l'âge de 42 et 50 ans respectivement. La femme II-2 a eu deux enfants, une fille et un garçon qui décède à l'âge de 52 ans d'une mort qualifiée par ses proches de « normale ».

**L'union (II-3xII-4), un** mariage consanguin, a eu 7 enfants, 4 filles et 3 garçons dont le cas index (III-5). Le sujet II-3 décède à l'âge de 50 ans d'une mort qualifiée par ses proches de normale, aussi. Quant à la femme **II-4** âgée de 89 ans présente presque le même tableau clinique que la grande mère **I-2** (Hypertension, diabète, associés à des problèmes respiratoires).

D'après les informations dont on dispose les individus (**II-3xII-4**) ne présentaient pas les symptômes de la maladie. En effet, malgré que dans la DM1 la pénétrance soit complète (près de 100 % à l'âge de 50 ans) lorsque toutes les manifestations de la maladie, même celles



qui sont subtiles, sont recherchées. Cependant, les cas bénins (par exemple, les personnes souffrant uniquement de cataractes) peuvent passer inaperçus (**Moxley and Meola, 2008 ; Bird, 2024**). Le mosaïcisme somatique et l'instabilité intergénérationnelle sont biaisés en faveur de l'expansion de la DM1, bien que la contraction puisse rarement se produire (**Monckton et al, 1995**).

On estime qu'une diminution de la taille des répétitions CTG lors de la transmission des parents à l'enfant est d'environ 6,4 %, le plus souvent lors des transmissions paternelles (**Ashizawa et al, 1994**).

La femme (**IV-1**) âgée de 35 ans pourrait être l'exemple parfait d'un cas d'anticipation observé dans la DM1. Les enfants de parents DM1 héritent généralement des répétition (CTG) de longueurs considérablement plus grandes que ceux présents chez les parents. Le phénomène connu sous le nom d'«anticipation », où la gravité de la maladie augmente et l'âge d'apparition diminue durant les générations successives. Le plus souvent, un enfant atteint de DM1 sévère et précoce (c'est-à-dire DM1 congénitale) a hérité de l'allèle *DMPK* élargi de la mère (**Martorell et al, 2007**). Bien que l'anticipation se produise généralement lors de la transmission maternelle de la maladie, l'anticipation avec la transmission paternelle est possible (**Moxley&Meola, 2008**).

## **Conclusion**

Le mode de transmission de la Dystrophie Myotonique de Steinert est autosomique dominant. Le conseil génétique devrait être proposé aux familles affectées. Alors que le risque de transmission de la maladie d'un parent atteint à sa descendance est de 0.5, ce qui est très grand. Quant à la pénétrance de la maladie, elle est variable.

Dans le cas de la présente étude nous insistons sur l'obligation de l'instauration du conseil génétique. Le conseil génétique doit fournir aux individus une information médicale précise et un soutien psychologique. L'importance des principes d'autonomie et de confidentialité, dogmes du conseil génétique.

Dans certains pays, une grande partie du conseil génétique est assurée par des conseillers en génétique non médecins ayant une formation post graduée spécifique. Le conseil génétique joue un rôle grandissant dans différents domaines de la médecine. En particulier, il est indispensable dans le contexte des maladies génétiques en prénatal où les couples reçoivent des informations complexes et doivent bénéficier d'un soutien pour prendre une décision importante pour l'avenir de leur famille.

## Références bibliographiques

**Ashizawa, T., M. Anvret, et al. (1994).** "Characteristics of intergenerational contractions of the CTG repeat in myotonic dystrophy." *Am J Hum Genet* 54(3): 414-423.

**Aslanidis, C., G. Jansen, et al. (1992).** "Cloning of the essential myotonic dystrophy region and mapping of the putative defect." *Nature* 355(6360): 548-551.

**Axford, M. M., A. Lopez-Castel, et al. (2011).** "Replacement of the myotonic dystrophy type 1 CTG repeat with 'non-CTG repeat' insertions in specific tissues." *J Med Genet* 48(7): 438-443.

**Batten, F. E. and H. P. Gibb (1909).** "Two Cases of Myotonia Atrophica, showing a peculiar Distribution of Muscular Atrophy." *Proc R Soc Med* 2(Neurol Sect): 32-33.

**Bird TD (2024).** MyotonicDystrophy Type 1. 1999 Sep 17 [Updated 2024 Mar 21]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA):University of Washington, Seattle; 1993-2024.

**Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, et al. (1992).** 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*. ; 68(4),799-808.

**Brook, J. D., M. E. McCurrach, et al. (1992).** "Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein Buxton, J., P. Shelbourne, et al. (1992). "Detection of an unstable fragment of DNA specific to individuals with myotonic dystrophy." *Nature* 355(6360): 547-548. kinase family member." *Cell* 69(2): 385.

**Brunner, H. G., H. T. Bruggenwirth, et al. (1993).** "Influence of sex of the transmitting parent as well as of parental allele size on the CTG expansion in myotonic dystrophy (DM)." *Am J Hum Genet* 53(5): 1016-1023.

**Burakgazi AZ (2019).** Electrodiagnostic findings in myotonic dystrophy: A study on 12 patients. *Neurol Int.* 29 nov2019;11(4):8205.

**Claassen, D. A. and R. S. Lahue (2007).** "Expansions of CAG/CTG repeats in immortalized human astrocytes." *Hum Mol Genet* 16(24): 3088-3096.

**Cleary, J. D., K. Nichol, et al. (2002).** "Evidence of cis-acting factors in replication-mediated trinucleotide repeat instability in primate cells." *Nat Genet* 31(1): 37-46.

**Cleary, J. D., S. Tome, et al. (2010).** "Tissue- and age-specific DNA replication patterns at the CTG/CAG-expanded human myotonic dystrophy type 1 locus." *Nat Struct Mol Biol* 17(9): 1079-1087.

**Cobo, A. M., M. Baiget, et al. (1993).** "Sex-related difference in intergenerational expansion of myotonic dystrophy gene." *Lancet* 341(8853): 1159-1160.

**Di Costanzo, A., M. de Cristofaro, et al. (2009).** "Paternally inherited case of congenital DM1: brain MRI and review of literature." *Brain Dev* 31(1): 79-82

**Farrell, B. T. and R. S. Lahue (2006).** "CAG\*CTG repeat instability in cultured human astrocytes." *Nucleic Acids Res* 34(16): 4495-4505.

**Filippova, G. N., C. P. Thienes, et al. (2001).** "CTCF-binding sites flank CTG/CAG repeats and form a methylation-sensitive insulator at the DM1 locus." *Nat Genet* 28(4): 335-343.

**Foiry, L., L. Dong, et al. (2006).** "Msh3 is a limiting factor in the formation of intergenerational CTG expansions in DM1 transgenic mice." *Hum Genet* 119(5): 520- 526.

**Fu, Y. H., A. Pizzuti, et al. (1992).** "An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy." *Science* 255(5049): 1256-1258

**Furukawa, N., P. Ongusaha, et al. (2005).** "Role of Rho-kinase in regulation of insulin action and glucose homeostasis." *Cell Metab* 2(2): 119-129.

**Gennarelli, M., Novelli, G., Andreasi Bassi, F., Martorell, L., Cornet, M., Menegazzo, E., et al. (1996).** Prediction of myotonic dystrophy clinical severity based on the number of intragenic [CTG]<sub>n</sub> trinucleotide repeats. *American Journal of Medical Genetics*, 65(4), 342-347.

**Gonitel, R., H. Moffitt, et al. (2008).** "DNA instability in postmitotic neurons." *Proc Natl Acad Sci U S A* 105(9): 3467-3472.

**Gorbunova, V., A. Seluanov, et al. (2004).** "Genome-wide demethylation destabilizes CTG.CAG trinucleotide repeats in mammalian cells." *Hum Mol Genet* 13(23): 2979- 2989.

**Gutiérrez Gutiérrez G, Díaz-Manera J, Almendrote M, Azriel S, EulalioBárcena J, CabezudoGarcía P, et al (2019).** Clinical guide for the diagnosis and follow-up of myotonic dystrophy type 1, MD1 or Steinert's disease. *Med Clin (Barc)*. juill 2019;153(2):82.e1-82.e17.

**Harley, H. G., J. D. Brook, et al. (1992).** "Expansion of an unstable DNA region and phenotypic variation in myotonic dystrophy." *Nature* 355(6360): 545-546.

**Harmon, E. B., M. L. Harmon, et al. (2008).** "Myotonic dystrophy protein kinase is expressed in embryonic myocytes and is required for myotube formation." *Dev Dyn* 237(9): 2353-2366

**Harper PS (2004).** Myotonic dystrophy: a multisystemic disorder. In: *Myotonic Dystrophy: Present Management, Future Therapy*. Oxford University Press; 2004. p. 3-13.

**Harper, P. (2001).** Myotonic dystrophy (3e éd.). London : WB SaundersFu, Y. H., Pizzuti, A., Fenwick, R. G., Jr., King, J., Rajnarayan, S., Dunne, P. W., et al. (1992). An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy. *Science*, 255(5049), 1256-1258.

**Hedberg B, Anvret M, Ansved T (1999).** CTG-repeat length in distal and proximal leg muscles of symptomatic and non-symptomatic patients with myotonic dystrophy: relation to muscle strength and degree of histopathological abnormalities. *Eur J Neurol*. mai 1999;6(3):341-6.

**International MyotonicDystrophy Consortium (2000).** New nomenclature and DNA testing guidelines for myotonic dystrophy type 1 (DM1). *Neurology*, 54(6), 1218-1221.

**Jaeger C (1993).** Dystrophie myotonique de Steinert. Myoline. AFM; 1993.

**Jaeger, C., and Riviere, H. (1993).** "Dystrophie myotonique de Steinert." Monographie Myoline.(Turner and Hilton-Jones 2010) et [http://www.duke.edu/~ema5/Golian/Slides/8/musculoskeletal5\\_files/Ms291.jpg](http://www.duke.edu/~ema5/Golian/Slides/8/musculoskeletal5_files/Ms291.jpg) et <http://neuromuscular.wustl.edu/pics/people/patients/myodyssm.jpg>.

**Kaliman, P. and E. Llagostera (2008).** "Myotonic dystrophy protein kinase (DMPK) and its role in the pathogenesis of myotonic dystrophy 1." *Cell Signal* 20(11): 1935-1941.

**Kaliman, P., D. Catalucci, et al. (2005).** "Myotonic dystrophy protein kinase phosphorylates phospholamban and regulates calcium uptake in cardiomyocyte sarcoplasmic reticulum." *J Biol Chem* 280(9): 8016-8021.

**Leeflang, E. P. and N. Arnheim (1995).** "A novel repeat structure at the myotonic dystrophy locus in a 37 repeat allele with unexpectedly high stability." *Hum Mol Genet* 4(1): 135-136

**Libby, R. T., D. G. Monckton, et al. (2003).** "Genomic context drives SCA7 CAG repeat instability, while expressed SCA7 cDNAs are intergenerationally and somatically stable in transgenic mice." *Hum Mol Genet* 12(1): 41-50.

**Llagostera, E., D. Catalucci, et al. (2007).** "Role of myotonic dystrophy protein kinase (DMPK) in glucose homeostasis and muscle insulin action." *PLoS One* 2(11): e1134

**Lopez Castel, A., J. D. Cleary, et al. (2010).** "Repeat instability as the basis for human diseases and as a potential target for therapy." *Nat Rev Mol Cell Biol* 11(3): 165-170.

**Lopez Castel, A., M. Nakamori, et al. (2011).** "Expanded CTG repeat demarcates a boundary for abnormal CpG methylation in myotonic dystrophy patient tissues." *Hum Mol Genet* 20(1): 1-15.

**Lopez de Munain, A., A. M. Cobo, et al. (1994).** "CTG trinucleotide repeat variability in identical twins with myotonic dystrophy." *Ann Neurol* 35(3): 374-375.

**Machuca-Tzili, L., D. Brook, et al. (2005).** "Clinical and molecular aspects of the myotonic dystrophies: a review." *Muscle Nerve* 32(1): 1-18.

**Mahadevan, M., C. Tsilfidis, et al. (1992).** "Myotonic dystrophy mutation: an unstable CTG repeat in the 3' untranslated region of the gene." *Science* 255(5049): 1253-1255

**Manley, K., T. L. Shirley, et al. (1999).** "Msh2 deficiency prevents in vivo somatic instability of the CAG repeat in Huntington disease transgenic mice." *Nat Genet* 23(4): 471-473.

**Martorell L, Cobo AM, Baiget M, Naudó M, Poza JJ, Parra J (2007).** Prenatal diagnosis in myotonic dystrophy type 1. Thirteen years of experience: implications for reproductive counselling in DM1 families. *Prenat Diagn*..27:68–72. PubMed PMID: 17154336.

**Martorell, L., D. G. Monckton, et al. (1998).** "Progression of somatic CTG repeat length heterogeneity in the blood cells of myotonic dystrophy patients." *Hum Mol Genet* 7(2): 307-312.

**Martorell, L., K. Johnson, et al. (1997).** "Somatic instability of the myotonic dystrophy (CTG)<sub>n</sub> repeat during human fetal development." *Hum Mol Genet* 6(6): 877-880

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

**Moxley RT, Meola G (2008).** The myotonic dystrophies. In: *The Molecular and Genetic Basis of Neurologic and Psychiatric Disease*. Rosenberg RN, DiMauro S, Paulson HL, Ptacek L, Nestler EJ, eds. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2008:532-41.

**Moxley RT, Meola G (2008).** The myotonic dystrophies. In: *The Molecular and Genetic Basis of Neurologic and Psychiatric Disease*. Rosenberg RN, DiMauro S, Paulson HL, Ptacek L, Nestler EJ, eds. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 532-41.

**Musova, Z., R. Mazanec, et al. (2009).** "Highly unstable sequence interruptions of the CTG repeat in the myotonic dystrophy gene." *Am J Med Genet A* 149A(7): 1365-1374

**Ranum, L. P. and T. A. Cooper (2006).** "RNA-mediated neuromuscular disorders." *Annu Rev Neurosci* 29: 259-277.

**Ridley, A. J. (2001).** "Rho proteins: linking signaling with membrane trafficking." *Traffic* 2(5): 303-310.

**Sarkar, P. S., J. Han, et al. (2004).** "In situ hybridization analysis of Dmpk mRNA in adult mouse tissues." *Neuromuscul Disord* 14(8-9): 497-506.

**Savouret, C., C. Garcia-Cordier, et al. (2004).** "MSH2-dependent germinal CTG repeat expansions are produced continuously in spermatogonia from DM1 transgenic mice." *Mol Cell Biol* 24(2): 629-637.

**Savouret, C., E. Brisson, et al. (2003).** "CTG repeat instability and size variation timing in DNA repair-deficient mice." *EMBO J* 22(9): 2264-2273

**Seznec, H., O. Agbulut, et al. (2001).** "Mice transgenic for the human myotonic dystrophy region with expanded CTG repeats display muscular and brain abnormalities." *Hum Mol Genet* 10(23): 2717-2726.

**Spits, C., S. Seneca, et al. (2010).** "Methylation of the CpG sites in the myotonic dystrophy locus does not correlate with CTG expansion size or with the congenital form of the disease." *J Med Genet* 47(10): 700-703.

**Steinbach, P., D. Glaser, et al. (1998).** "The DMPK gene of severely affected myotonic dystrophy patients is hypermethylated proximal to the largely expanded CTG repeat." *Am J Hum Genet* 62(2): 278-285.

**Steinberg, H. and A. Wagner (2008).** "[Hans Steinert: 100 years of myotonic dystrophy]." *Nervenarzt* 79(8): 961-962, 965-970.

**Syndrome myogène (myopathique) (2021).** [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2021.

**Tome, S., I. Holt, et al. (2009).** "MSH2 ATPase domain mutation affects CTG\*CAG repeat instability in transgenic mice." *PLoS Genet* 5(5): e1000482

**Turner, C. and D. Hilton-Jones (2010).** "The myotonic dystrophies: diagnosis and management." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81(4): 358-367.

**Van den Broek, W. J., M. R. Nelen, et al. (2002).** "Somatic expansion behaviour of the (CTG)<sub>n</sub> repeat in myotonic dystrophy knock-in mice is differentially affected by Msh3 and Msh6 mismatch-repair proteins." *Hum Mol Genet* 11(2): 191-198.

**Wang, G. and K. M. Vasquez (2009).** "Models for chromosomal replication-independent nonB DNA str

**Wang, G. and K. M. Vasquez (2009).** "Models for chromosomal replication-independent nonB DNA structure-i

**Wohrle, D., I. Kennerknecht, et al. (1995).** "Heterogeneity of DM kinase repeat expansion in different fetal tissues and further expansion during cell proliferation in vitro: evidence for a casual involvement of methyl-directed DNA mismatch repair in triplet repeat stability." *Hum Mol Genet* 4(7): 1147-1153.

**Yang, Z., R. Lau, et al. (2003).** "Replication inhibitors modulate instability of an expanded trinucleotide repeat at the myotonic dystrophy type 1 disease locus in human cells." *Am J Hum Genet* 73(5): 1092-1105.

**Zeesman, S., N. Carson, et al. (2002).** "Paternal transmission of the congenital form of myotonic dystrophy type 1: a new case and review of the literature." *Am J Med Genet* 107(3): 222-226.





## Résumé

Les dystrophies musculaires constituent un groupe de troubles musculaires héréditaires où un ou plusieurs gènes intervenant dans la structure et la fonction musculaires normales font défaut, ce qui entraîne une faiblesse musculaire plus ou moins grave.

Le présent mémoire a essayé de contribuer à une étude génétique en utilisant une famille présentant la Dystrophie Myotonic de Steinert (DM1). Cette affection génétique grave est due à une mutation dominante autosomique touchant le gène *DMPK*.

Mots clés : Dystrophie Myotonic de Duchene, DM1, Autosomique dominant, *DMPK*,

## Abstract

The muscle dystrophies are a group of hereditary muscle disorders in which one or more genes involved in normal muscle structure and function are lacking, resulting in muscle weakness of varying severity.

This thesis attempted to contribute to a genetic study using a family with Steinert's Myotonic Dystrophy (DM1). This serious genetic disorder is due to an autosomal dominant mutation affecting the *DMPK* gene.

Key words: Duchene Myotonic Dystrophy, DM1, Autosomal dominant, *DMPK*,

## خلاصة

الضمور العضلي هو مجموعة من الاضطرابات العضلية الوراثية التي يكون فيها واحد أو أكثر من الجينات المشاركة في البنية والوظيفة الطبيعية للعضلات مفقودة، مما يؤدي إلى ضعف العضلات بدرجات متفاوتة الشدة

حاولت هذه الأطروحة المساهمة في دراسة جينية باستخدام عائلة مصابة بحثل شتاينرت العضلي (ضمور العضلات العضلي). ويرجع هذا الاضطراب الوراثي الخطير إلى طفرة وراثية جسدية سائدة تؤثر على *DMPK*.. جين

الكلمات المفتاحية: ضمور دوشين العضلي العضلي، ، الصبغي الجسدي السائد، ضمور .

*DMPK*, العضلات العضلي من النوع 1

