

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À CHICOUTIMI

MÉMOIRE PRÉSENTÉ À
L'UNIVERSITÉ LAVAL
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DE LA MAÎTRISE EN MÉDECINE EXPÉRIMENTALE
OFFERTE À
L'UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À CHICOUTIMI
EN VERTU D'UN PROTOCOLE D'ENTENTE
AVEC L'UNIVERSITÉ LAVAL

par
Diane Brisson

**Évaluation de la variabilité génotypique et phénotypique, intra-
fratrie, dans la dystrophie myotonique de Steinert**

OCTOBRE 1999

© Diane Brisson, 1999



Mise en garde/Advice

Afin de rendre accessible au plus grand nombre le résultat des travaux de recherche menés par ses étudiants gradués et dans l'esprit des règles qui régissent le dépôt et la diffusion des mémoires et thèses produits dans cette Institution, **l'Université du Québec à Chicoutimi (UQAC)** est fière de rendre accessible une version complète et gratuite de cette œuvre.

Motivated by a desire to make the results of its graduate students' research accessible to all, and in accordance with the rules governing the acceptance and diffusion of dissertations and theses in this Institution, the **Université du Québec à Chicoutimi (UQAC)** is proud to make a complete version of this work available at no cost to the reader.

L'auteur conserve néanmoins la propriété du droit d'auteur qui protège ce mémoire ou cette thèse. Ni le mémoire ou la thèse ni des extraits substantiels de ceux-ci ne peuvent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

The author retains ownership of the copyright of this dissertation or thesis. Neither the dissertation or thesis, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

RÉSUMÉ

La dystrophie myotonique (DM) est caractérisée par la grande variabilité de son expression clinique et génétique. Le but de l'étude est d'évaluer dans quelle mesure le degré d'atteinte peut être prédit à l'aide des formes de DM présentes dans une fratrie. La détermination de la force du lien génotype-phénotype, pour 134 patients du Saguenay-Lac-Saint-Jean (SLSJ), indique que le génotype n'est pas suffisant pour prédire la sévérité de l'atteinte, particulièrement lors d'une transmission paternelle. L'évaluation de la variabilité génotypique (n=86 paires de germains) et phénotypique (n=89 paires de germains) révèle peu de variations significatives dans les fratries. Toutefois, compte tenu de la présence d'écarts importants, il serait imprudent que le pronostic soit établi uniquement à l'aide de cet outil. Le rang de naissance, l'intervalle intergénéral, le nombre de CTG du plus vieux germain, et l'âge du parent porteur à la naissance de l'enfant peuvent difficilement expliquer ces écarts.

Marc Tremblay

Diane Bussan

AVANT-PROPOS

Plusieurs personnes m'ont été d'une grande aide dans la réalisation de ce travail. Je remercie d'abord mes directeurs de recherche, Marc Tremblay et le Dr. Jean Mathieu, pour m'avoir accordé leur confiance et pour les nombreux conseils dont ils m'ont fait profiter.

Merci au personnel du projet Balsac et de la Clinique des Maladies Neuromusculaires du Complexe Hospitalier de la Sagamie, particulièrement madame Claude Prévost.

Je remercie le Programme d'Aide institutionnel à la Recherche (PAIR), la Fondation Asselin ainsi que l'Institut interuniversitaire de recherches sur les populations (IREP) pour leur support financier.

Finalement je remercie ma famille et mes amis. Leur support moral et leurs nombreux encouragements m'ont été d'une très grande aide.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	i
AVANT-PROPOS	ii
TABLE DES MATIÈRES	iii
LISTE DES GRAPHIQUES	vi
LISTE DES TABLEAUX	viii
INTRODUCTION	1
1. ÉTAT DES RECHERCHES	4
1.1 Définition et caractéristiques de la dystrophie myotonique	4
1.1.1 Caractéristiques générales	4
1.1.2 Caractéristiques cliniques	5
1.1.3 Méthodes de classification phénotypique	7
1.1.4 Caractéristiques moléculaires	10
1.1.5 Méthodes de prévention et traitement	12
1.1.6 Projection à long terme	13
1.2 La dystrophie myotonique au Saguenay-Lac-Saint-Jean	14
1.2.1 Prévalence	14
1.2.2 Origine de la mutation	14
1.2.3 Projection à long terme	14
2. DONNÉES ET MÉTHODOLOGIE	16
2.1 La population du Saguenay-Lac-Saint-Jean	16

2.2	Description du corpus de données	17
2.2.1	Provenance et nature des données	17
2.2.2	Qualité des données	19
2.2.3	Critères d'inclusion et d'exclusion utilisés	21
2.2.4	Description de l'échantillon	21
2.3	Méthodologie	24
2.3.1	Méthodes d'appariement intra-fratrie des individus atteints	24
2.3.2	Analyses statistiques	25
3.	RÉSULTATS	28
3.1	Distribution de la maladie et corrélation génotype-phénotype	28
3.1.1	Distribution chez les hommes et les femmes	28
3.1.2	Corrélation génotype-phénotype	31
3.2	Variabilité génotypique intra-fratrie	39
3.2.1	Caractérisation de la variabilité génotypique intra-fratrie	39
3.2.2	Évaluation des déterminants de la variabilité génotypique intra-fratrie	42
3.3	Variabilité phénotypique intra-fratrie	49
3.3.1	Caractérisation de la variabilité phénotypique intra-fratrie	49
3.3.2	Évaluation des déterminants de la variabilité phénotypique intra-fratrie	52

3.4	Synthèse des résultats	58
3.4.1	Corrélation génotype-phénotype	58
3.4.2	Variabilité génotypique intra-fratrie	59
3.4.3	Variabilité phénotypique intra-fratrie	60
	CONCLUSION	61
	LEXIQUE	64
	BIBLIOGRAPHIE	68

LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique 2.1:	Distribution des 197 individus atteints retenus pour l'étude selon la disponibilité des informations génotypiques et phénotypiques.	23
Graphique 3.1:	Distribution (%) des différents types de dystrophie myotonique selon le nombre de répétitions CTG, pour les individus ayant reçu la séquence mutée de leur père (a), et pour les individus l'ayant reçue de leur mère (b).	33
Graphique 3.2:	Âge à l'apparition des premiers symptômes selon le nombre de répétitions CTG et l'origine parentale de la mutation.	38
Graphique 3.3:	Distribution (%) des écarts intra-fratries des classes de répétitions $(CTG)_n$ pour l'ensemble des fratries. (Les variations de classes ont été calculées par rapport à la taille de la séquence $(CTG)_n$ du plus vieux germain atteint présent dans la fratrie.)	40
Graphique 3.4:	Distribution (%) des écarts intra-fratries des classes de répétitions $(CTG)_n$ selon l'origine parentale de la mutation. (Les variations de classes ont été calculées par rapport à la taille de la séquence $(CTG)_n$ du plus vieux germain atteint présent dans la fratrie.)	41
Graphique 3.5:	Relation entre la différence du nombre de répétitions CTG entre deux germains atteints et l'âge du parent porteur à la naissance du plus âgé des deux, selon l'origine parentale de la mutation. (Les écarts entre les tailles de $(CTG)_n$ ont été calculés par rapport à la taille de la séquence $(CTG)_n$ du plus vieux germain.)	46
Graphique 3.6:	Relation entre la différence du nombre de répétitions CTG entre deux germains atteints et la taille de la séquence mutée du plus âgé des deux, selon l'origine parentale de la mutation. (Les écarts entre les tailles de $(CTG)_n$ ont été calculés par rapport à la taille de la séquence $(CTG)_n$ du plus vieux germain.)	48

- Graphique 3.7: Distribution (%) des écarts intra-fratries des classes Koch selon l'origine parentale de la mutation. (Les variations de classes ont été calculées par rapport à la classe Koch du plus vieux germain atteint présent dans la fratrie.) 51
- Graphique 3.8: Relation entre l'écart de l'âge à l'apparition des premiers symptômes et la différence de rang de naissance entre deux germains, lorsque le père transmet la mutation. (Les variations de l'âge ont été calculées par rapport à l'âge à l'apparition des premiers symptômes du plus vieux germain.) 54
- Graphique 3.9: Relation entre l'écart de l'âge à l'apparition des premiers symptômes entre deux germains et l'âge à l'apparition des symptômes du plus âgé des deux, selon l'origine parentale de la mutation. (Les variations de l'âge ont été calculées par rapport à l'âge à l'apparition des premiers symptômes du plus vieux germain.) 56
- Graphique 3.10: Relation entre la valeur absolue de l'écart de l'âge à l'apparition des premiers symptômes entre deux germains et l'âge à l'apparition des symptômes du plus âgé des deux, selon l'origine parentale de la mutation. 57

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1.1:	Manifestations cliniques les plus fréquentes associées à la dystrophie myotonique.	6
TABLEAU 1.2:	Types de dystrophie myotonique selon l'âge à l'apparition des premiers symptômes.	9
TABLEAU 1.3:	Échelle de classification du degré d'atteinte neuromusculaire (MDRS).	9
TABLEAU 1.4:	Principales causes de décès parmi les individus atteints de dystrophie myotonique.	13
TABLEAU 1.5:	Prévalences de la dystrophie myotonique.	15
TABLEAU 2.1:	Évaluation neurologique effectuée lors du dépistage et du suivi de patients atteints de dystrophie myotonique.	18
TABLEAU 2.2:	Distribution des 197 individus atteints selon les informations disponibles.	23
TABLEAU 2.3:	Nombre de paires de germains obtenues, par fratrie et au total, selon les informations génotypiques et phénotypiques disponibles.	25
TABLEAU 3.1:	Distribution des patients de l'échantillon selon le sexe et le type de dystrophie myotonique.	29
TABLEAU 3.2:	Distribution des patients de l'échantillon selon le sexe et le nombre de répétitions de la séquence CTG.	29
TABLEAU 3.3:	Distribution de l'ensemble des patients selon le sexe et le type de dystrophie myotonique.	30
TABLEAU 3.4:	Distribution de l'ensemble des patients selon le sexe et le nombre de répétitions de la séquence CTG.	30
TABLEAU 3.5:	Description des neuf cas de réduction du nombre de répétitions CTG dans les couples père-enfant.	32
TABLEAU 3.6:	Distribution des patients selon l'origine parentale de la mutation et le nombre de répétitions de la séquence CTG.	35

TABLEAU 3.7:	Distribution des patients selon l'origine parentale de la mutation et le type de dystrophie myotonique.	36
TABLEAU 3.8:	Distribution des écarts intra-fratries des classes de répétitions (CTG) _n selon l'origine parentale de la mutation.	40
TABLEAU 3.9:	Coefficients de corrélation entre les écarts intra-fratries des classes de répétitions (CTG) _n et différentes variables explicatives.	43
TABLEAU 3.10:	Écarts entre les rangs de naissance (individus atteints seulement) selon la présence de variation génotypique cliniquement significative.	44
TABLEAU 3.11:	Écarts entre les rangs de naissance selon la présence de variation génotypique cliniquement significative	44
TABLEAU 3.12:	Étendue de l'intervalle intergénéral selon la présence de variation génotypique cliniquement significative.	45
TABLEAU 3.13:	Variations intra-fratries de l'âge à l'apparition des premiers symptômes, selon l'origine parentale de la mutation.	50
TABLEAU 3.14	Variations intra-fratries du type de dystrophie myotonique, selon l'origine parentale de la mutation.	51
TABLEAU 3.15	Coefficients de corrélation entre les écarts intra-fratries de l'âge à l'apparition des premiers symptômes et différentes variables explicatives.	53

INTRODUCTION

La dystrophie myotonique de Steinert (DM) est une maladie neuromusculaire à évolution progressive, caractérisée par la très grande variabilité de son expression clinique et génétique. Le tableau clinique va de la forme légère où, pour beaucoup d'individus, la principale manifestation clinique est la présence de cataractes, à une atteinte sévère entraînant le décès précoce de l'enfant atteint (Harper, 1989). La séquence mutée, le trinuécléotide (CTG)_n transmis de façon instable, peut atteindre une taille allant de 50 à près de 3000 répétitions, surtout dans les formes les plus sévères (Harley et al., 1992; Buxton et al., 1992; Aslanidis et al., 1992; Brook et al., 1992).

La découverte du mécanisme moléculaire responsable de la maladie permet, depuis quelques années, d'identifier précisément les porteurs du gène muté (Harley et al., 1992; Buxton et al., 1992; Aslanidis et al., 1992; Brook et al., 1992). Toutefois, les tests de dépistage ne concernent que le génotype et non l'expression phénotypique. Ainsi, bien qu'il soit possible d'obtenir des diagnostics prénataux fiables, la très grande variabilité associée à la maladie fait qu'il est encore impossible de prédire avec précision la sévérité de l'atteinte d'un enfant porteur. Pour la majorité des futurs parents, un diagnostic prénatal dont le résultat est positif entraînera donc l'interruption volontaire de la grossesse.

Il a été démontré que, de façon générale, plus le nombre de répétitions augmente, plus les symptômes tendent à apparaître plus tôt. Toutefois, comme il existe un certain chevauchement entre les catégories cliniques et génétiques, la taille de la séquence n'est pas toujours suffisante pour prédire avec précision l'expression phénotypique. Dans certains cas, les formes de DM déjà présentes

intra-fratrie* peuvent aider, en partie, à prédire le degré d'atteinte des individus porteurs. Une bonne connaissance de la variabilité de l'expressivité de la maladie, dans la fratrie, pourrait ainsi permettre une certaine amélioration de la précision des diagnostics prénataux et présymptomatiques. Toutefois, jusqu'à maintenant, très peu d'études ont permis de caractériser cette variabilité.

Le principal objectif de ce projet est donc d'évaluer l'état de la variabilité génotypique et phénotypique à l'intérieur d'une fratrie. Par la suite, si une telle variabilité existe, il s'agira d'en identifier les principaux déterminants, tels que le rang de naissance des individus atteints, l'intervalle intergénéral entre eux, la taille de la séquence mutée et l'âge du parent porteur à la naissance du plus vieux germain atteint. Le potentiel de prédiction du degré d'atteinte à partir de la taille de la séquence (CTG)_n d'un individu sera aussi mesuré.

Le premier chapitre présente un résumé des principales caractéristiques de la DM dont la connaissance sera utile à la compréhension de l'étude. Les manifestations cliniques, le mécanisme moléculaire à l'origine de la maladie, sa prévalence, en général et au Saguenay-Lac-Saint-Jean, ainsi que la projection à long terme de son évolution y seront décrits.

La description des données et de la méthodologie utilisées fera l'objet du second chapitre. On y retrouvera la présentation des principales techniques de diagnostic clinique et moléculaire, les critères de sélection des fratries, une description de l'échantillon obtenu, ainsi qu'un résumé des méthodes d'appariement et d'analyses statistiques qui seront utilisées.

La présentation des résultats, au chapitre trois, se divise en quatre parties principales. Dans un premier temps, l'évaluation de la corrélation entre la taille de la séquence (CTG)_n et le degré d'atteinte d'un patient sera effectuée. Le résultat obtenu, en plus de préciser dans quelle mesure la taille de la séquence peut être utile pour la prédiction du degré d'atteinte, nous indiquera si la variation du

phénotype peut être entièrement expliquée par celle du génotype. Les écarts du nombre de répétitions CTG, existant entre deux germains atteints, seront ensuite mesurés afin d'évaluer l'état de la variabilité génotypique. La variabilité phénotypique présente dans une fratrie sera caractérisée par la mesure des écarts de l'âge à l'apparition des premiers symptômes existant entre deux germains. Dans les deux cas, l'évaluation de la variabilité dans les fratries sera suivie par l'identification des principaux déterminants. Enfin, une synthèse des résultats obtenus sera présentée en fin de chapitre.

*Le terme intra-fratrie est utilisé pour qualifier ce qui est présent à l'intérieur d'une fratrie.

CHAPITRE 1

ÉTAT DES RECHERCHES

1.1 Définition et caractéristiques de la dystrophie myotonique

1.1.1 Caractéristiques générales

-Historique:

La dystrophie myotonique (DM) fut décrite pour la première fois en 1876 par le Dr. Julius Thomsen comme étant une variante de la myotonie congénitale s'accompagnant d'une atrophie musculaire. Ce n'est qu'à partir de 1909, suite à des publications de Steinert et de Batten et Gibb rapportant les descriptions des premiers cas identifiés de dystrophie myotonique, qu'elle est considérée en tant que maladie distincte (Harper, 1989).

Bien qu'une des principales caractéristiques de la DM soit l'association de la myotonie à une dégénérescence musculaire progressive, l'atteinte ne se limite pas aux muscles. Le caractère multisystémique de la maladie fut reconnu pour la première fois par Steinert lors de l'observation de la présence d'atrophie testiculaire chez quatre de ses patients (Harper, 1989).

Le caractère héréditaire de la dystrophie myotonique ne fut reconnu qu'en 1918, suite à une série de travaux cliniques et généalogiques où Fleisher conclut à une transmission selon un mode autosomal dominant. Toutefois, en raison de la très grande variabilité des manifestations cliniques, du phénomène d'anticipation et de la transmission uniquement maternelle de la forme congénitale, les doutes quant à son mode de transmission persistèrent longtemps. Ce n'est qu'environ 30 ans plus tard que la conclusion de Fleisher fut confirmée par des travaux de Bell et Thomasen (Harper, 1989).

-Prévalence:

De façon générale, la prévalence de la DM se situe entre 2,4 et 5,5 pour 100 000 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).

1.1.2 Caractéristiques cliniques

La DM est une maladie multisystémique, à évolution progressive dont l'allèle associé est hautement pléiotropique (Harper, 1989). La présence de myotonie, un retard de la relaxation musculaire suite à une contraction, est une des principales manifestations phénotypiques qui la caractérisent. Toutefois, l'inventaire des signes cliniques qui lui sont associés est loin de s'y restreindre (tableau 1.1).

TABLEAU 1.1
 Manifestations cliniques les plus fréquentes associées à la
 dystrophie myotonique

Manifestations externes	
Muscles	<ul style="list-style-type: none"> • Faiblesse et atrophie des membres supérieurs et inférieurs • Myotonie de préhension et de percussion • Atrophie temporale, massétérine et des sterno-cleido-mastoïdiens • Faiblesse des muscles faciaux • Ptose palpébrale • Voix nasillarde
Peau	• Calvitie prématurée
Yeux	<ul style="list-style-type: none"> • Cataractes • Dégénérescence rétinienne
G.endocrines	<ul style="list-style-type: none"> • Atrophie testiculaire • Intolérance au glucose et résistance à l'insuline
Manifestations physiologiques	
Muscle lisse	• Atteinte des muscles de l'oesophage, du colon et de l'uterus
Coeur	<ul style="list-style-type: none"> • Arythmie • Troubles de la conduction cardiaque
Poumon	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoventilation • Infections broncho-pulmonaires
Manifestations neurologiques	
Cerveau	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersomnie • Retard mental léger ou sévère • Hypoactivité • Troubles des fonctions cognitives

Source: Bouchard, J. P. (1989)

La nature des symptômes, leur sévérité, l'âge à leur apparition et leur rythme de progression varient à un point tel que, par le passé, l'établissement d'un diagnostic précis a souvent été problématique. La présence de petites opacités colorées, observées au niveau du cristalin à l'aide d'une lampe à fente, a longtemps été un élément utile pour confirmer la présence de DM. Toutefois, en raison du manque de spécificité de ces anomalies cristalliniennes, l'examen ophtalmologique ne peut plus être considéré comme un outil de diagnostic fiable (Mathieu et al., 1989). L'examen électromyographique permet de poser un diagnostic clinique de DM plus précis. La myotonie électrique, soit la présence de potentiels électriques de fréquence élevée suite à une stimulation musculaire suivie d'une très lente diminution de l'amplitude, peut être facilement observée à l'EMG (Harper, 1989).

Une aggravation ainsi qu'une apparition de plus en plus précoce des symptômes d'une génération à l'autre sont observées à l'intérieur des familles où ségrège l'allèle muté. Les individus se situant tôt dans l'ascendance familiale ont, de façon générale, des symptômes plus légers que leurs descendants atteints. Ce phénomène d'anticipation clinique, évoqué pour la première fois par Fleisher en 1918, a longtemps été décrit comme n'étant qu'une conséquence aux biais résultant des méthodes de recrutement des familles. Ce n'est que récemment, suite à une étude réfutant de façon définitive cette idée, que l'anticipation fut considérée comme étant un phénomène biologique (Höweler et al., 1989).

1.1.3 Méthodes de classification phénotypique

Comme la dystrophie myotonique est caractérisée par une grande variabilité de son expression phénotypique, il peut être très difficile de déterminer le moment précis correspondant au début des premières manifestations cliniques. Les symptômes, lorsqu'ils apparaissent à des âges plus avancés, ne sont pas toujours évidents et peuvent être confondus avec des signes de la vieillesse. Toutefois, les résultats d'un certain nombre d'études indépendantes s'accordent pour situer l'âge moyen à l'apparition des symptômes entre 20 et 25 ans (Harper, 1989).

Selon l'âge à l'apparition des premiers symptômes, il sera possible de subdiviser la maladie en différentes catégories. Bien qu'il existe plusieurs classifications, celle qui sera utilisée est celle établie par Koch et al. (1991) (tableau 1.2). Comme l'évolution de la maladie est progressive, plus les symptômes apparaissent tôt, plus la sévérité de l'atteinte augmente. La DM congénitale (DMC), la forme la plus sévère, est transmise exclusivement par la mère. Le risque d'une mère porteuse de transmettre la forme congénitale a été estimé à environ 10 % (Harper, 1989). Ce risque est beaucoup plus élevé pour celles qui ont déjà eu un enfant DMC. Les enfants qui naissent après un enfant DMC et qui n'ont aucun symptôme auraient en effet un risque beaucoup plus faible de développer plus tard la maladie. Il semble donc que la variabilité phénotypique soit réduite à l'intérieur des fratries où il y a un cas de DMC (Koch et al., 1991).

Contrairement à la classification de Koch qui demeure permanente tout au long de la vie d'un individu, la détermination de la classe phénotypique selon l'échelle MDRS (*muscular disability rating scale*) doit être effectuée à chaque examen clinique (tableau 1.3). Cette échelle ordinale est uniquement basée sur l'atteinte neuro-musculaire du patient, dont l'évolution va de distale à proximale (Mathieu et al., 1992). Il s'agit d'une mesure ponctuelle qui suit la progression de la maladie. Notons que, pour un individu se situant dans la classe MDRS 0, le statut porteur doit être confirmé par analyse moléculaire.

Comme la sévérité de l'atteinte est dépendante de l'âge à l'apparition des premiers symptômes, les classifications de Koch et MDRS devront être mises en parallèle lors de son évaluation. Par exemple, il est possible de dire que la sévérité de l'atteinte d'une personne de 20 ans qui se situe dans la classe MDRS 3 est considérablement plus importante que celle d'un individu de 50 ans qui se situe dans la même classe.

TABLEAU 1.2
Types de dystrophie myotonique selon l'âge à l'apparition
des premiers symptômes

Âge à l'apparition des premiers symptômes	Type de dystrophie myotonique (classe Koch)
•De la naissance à moins d'un an	1•Congénitale
•1 à 10 ans	2•Infantile
•11 à 20 ans	3•Adulte précoce
•21 à 40 ans	4•Adulte
•Plus de 40 ans	5•Légère

Source: Koch et al. (1991)

TABLEAU 1.3
Échelle de classification du degré d'atteinte neuro-musculaire (MDRS)

Classe	Description
0	•Phénotype normal
1	•Décharges myotoniques à l'EMG, examen neuro-musculaire normal
2	•Signes mineurs (myotonie, atrophie temporo-massétérière et/ou des sterno-cleido-mastoïdiens, ptose palpébrale, voix nasillarde, hypo/aréflexie tendineuse, faiblesse distale légère)
3	•Faiblesse distale modérée ou sévère
4	•Faiblesse distale et faiblesse proximale légère ou modérée
5	•Faiblesse proximale sévère (besoin d'un fauteuil roulant pour de courtes ou longues distances)

Source: Mathieu et al. (1992)

1.1.4 Caractéristiques moléculaires

La dystrophie myotonique est associée à l'expansion du trinuécléotide (CTG)_n, à l'extrémité 3' transcrite, non traduite d'un gène situé sur le bras long du chromosome 19 q13.3 (Harley et al., 1992; Buxton et al., 1992; Aslanidis et al., 1992; Brook et al., 1992). Chez les individus sains, cette répétition est transmise de façon stable et l'allèle le plus fréquent a une taille de 5 CTG. Au-delà de 50 répétitions, la transmission de l'allèle devient instable, celui-ci pouvant même atteindre une taille allant jusqu'à 3000 CTG. Même si, généralement, les symptômes de la maladie ne tendent à apparaître que lorsque l'individu a au moins 200 CTG, c'est à partir de cette limite de 50 répétitions qu'on le considère porteur (Brook et al., 1992). Notons qu'aucun cas de nouvelle mutation n'a été rapporté jusqu'à maintenant.

Comme pour les autres maladies associées à l'expansion d'un trinuécléotide, telles que la maladie de Huntington et le syndrome de l'X fragile, il est possible d'observer dans la DM une certaine corrélation entre l'expression phénotypique et la taille de la séquence mutée (Harper, 1997). Il semble que, de façon générale, plus le nombre de répétitions augmente, plus les symptômes tendent à apparaître tôt et plus le degré d'atteinte est important (Ashizawa et al., 1992; Hunter et al., 1992; Harley et al., 1993; Lavedan et al., 1993; Redman et al., 1993).

Bien que le défaut moléculaire de la DM soit connu et que nous sachions maintenant que le gène muté code pour la protéine myotonine kinase (DMPK), le mécanisme physiopathologique responsable des manifestations phénotypiques demeure incertain (Brook et al., 1992). Des résultats démontrent clairement qu'un simple effet de dosage de la protéine ne peut expliquer à lui seul certaines observations, telles que la transmission uniquement maternelle de la forme congénitale et l'aggravation des symptômes au-delà du degré d'atteinte correspondant à une perte de 50% de la protéine produite (Gourdon et al. 1997). En

outre, la perte de la protéine n'arrive pas à expliquer l'ensemble des manifestations phénotypiques observées dans la DM (Timchenko, 1999). Il a été suggéré récemment que l'expansion de la séquence (CTG)_n pourrait modifier l'expression de gènes voisins de celui de la DMPK (Steinbach et al., 1998).

Théoriquement 50% des membres d'une famille à l'intérieur de laquelle ségrège une mutation transmise selon un mode autosomal dominant devraient être porteurs. Toutefois, la pénétrance du gène n'est pas toujours complète et certains n'exprimeront pas de symptômes. La détermination de la pénétrance d'un gène associé à une maladie caractérisée par son haut degré de variation phénotypique, telle que la DM, est influencée par l'importance relative accordée aux différents signes cliniques (Harper, 1989). En outre, un tel calcul aura plus de sens si tous les descendants d'un porteur sont examinés, ce qui peut être difficile puisqu'il existe peu de familles complètement investiguées. Certaines études en arrivent donc à considérer la pénétrance du gène de la DM comme étant incomplète, bien qu'elle tende à augmenter avec l'âge du patient (Brunner et al., 1991; Shelbourne et al., 1992). Par contre d'autres résultats portent à croire que tous les individus porteurs de l'allèle muté expriment la maladie si une grande attention est portée aux moindres signes cliniques, particulièrement pour les patients d'âges plus avancés (Höweler et al., 1989; Koch et al., 1991).

Avec la découverte du mécanisme moléculaire responsable de la DM, il est maintenant possible d'expliquer et de prouver de façon définitive que l'anticipation observée au niveau phénotypique n'est pas que le résultat de biais. Il a été démontré que le nombre de répétitions de la séquence CTG tend à augmenter d'une génération à l'autre. Comme il existe une relation inverse entre la taille de l'allèle et l'âge à l'apparition des symptômes, une augmentation du nombre de CTG, du parent à l'enfant, entraînera une apparition plus précoce de la maladie chez celui-ci. L'évolution des symptômes étant progressive, la gravité de l'atteinte augmentera (Ashizawa et al., 1992 b; Aslanidis et al., 1992; Brook et al., 1992; Buxton et al., 1992; Harley et al., 1992).

L'importance de l'amplification peut varier et il est possible qu'aucune augmentation significative de la taille de la séquence ne soit perceptible. Certains cas de réduction intergénérationnelle, beaucoup plus fréquents lors d'une transmission paternelle, sont même quelquefois observés (Ashizawa et al., 1994). De plus, il a été démontré que l'expansion des allèles de moins de 100 CTG est supérieure lorsque la séquence est transmise par le père (Brunner et al., 1993).

Le mécanisme responsable de l'instabilité de la transmission de la séquence (CTG)_n demeure encore inconnu. Il semble possible que le sexe du parent porteur puisse exercer une certaine influence (Ashizawa et al., 1994). Une expansion différentielle dans les méioses mâles et femelles, qui semble être une caractéristique commune aux maladies liées à une séquence trinuécléotidique, pourrait expliquer en partie cette influence de l'origine parentale de la mutation (Harper 1997). En outre, l'observation de certains cas de corrélation non significative entre le génotype et le phénotype et la transmission exclusivement maternelle de la DMC font croire à l'intervention possible de certains facteurs, autres que la taille de l'allèle muté, sur l'expression clinique de la DM (Harper, 1989).

1.1.5 Méthodes de prévention et traitement

Il n'existe encore aucun traitement curatif capable d'interrompre la progression des symptômes ou d'empêcher leur apparition. Comme la DM est une maladie à évolution progressive, plus l'apparition des symptômes a lieu tôt pour un patient, plus le risque qu'il en décède augmente. Les causes de décès sont multiples et d'importance variable (tableau 1.4). De plus, il est possible d'observer une augmentation du nombre d'avortements naturels et de la mortinatalité. Le taux d'avortements naturels, occasionnés par certaines complications de la grossesse des mères DM, est environ deux à trois fois plus élevé que dans la population en général (Harper, 1989).

Les troubles du rythme et de la conduction cardiaque, qui touchent près de 90% des malades, les infections broncho-pulmonaires ainsi que les complications reliées à l'anesthésie peuvent aussi être la cause de décès chez les individus dont le degré d'atteinte est moins important (Mathieu et al., 1997). Le risque de mort subite est plus élevé dans la DM et il ne semble pas relié au degré d'atteinte musculaire du patient (Harper, 1989).

TABLEAU 1.4

Principales causes de décès parmi les individus atteints de dystrophie myotonique.

Causes de décès	
•Maladies respiratoires	-pneumonie -détresse respiratoire
•Maladies cardiovasculaires	-troubles de la conduction cardiaque -infarctus du myocarde -embolie pulmonaire -maladie cérébrovasculaire
•Décès subit	-arythmie cardiaque -complications anesthésiques
•Néoplasme	

Source: Mathieu et al. (1999)

1.1.6 Projection à long terme

Bien qu'il soit possible d'obtenir des diagnostics prénataux fiables, la très grande variabilité phénotypique associée à la dystrophie myotonique fait qu'il est encore impossible de prédire la sévérité de la maladie. Les tests de dépistage ne concernent que le génotype et non le phénotype (Harper, 1989). L'amélioration de

la connaissance de l'expressivité du gène muté et l'identification des facteurs susceptibles de l'influencer pourraient permettre de prédire le degré d'atteinte et ainsi d'éviter certains avortements thérapeutiques, qui sont souvent la conséquence d'un diagnostic positif.

1.2 La dystrophie myotonique au Saguenay-Lac-Saint-Jean

1.2.1 Prévalence

La dystrophie myotonique est présente au Saguenay-Lac-Saint-Jean (SLSJ) dans une proportion d'environ 189 pour 100 000 individus, soit 30 à 60 fois la fréquence mondiale (tableau 1.5). Il s'agit donc de la dystrophie musculaire la plus fréquente, cette fois-ci tant chez l'adulte que chez l'enfant (Mathieu et al. 1990).

1.2.2 Origine de la mutation

Une prévalence aussi élevée est due, en grande partie, à un effet fondateur. Le taux de fécondité élevé des fondateurs du SLSJ, ainsi que celui de leurs enfants, a permis une diffusion très rapide du gène au sein de la population (Mathieu et al., 1990). Il semble toutefois très difficile d'identifier de façon précise le couple ancestral ayant pu introduire la mutation ainsi que la région d'origine. En fait, le couple commun à tous les propositus DM du SLSJ, identifié dans l'étude de Mathieu et al. (1990), fait partie d'un corpus de 29 fondateurs communs à au moins 95% des propositus de chacun des sept groupes saguenayens (incluant un groupe de DM et un groupe contrôle) étudiés par Heyer et al. (1997).

1.2.3 Projection à long terme

Bien que la prévalence de la DM au SLSJ soit la plus élevée à avoir été rapportée jusqu'à maintenant, il est possible qu'elle ait été sous-estimée. Comme les signes cliniques peuvent être équivoques et ignorés, les individus dépistés

tendent à faire partie de familles où le degré d'atteinte est plus important. Ainsi, en raison des conséquences de l'anticipation, il est possible d'imaginer qu'un certain nombre de familles additionnelles, à l'intérieur desquelles la mutation ségrège, pourraient être découvertes dans quelques générations.

TABLEAU 1.5
Prévalences de la dystrophie myotonique

Lieu	Fréquence (par 100 000 individus)
•Saguenay (Québec)	•189
•Afrique du Sud	•14,3
•Allemagne (de l'Ouest)	•5,5
•Suisse	•4,9
•Rochester (Minnesota, É.U.)	•3,3
•Japon	•2,7
•Vénétie (Italie)	•2,7
•Irlande du Nord	•2,4
•Turin (Italie)	•2,1

Source: Harper (1989)

Compte tenu de l'anticipation, du désavantage sélectif associé à la DM et du fait qu'aucun cas sporadique n'a été rapporté jusqu'à maintenant, il est justifié de se demander pourquoi la prévalence ne tend pas à diminuer. Il semble que, comme il n'y a que chez les individus très sévèrement atteints que la fertilité est diminuée significativement, environ dix générations devraient être nécessaires avant de pouvoir observer des changements significatifs (Bouchard, 1989). Toutefois, les tests prénataux et le conseil génétique, qui n'étaient pas offerts à l'époque, peuvent contribuer à réduire la prévalence.

CHAPITRE 2

DONNÉES ET MÉTHODOLOGIE

2.1 La population du Saguenay-Lac-Saint-Jean

Le Saguenay-Lac-Saint-Jean, une région d'une superficie de 106 284 km², est située à environ 200 km au nord-est de la ville de Québec. Le territoire, jadis occupé par les communautés montagnaises et attikamèques, totalisant environ 200 à 300 individus au moment de l'installation des premiers blancs, fut ouvert au peuplement blanc en 1838 (Bouchard et al., 1992). De 1838 à 1871, près de 80% des immigrants provenaient de la région de Charlevoix; les autres, pour la plupart, étaient du Bas-Saint-Laurent et de Québec. Plus tard, l'industrialisation et l'urbanisation contribuèrent à diversifier la provenance des immigrants. Malgré cela, la population, à environ 95% d'origine française et de confession catholique, demeure toujours l'une des plus homogène du Québec sur le plan culturel (Bouchard et al., 1991).

La population du Saguenay-Lac-Saint-Jean a longtemps connu une forte croissance en raison de ses taux d'immigration et de fécondité élevés. La région, qui comptait 5200 habitants en 1852, dont près de 80% étaient des immigrants, vit son effectif augmenter à près de 50 000 individus en 1911. Grâce à cette croissance, il n'aura fallu qu'environ un siècle pour occuper l'ensemble du territoire actuel (Bouchard et al., 1992).

Depuis quelques années, la baisse du taux de natalité et l'augmentation de l'émigration ont contribué à ralentir cet accroissement. Il est même possible d'observer, depuis 1995, une légère baisse de la taille de la population. En 1997, la région comptait 296 537 habitants, soit près de 4% de la population québécoise totale (Duchesne, 1998).

2.2 Description du corpus de données

2.2.1 Provenance et nature des données

La population étudiée est formée d'individus de la région du Saguenay-Lac-Saint-Jean, atteints de dystrophie myotonique définitive et dont le dossier médical est conservé à la Clinique des Maladies Neuromusculaires du Complexe Hospitalier de la Sagamie. L'ensemble des données utilisées dans cette étude provient des informations recueillies par cette clinique depuis 1980.

L'examen médical de tous les individus a été effectué par deux neurologues, les docteurs Jean Mathieu et Camil Boily. Il comprend les évaluations neuromusculaires et électromyographiques visant à identifier les signes cliniques caractéristiques de la DM (tableau 2.1). Suite à ces examens, la classe neuromusculaire est déterminée afin de pouvoir suivre le rythme de progression de l'atteinte. En raison du manque de spécificité des manifestations oculaires quelquefois présentes (Mathieu et al., 1989), l'examen ophtalmologique n'est plus utilisé comme outil de diagnostic depuis 1995.

Lors de la première visite, les informations données par l'individu aident à reconstituer l'histoire familiale de la maladie ainsi qu'à situer le début des premières manifestations symptomatiques. C'est aussi à ce moment que les données démographiques, telles que l'intervalle intergénéral, le rang et la date de naissance, sont obtenues.

TABEAU 2.1
Évaluation neurologique effectuée lors du dépistage et du suivi
de patients atteints de dystrophie myotonique

BILAN CLINIQUE				
<u>Tête</u>	1. Atrophie temporale		<u>GRADATION</u> 0. Normal 1. Atteinte légère 2. Atteinte modérée 3. Atteinte sévère	
	2. Atrophie massétérine			
	3. Ptôse palpébrale			
	4. Faiblesse muscles faciaux			
	5. Voix nasillarde			
	6. Atrophie des sterno-cleïdo mastoïdiens			
	7. Faiblesse des sterno-cleïdo mastoïdiens			
<u>Membres</u>	8. Myotonie percussion ABD1		<u>R.O.T.</u> 0. Normal - 3. Absent +3. Clonus	
	9. Myotonie de préhension main			
	10. Faiblesse membres supérieurs	<u>Proximal</u>		<u>Distal</u>
	membres inférieurs			
	11. Atrophie membres supérieurs			
	membres inférieurs			
	12. R.O.T. bicipital			
	rotuléen			
	achilléen			
	13. Dynamométrie (kg)			
BILAN ÉLECTROPHYSIOLOGIQUE				
		<u>ABD₁ Dr</u>		<u>ABD₁ G</u>
1. Irritabilité				<u>GRADATION</u> 0. Absent 1. Léger 2. Modéré 3. Sévère
2. Décharge pseudo-myotonique				
3. Dénervation active spontanée				
déplacement sig.				
4. Décharge myotonique spontanée				
déplacement sig.				
5. Potentiel myopathique				

Classe neuro-musculaire (MDRS) _____

Source: Clinique des Maladies Neuromusculaires du Complexe Hospitalier de la Sagamie.

L'échantillon sanguin, généralement prélevé à la première visite du patient, est analysé au Laboratoire de médecine génétique du Centre Hospitalier de l'Université Laval. Bien que des prélèvements soient effectués depuis 1986, l'analyse moléculaire fournissant la taille de la séquence (CTG)_n n'est effectuée que depuis 1992, c'est pourquoi aucune donnée génotypique n'est disponible pour les patients dont la dernière visite à la clinique se situe avant cette période.

Analyse moléculaire

L'analyse moléculaire de l'ADN génomique extrait des prélèvements est effectuée en trois étapes qui se complètent et sont plus précises selon la taille de la séquence (CTG)_n. L'amplification PCR permet la détection des petites expansions allant jusqu'à 500 paires de bases, soit près de 200 CTG. La digestion de l'ADN à l'aide de l'enzyme *bgl*I permet de détecter, sans ambiguïté, les expansions moyennes de 500 à 1500 paires de bases. Quant à la digestion avec *Eco*RI, elle est utile pour la mesure des fragments de plus de 1500 paires de bases (500 CTG) (Shelbourne et al., 1992).

2.2.2 Qualité des données

L'examen neuromusculaire des patients a été effectué par deux neurologues différents. Ainsi, bien qu'ils aient utilisé les mêmes critères d'évaluation et que ceux-ci laissent peu de place à la subjectivité, certains biais d'échantillonnage peuvent exister. Toutefois, comme les résultats de ces évaluations n'ont été utilisés que pour identifier les individus porteurs, ces biais ont très peu d'influence sur les données de cette étude.

Comme les premières manifestations cliniques de la DM sont souvent ignorées et, lorsque leur apparition est plus tardive, confondues avec les signes normaux de la vieillesse, il est généralement difficile de déterminer le moment exact de leur apparition (Harper, 1989). Cette variable est d'autant plus sensible aux

différents biais qu'elle dépend essentiellement de la mémoire du patient. Afin d'augmenter l'exactitude des données utilisées, l'âge à l'apparition des premiers symptômes n'a été retenu que s'il a été donné sans équivoque par le patient. Ce sont les classes Koch, qui couvrent en moyenne une période de dix ans, qui ont été utilisées lorsqu'il ne pouvait fournir qu'une estimation.

Les variables démographiques, comme l'âge à l'apparition des premiers symptômes, sont des données qui dépendent directement des informations fournies par le patient. Ainsi, bien que cette fois l'exactitude des renseignements donnés est plus facilement vérifiable, il ne faut pas exclure la possibilité que certaines erreurs soient présentes. Mentionnons que, pour quelques fratries, il a été impossible d'obtenir la date de naissance des parents avec une précision suffisante. Ces fratries ont donc été exclues des calculs impliquant cette variable afin de diminuer l'influence que pourraient exercer d'éventuelles erreurs.

Le sexe du parent porteur a pu être identifié avec précision si les deux parents ont déjà été rencontrés par un neurologue et que l'un d'eux présentait des signes caractéristiques de DM ou, mieux encore, si la mutation a été identifiée par analyse moléculaire. Toutefois, comme ce n'est pas toujours le cas, le parent porteur a aussi été identifié à l'aide de l'information familiale disponible. Un parent est dit porteur obligatoire s'il a plus d'un enfant atteint et au moins un membre de sa fratrie, ou plus d'un neveu ou nièce atteints (Griggs et al., 1989). L'utilisation de tels critères assure que les résultats obtenus ne sont pas biaisés par une éventuelle non-paternité. De plus, afin de diminuer davantage la probabilité d'erreur, le sexe du parent porteur a été dit indéterminé si les deux présentaient des signes caractéristiques de DM ou une histoire familiale positive, de même que si les informations disponibles étaient insuffisantes.

Les analyses moléculaires de l'ADN génomique sont, généralement, effectuées par une seule personne et la méthode employée est toujours la même,

ce qui réduit la probabilité que les valeurs obtenues soient biaisées. Notons que, la plupart du temps, le nombre de répétitions CTG est donné en intervalles (<200, 200-400, 401-850, 851-1100, 1101-1500, >1500). Ainsi, bien que toutes les analyses statistiques aient été réalisées à l'aide de ceux-ci, c'est le point milieu des intervalles qui a du être utilisé pour permettre d'illustrer graphiquement certains résultats.

2.2.3 Critères d'inclusion et d'exclusion utilisés

Les fratries retenues pour l'étude sont celles où il y a plus d'un cas de dystrophie myotonique définitive. Un individu a été dit porteur de la mutation si l'analyse moléculaire a confirmé qu'il a plus de 50 répétitions de la séquence CTG (Brook et al., 1992) ou s'il y avait présence de décharges myotoniques non équivoques à l'EMG (Griggs et al., 1989). Afin de diminuer la probabilité d'erreur, aucun diagnostic positif n'a été posé que sur la base de la présence de manifestations cliniques.

La taille de la séquence mutée n'est connue que pour 48% des patients de la clinique. Afin de s'assurer d'obtenir un nombre suffisant de fratries pour lesquelles la variabilité génotypique peut être évaluée, les fratries conservées sont celles à l'intérieur desquelles il y a au moins deux individus dont le nombre de répétitions a déjà été révélé par analyse moléculaire.

2.2.4 Description de l'échantillon

L'échantillon est constitué de 57 fratries réparties dans 35 grandes familles. La mutation est d'origine paternelle dans 26 fratries, d'origine maternelle dans 18 fratries et pour les 13 autres fratries le parent porteur est indéterminé. Au total, 429 individus, vivants ou décédés (en excluant les morts néonatales), composent ces fratries, dont 214 (88 hommes et 126 femmes) sont des cas de dystrophie myotonique définitive. Ces patients sont nés entre 1921 et 1978 et 49 d'entre eux sont décédés entre 1977 et 1997.

Les fratries n'ont pas toutes été complètement investiguées, il est donc possible que les résultats obtenus soient biaisés. Toutefois, comme sur un total de 429 individus il y a 214 cas de DM définitive (49,9% des gens) et que, généralement, tous les membres des fratries des patients de la clinique sont connus, il est possible de croire que l'échantillon contient pratiquement tous les cas de DM présents à l'intérieur des fratries conservées pour l'étude.

Il a été impossible d'obtenir, pour tous les individus atteints, l'ensemble des données nécessaires aux différents calculs. Les informations génotypiques et phénotypiques disponibles ne sont pas nécessairement les mêmes d'un patient à l'autre. La taille des échantillons utilisés, que ce soit le nombre d'individus ou de fratries, ne sera donc pas toujours la même selon les variables considérées.

Il n'est pas étonnant que la taille de la séquence soit l'information disponible pour le plus grand nombre d'individus puisque les fratries ont été sélectionnées, en partie, à l'aide de cette variable. Il est relativement plus difficile de recruter des patients dont le nombre de CTG et l'âge à l'apparition des symptômes sont connus. Notons que, comme la classe Koch dépend de l'âge à l'apparition des premiers symptômes, les individus dont cet âge est connu se retrouvent aussi parmi ceux dont la classe Koch est disponible. Il est possible de constater que, des 214 individus jugés atteints, 17 ne peuvent être inclus dans l'étude puisque, pour eux, le nombre de répétitions CTG, l'âge à l'apparition des symptômes et la classe Koch ne sont pas connus. L'échantillon total est donc de 197 individus (tableau 2.2, graphique 2.1).

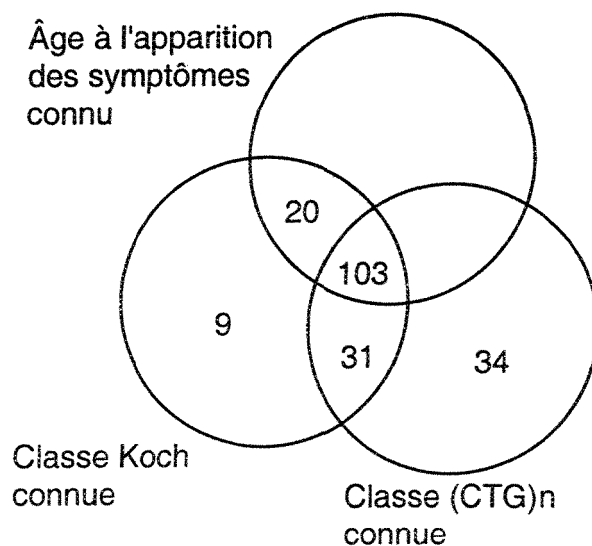
TABLEAU 2.2
Distribution des 197 individus atteints selon les informations disponibles

Informations connues	Ensemble des individus (n)	Proportion de l'échantillon total (%)
Classe (CTG) _n	168	85,3
Classe Koch	163	82,7
Âge à l'apparition des symptômes	123	62,4
Taille de la répétition (CTG) _n + classe Koch	134	68,0
Taille de la répétition (CTG) _n + âge à l'apparition des symptômes + classe Koch	103	52,3

Source: Clinique des Maladies Neuromusculaires du Complexe Hospitalier de la Sagamie.

Note: Comme toutes les données utilisées proviennent de la même source, celle-ci ne sera plus précisée au bas des prochains tableaux.

Graphique 2.1 Distribution des 197 individus atteints retenus pour l'étude selon la disponibilité des informations génotypiques et phénotypiques.



2.3 Méthodologie

2.3.1 Méthodes d'appariement intra-fratrie des individus atteints

Les écarts de classes (CTG)_n, d'âges à l'apparition des symptômes et de classes Koch existant entre les frères et soeurs, ont été calculés afin d'évaluer l'état de la variabilité génotypique et phénotypique. Les fratries retenues sont de taille différente. Afin de s'assurer de réduire les biais tout en évitant la perte d'informations, trois méthodes d'appariement intra-fratrie ont été comparées

Premièrement, tous les individus atteints, présents dans une même fratrie, ont été comparés deux à deux (une fratrie de 4 enfants donnerait alors 6 paires). Cette méthode donne beaucoup plus de poids aux fratries les plus importantes et les mieux documentées et peut donc biaiser les résultats. Toutefois, elle permet aussi la formation d'échantillons de taille élevée et la réalisation d'analyses statistiques plus fines. Par la suite, le plus vieux germain atteint présent dans la fratrie a été comparé à ses cadets (cette même fratrie donnerait alors 3 paires). Cette méthode entraîne une certaine perte d'informations et diminue la taille des échantillons. Toutefois, elle permet aussi de réduire le biais des résultats en diminuant le poids des fratries les plus importantes. Finalement, afin de s'assurer que toutes les fratries de l'échantillon aient le même poids, une seule paire de germains atteints par fratrie a été conservée. Cette méthode entraîne toutefois une importante perte d'informations et rend difficile la réalisation de certaines analyses statistiques.

Les résultats obtenus à l'aide de ces trois techniques d'appariement sont sensiblement les mêmes. Comme la deuxième méthode réduit les biais tout en évitant une trop grande perte d'informations, elle offre le meilleur compromis et sera conservée pour l'analyse des résultats.

L'évaluation de la variabilité génotypique et phénotypique nécessite donc que l'information soit connue pour au moins deux individus présents à l'intérieur

d'une fratrie, dont le plus âgé. Le tableau 2.3 indique combien de fratries sont disponibles, selon le nombre de paires pour lesquelles on connaît la classe (CTG)_n, l'âge à l'apparition des premiers symptômes ou la classe Koch, et combien de paires sont obtenues. Les informations génotypiques et phénotypiques n'étant pas toujours disponibles pour l'ensemble des germains, le nombre de paires par fratrie peut varier. La variabilité intra-fratrie est toujours évaluée par rapport au plus vieux germain atteint. Ainsi, comme dans certains cas c'est pour celui-ci que l'information est absente, le nombre de fratries varie et n'est pas nécessairement égal au nombre total de fratries incluses dans l'étude.

TABLEAU 2.3

Nombre de paires de germains obtenues, par fratrie et au total, selon les informations génotypiques et phénotypiques disponibles

Nombre de paires par fratrie*	Classe (CTG) _n		Âge à l'apparition des premiers symptômes		Classe Koch	
	Fratries	Paires	Fratries	Paires	Fratries	Paires
1	18	18	10	10	14	14
2	14	28	10	20	10	20
3	5	15	7	21	11	33
4	5	20	0	0	3	12
5	1	5	2	10	2	10
Total	43	86	29	61	40	89

* Les paires de germains sont obtenues en comparant tous les individus atteints présents dans la fratrie au plus vieux germain atteint. Le nombre de paires est calculé en multipliant le nombre de fratries par le nombre de paires par fratrie. Comme certaines informations ne sont pas toujours disponibles pour le plus vieux germain atteint, la somme des fratries n'est pas nécessairement égale au nombre total de fratries incluses dans l'étude.

2.3.2 Analyses statistiques

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS version 8.0.

Variation du degré d'atteinte entre les hommes et les femmes

Un test χ^2 a été utilisé afin de déterminer si les hommes et les femmes se distribuent de façon analogue dans les différentes classes (CTG)_n (v = 4) et classes Koch (v=3). L'âge moyen à l'apparition des premiers symptômes a été calculé pour ces deux groupes et les résultats ont été comparés à l'aide d'un test t de Student, bilatéral non apparié, à v=121 degrés de liberté. L'égalité des variances des deux populations d'origine a été vérifiée à l'aide d'un test de Levene ($\alpha=0,05$).

Corrélation génotype-phénotype

Comme la classe (CTG)_n et la classe Koch sont des variables semi-quantitatives, les coefficients de corrélations génotype-phénotype ont été calculés à l'aide du coefficient de rang de Spearman.

Un test χ^2 a été utilisé afin de vérifier si les individus ayant reçu la séquence mutée de leur père se distribuent, dans les différentes classes (CTG)_n et classes Koch, de manière semblable à ceux qui l'on reçu de leur mère.

Caractérisation de la variabilité génotypique et phénotypique intra-fratrie

La variabilité génotypique et phénotypique intra-fratrie a été mesurée par rapport à la taille de la séquence, à l'âge à l'apparition des premiers symptômes et à la classe Koch du plus vieux germain atteint présent dans la fratrie. Ce calcul a été effectué en soustrayant la valeur obtenue pour un individu atteint de celle du plus âgé de la fratrie. Ainsi, un écart de -2 classes (CTG)_n signifie qu'il y a une variation de deux classes entre deux germains et que la taille de la séquence du plus jeune est inférieure à celle de son aîné. Un écart de -2 classes Koch signifie qu'il y a une variation de deux classes entre deux germains et que la classe Koch du plus jeune est inférieure à celle de son aîné, donc la sévérité de son atteinte est

supérieure. Cette méthode permet de savoir si le degré d'atteinte, génotypique ou phénotypique, varie significativement à l'intérieur d'une fratrie, et s'il tend à augmenter ou à diminuer par rapport au plus vieux germain atteint.

Influence des variables explicatives sur la variabilité génotypique et phénotypique intra-fratrie

La relation entre les variables et la variation génotypique ou phénotypique intra-fratrie a été mesurée à l'aide du calcul de la corrélation existant entre ces variables et la différence de classes (CTG)_n, ou d'âge à l'apparition des symptômes, entre deux germains. Les deux types de rang de naissance utilisés sont celui obtenu lorsqu'il n'y a que les individus atteints qui sont considérés et celui établi à partir de l'ensemble des membres de la fratrie. Leur influence a été évaluée en utilisant la différence de rang entre les deux individus. L'âge du parent porteur est celui à la naissance du plus vieux germain atteint. Tous les âges utilisés ont été évalués en années révolues.

Comme la classe (CTG)_n est une variable semi-quantitative, toutes les relations impliquant la variation génotypique ont été mesurées en utilisant le coefficient de corrélation de rang de Spearman. Le coefficient de corrélation de Pearson a été utilisé pour les relations utilisant la variation de l'âge à l'apparition des symptômes. Toutefois, comme il est difficile de supposer une distribution normale lorsque les tailles d'échantillons sont petites, le coefficient de rang de Spearman a été utilisé pour le calcul de coefficients impliquant des échantillons de moins de 30 paires de germains.

CHAPITRE 3

RÉSULTATS

3.1 Distribution de la maladie et corrélation génotype-phénotype

3.1.1 Distribution chez les hommes et les femmes

Il n'existe aucune différence notable, entre les hommes et les femmes, en ce qui concerne le type de dystrophie myotonique (tableau 3.1). Ceux-ci se distribuent de façon analogue dans les différentes classes Koch ($\chi^2=0,19$, $n=163$, $p=0,98$). La détermination de l'âge moyen à l'apparition des premiers symptômes (21,6 ans pour l'homme et 23,6 ans pour la femme) conduit à une conclusion équivalente. Les deux moyennes n'ont pas été jugées significativement différentes l'une de l'autre (test t, $p=0,32$).

De la même manière, la répartition des patients selon la taille de la séquence mutée ne révèle aucune différence significative entre les deux sexes (tableau 3.2). La distribution des hommes dans chacune des classes de répétitions (CTG)_n peut être considérée comme étant sensiblement la même que celle des femmes ($\chi^2=2,61$, $n=168$, $p=0,63$).

TABLEAU 3.1
Distribution des patients de l'échantillon selon le sexe
et le type de dystrophie myotonique

Sexe	Classe Koch					Total
	Légère	Adulte	Adulte précoce	Infantile	Congénitale	
Masculin	9	24	28	4	1	66
Féminin	13	36	39	9	0	97
Total	22	60	67	13	1	163

TABLEAU 3.2
Distribution des patients de l'échantillon selon le sexe et
le nombre de répétitions de la séquence CTG

Sexe	Classe (CTG) _n						Total
	<200	200-400	401-850	851-1100	1101-1500	>1500	
Masculin	6	9	15	16	20	1	67
Féminin	14	18	15	23	30	1	101
Total	20	27	30	39	50	2	168

La différence entre le nombre d'hommes et de femmes peut, en grande partie, être due au fait que celles-ci, en général, consultent plus fréquemment un médecin. De plus, elles sont portées à se souvenir plus facilement du moment où ont débuté les premiers symptômes. Malgré cette différence, il est possible de constater que les hommes et les femmes de cet échantillon, et de l'ensemble de la population DM du SLSJ suivie à la clinique des maladies neuromusculaires (tableaux 3.3 et 3.4), constituent un groupe homogène, à la fois en ce qui concerne le génotype et l'expression clinique de la maladie. Il sera donc justifié de ne pas établir de distinction quant au sexe des patients lors des analyses ultérieures.

Il faut préciser que l'échantillon utilisé ici n'est pas totalement représentatif de l'ensemble de la population DM (tableaux 3.3 et 3.4). Comme il était nécessaire qu'il y ait plus d'un cas de DM dans une fratrie pour qu'elle soit conservée, la plupart de celles qui ont été retenues sont de taille importante. Une baisse du taux de natalité étant observée au Québec depuis près de quarante ans, il devient difficile de retrouver plus d'un cas de dystrophie myotonique dans la même fratrie. Les fratries retenues tendent donc à se situer tôt dans l'ascendance familiale, ce qui peut expliquer l'absence presque complète de la forme congénitale et des séquences (CTG)_n de taille importante dans l'échantillon. En outre, comme les analyses moléculaires sont souvent effectuées pour le diagnostic prédictif, la plupart sont faites pour des individus qui n'ont pas encore de symptômes et désirent faire confirmer leur statut de porteur. Ainsi, de façon générale, les analyses moléculaires tendent à être effectuées plus fréquemment pour des allèles de petite taille.

TABLEAU 3.3
Distribution de l'ensemble des patients selon le sexe et le type de dystrophie myotonique

Sexe	Classe Koch					Total
	Légère	Adulte	Adulte précoce	Infantile	Congénitale	
Masculin	41	79	106	27	17	270
Féminin	59	91	95	35	15	295
Total	100	170	201	62	32	565

TABLEAU 3.4
Distribution de l'ensemble des patients selon le sexe et le nombre de répétitions de la séquence CTG

Sexe	Classe (CTG) _n						Total
	<200	200-400	401-850	851-1100	1101-1500	>1500	
Masculin	25	21	41	33	31	14	165
Féminin	47	26	32	35	48	16	204
Total	72	47	73	68	79	30	369

3.1.2 Corrélation génotype-phénotype

Corrélation entre le nombre de répétitions CTG et la classe Koch

La corrélation entre les classes de répétitions (CTG)_n et les classes Koch est significative lorsque le parent porteur est une femme ($r_s = -0,39$, $n = 46$, $p < 0,01$), de même que lorsque tous les individus atteints sont considérés ($r_s = -0,39$, $n = 134$, $p < 0,01$). Ainsi, bien qu'il y ait un chevauchement évident entre catégories cliniques et génétiques (la même classe de taille de répétitions CTG peut être associée à plus d'une classe Koch), plus la taille de la séquence est importante, plus le degré d'atteinte tend à augmenter. La relation entre ces deux variables est moins forte lorsque le calcul n'est effectué qu'avec les individus ayant reçu la séquence mutée de leur père ($r_s = 0,04$, $n = 55$, $p = 0,79$). Celle-ci est bien négative de 200 à 850 CTG mais, dès que le nombre de répétitions dépasse cette limite, la sévérité de la maladie tend à diminuer. Alors qu'on penserait observer plus fréquemment des cas de DM infantile et adulte précoce avec une augmentation de la taille de la séquence, nous constatons plutôt une augmentation de la fréquence des cas de DM adulte (graphique 3.1).

Neuf cas de réduction du nombre de répétitions CTG ont été observés lors d'une transmission paternelle de la mutation (tableau 3.5). Tel qu'il a été observé à quelques reprises (Ashizawa et al., 1994; Lopez de Munain et al., 1996), ces réductions ne s'accompagnent pas d'une apparition plus tardive des symptômes chez l'enfant comparativement à son père. Il a été démontré que l'expansion de la séquence (CTG)_n se poursuit tout au long de la vie du patient, ce qui rend l'évaluation de la taille de la séquence dépendante de l'âge de l'individu au moment de l'échantillonnage. De plus, des résultats confirment la transmission des allèles présents dans la lignée germinale du père. Comme la taille de la séquence est mesurée au niveau des leucocytes et que l'âge du père au moment du prélèvement peut être supérieur à celui de son enfant, il est possible d'observer la

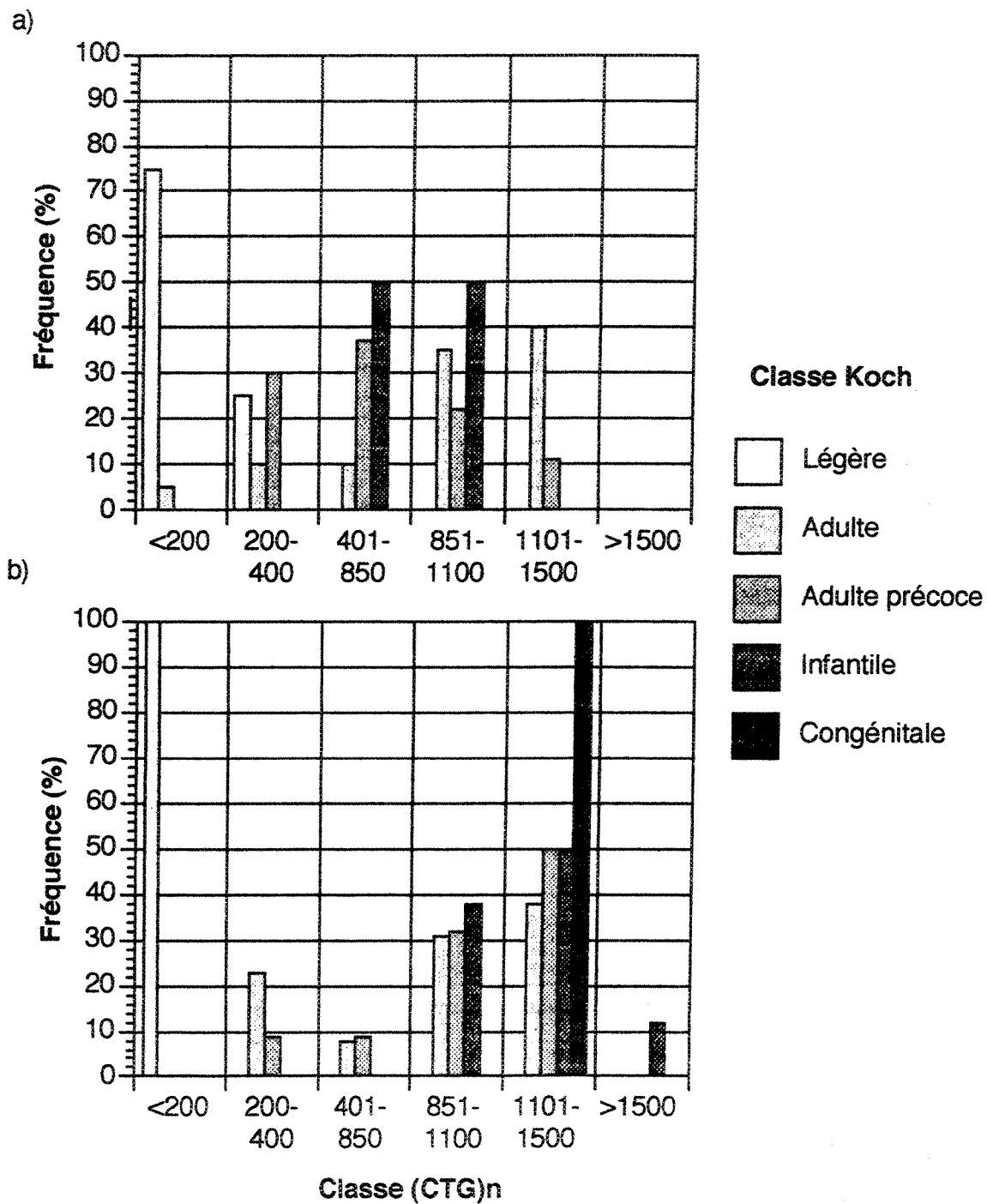
présence de contraction intergénérationnelle du nombre de CTG malgré l'observation d'anticipation clinique. Le taux de progression de l'expansion de la séquence (CTG)_n étant variable dans le temps, entre les individus et les différents tissus, il est très difficile d'estimer l'influence réelle de ce biais et de l'éviter. Toutefois, l'utilisation de classe de taille de CTG plutôt que celle de nombres précis devrait en partie contribuer à diminuer son importance (Martorell et al., 1999).

TABLEAU 3.5
Description des neuf cas de réduction du nombre de répétitions
CTG dans les couples père-enfant

Fratie	Sexe de l'enfant*	Père		Enfant	
		Classe (CTG) _n	Classe Koch	Classe (CTG) _n	Classe Koch
3	1	200-400	-	<200	-
4	1	401-850	Adulte précoce	200-400	Adulte précoce
10	1	851-1100	Adulte	200-400	Adulte précoce
10	2	851-1100	Adulte	200-400	Adulte précoce
10	2	851-1100	Adulte	401-850	Adulte précoce
10	1	851-1100	Adulte	200-400	Adulte précoce
34	2	1101-1500	Adulte	851-1100	Infantile
34	2	1101-1500	Adulte	851-1100	-
34	2	1101-1500	Adulte	401-850	-

*1=masculin, 2=féminin

Graphique 3.1. Distribution (%) des différents types de dystrophie myotonique selon le nombre de répétitions CTG, pour les individus ayant reçu la séquence mutée de leur père (a), et pour les individus l'ayant reçue de leur mère (b).



Ces couples père-enfant où il y a contraction de la taille de la séquence tendent à s'observer dans un petit nombre de fratries. Notons en effet que sept des neuf cas de réduction ne se retrouvent que dans deux fratries. Cette observation a déjà été rapportée dans quelques études antérieures (Ashizawa et al., 1994; Lopez de Munain et al., 1996). Il semble donc que des facteurs additionnels, possiblement reliés au sexe du parent porteur ou à la famille, exercent une certaine influence et peuvent, par le fait même, moduler la force du lien génotype-phénotype. Toutefois, l'influence probable du sexe du parent porteur sur le lien génotype-phénotype ne peut être expliquée par le phénomène de contraction. Le coefficient de corrélation diminue lorsque les individus ayant un plus petit nombre de répétitions que leur père, et dont la classe Koch est connue, ne sont pas considérés ($r_s = -0,003$, $n=49$, $p=0,983$).

Quant à la transmission uniquement maternelle de la forme congénitale, elle ne justifie qu'en partie la corrélation plus forte obtenue lorsque la mère est le parent porteur. Bien que sa présence ait pour effet d'augmenter la force de la relation, puisque l'individu atteint de DMC a un nombre relativement élevé de répétitions, son absence n'entraîne aucune diminution significative de cette relation ($r_s = -0,38$, $n=45$, $p=0,01$). Même en excluant les cas de DM infantile, relativement plus fréquents lors d'une transmission maternelle, la corrélation est toujours hautement significative ($r_s = -0,46$, $n=37$, $p < 0,01$).

Il est également difficile d'expliquer l'absence de corrélation par une tendance du père à transmettre une forme moins sévère de la maladie que la mère, pour un même nombre de répétitions. Bien que cette dernière tende à transmettre des allèles mutés de taille plus importante ($\chi^2 = 13,50$, $n=101$, $p=0,02$) (tableau 3.6), les individus ayant reçu la séquence de leur père se distribuent dans les classes Koch d'une manière semblable à ceux qui l'ont reçu de leur mère ($\chi^2 = 4,23$, $n=101$, $p=0,38$) (tableau 3.7). Notons que, comme les fratries de l'étude se situent tôt dans

l'ascendance familiale, le nombre plus important de transmissions paternelles observé peut être expliqué par un excès d'hommes à la dernière génération asymptomatique. Il a été observé que l'expansion intergénérationnelle des allèles de moins de 100 CTG est supérieure lors d'une transmission paternelle de la mutation (Brunner et al., 1993). Ainsi, puisque les symptômes ne se manifestent habituellement que lorsqu'un individu a au moins 200 CTG (Brook et al., 1992), c'est généralement après une transmission paternelle qu'ils apparaîtront dans la famille.

Comme l'expansion de la séquence se poursuit tout au long de la vie du patient et est plus importante pour les allèles dont la taille initiale est élevée, les prédictions du degré d'atteinte et de l'âge à l'apparition des symptômes devraient se faire à l'aide de la taille de la séquence mesurée chez le zygote ou un jeune patient (Martorell et al., 1998; Monckton, et al. 1999). Il semble toutefois difficile d'expliquer l'absence de corrélation génotype-phénotype obtenue uniquement à l'aide de l'instabilité somatique. Bien qu'il a été clairement démontré ici que, généralement, la mère tend à transmettre des séquences de taille plus importante que le père, l'absence de corrélation est observée uniquement lors d'une transmission paternelle.

TABLEAU 3.6

Distribution des patients selon l'origine parentale de la mutation
et le nombre de répétitions de la séquence CTG

Origine parentale de la mutation	Classe (CTG) _n						Total
	<200	200-400	401-850	851-1100	1101-1500	>1500	
Transmission maternelle	2	5	3	14	21	1	46
Transmission paternelle	4	11	14	15	11	0	55
Total	6	16	17	29	32	1	101

TABLEAU 3.7
Distribution des patients selon l'origine parentale de la mutation
et le type de dystrophie myotonique

Origine parentale de la mutation	Classe Koch					Total
	Légère	Adulte	Adulte précoce	Infantile	Congénitale	
Transmission maternelle	2	13	22	8	1	46
Transmission paternelle	4	20	27	4	0	55
Total	6	33	49	12	1	101

Malgré la taille relativement importante de l'échantillon, il est possible de constater que l'absence de corrélation est due, en grande partie, à la présence d'un petit nombre d'individus. Ceux-ci se retrouvent dans plusieurs fratries différentes et pratiquement autant de familles, ce qui n'incite pas à croire à la présence d'un facteur familial. Ces fratries, sans être apparentées de près, peuvent avoir un certain nombre d'ancêtres communs. Il serait donc intéressant d'ajouter, éventuellement, une analyse généalogique à l'étude, afin de vérifier si le regroupement des familles les plus apparentées améliore le potentiel de prédiction génotype-phénotype.

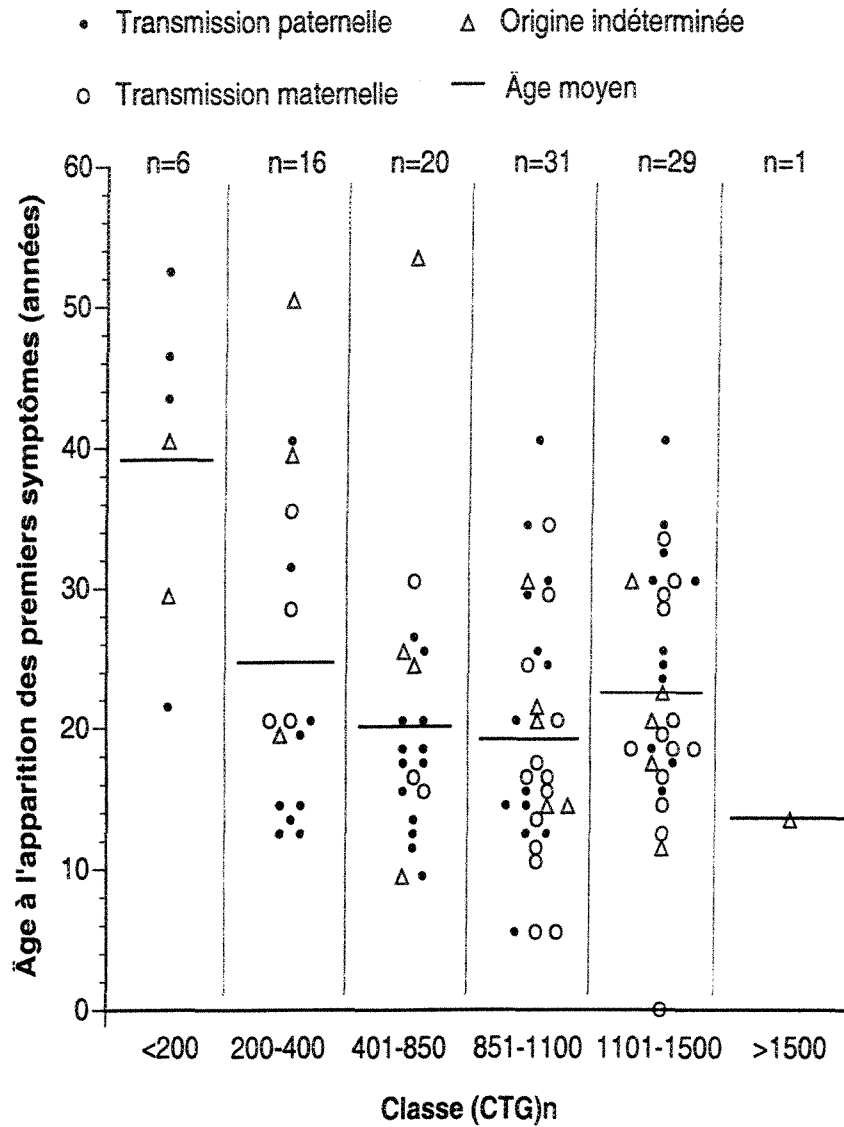
Comme aucun facteur analysé ici n'explique en totalité l'absence de corrélation significative lors d'une transmission paternelle, il est envisageable qu'elle soit occasionnée par l'action simultanée de plusieurs variables. En outre, il est nécessaire de considérer que, tel qu'il a déjà démontré dans plusieurs études, le chevauchement des catégories cliniques et génétiques peut diminuer la précision de la relation (Ashizawa et al., 1992; Hunter et al., 1992; Harley et al., 1993; Lavedan et al., 1993; Redman et al., 1993).

Corrélation entre le nombre de répétitions CTG et l'âge à l'apparition des premiers symptômes

Bien qu'il soit possible de constater que, de façon générale, l'âge moyen à l'apparition des premiers symptômes tend à diminuer avec une augmentation du nombre de répétitions CTG (graphique 3.2), la corrélation entre ces deux variables n'est pas significative, quelle que soit l'origine parentale de la mutation; il en est de même lorsque tous les individus sont considérés.

Il peut exister d'importantes variations de l'âge à l'apparition des premiers symptômes entre des individus ayant sensiblement le même nombre de répétitions CTG (graphique 3.2). Comme l'échantillon utilisé ici est de petite taille, ces écarts ont plus de poids lors des analyses statistiques et peuvent, en partie, être responsables de l'absence de corrélation. L'utilisation des classes Koch, qui couvrent en moyenne une période de dix ans, de même qu'un plus grand échantillon peuvent donc permettre d'obtenir une corrélation plus significative. Notons que l'influence de certaines erreurs pouvant se produire lors de la détermination de l'âge à l'apparition des premiers symptômes ne doit pas être négligée.

Graphique 3.2. Âge à l'apparition des premiers symptômes selon le nombre de répétitions CTG et l'origine parentale de la mutation.



3.2 Variabilité génotypique intra-fratrie

3.2.1 Caractérisation de la variabilité génotypique intra-fratrie

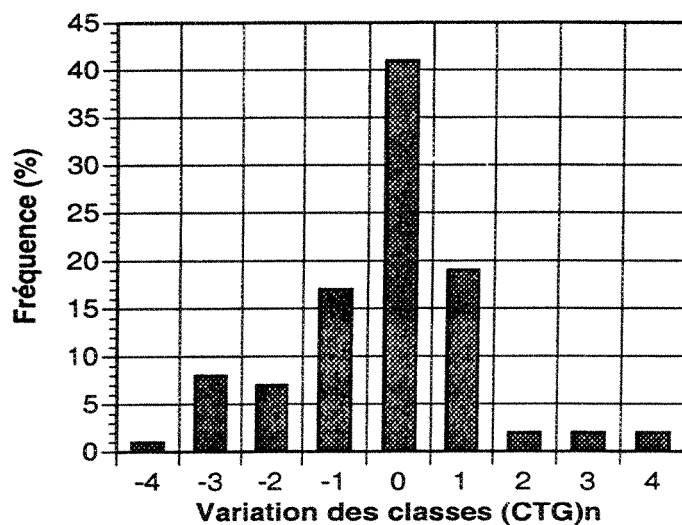
Le calcul de la variation génotypique intra-fratrie révèle que, de façon générale, les différences de taille de $(CTG)_n$ entre deux individus atteints ne sont pas significatives, quelle que soit l'origine parentale de la mutation. Pour la majorité des paires de germains, soit plus de 75%, les variations ne sont pas supérieures à des écarts de plus d'une classe $(CTG)_n$ (graphique 3.3). Ce résultat est plus évident lorsqu'on ne considère que les individus ayant reçu la séquence mutée de leur mère. C'est alors pour plus de 90% des paires de germains que les variations sont cliniquement non significatives (tableau 3.8).

Bien que les résultats obtenus n'indiquent pas une variation génotypique intra-fratrie très importante, certains écarts considérables sont perceptibles. Il semble que ceux-ci soient plus fréquents et atteignent des valeurs plus élevées à l'intérieur des fratries où la mutation provient d'une transmission paternelle. Des résultats semblables ont déjà été rapportés pour la transmission de la séquence $(CAG)_n$ dans la maladie de Huntington (Andrew et al., 1993). Il est possible que cette plus grande variation génotypique, lors d'une transmission paternelle, soit due à l'hétérogénéité des $(CTG)_n$ dans les spermatozoïdes. Il a été observé que, chez la plupart des patients mâles dont la taille de l'allèle est intermédiaire, le nombre de répétitions dans les gamètes couvre un intervalle important, ce qui peut être expliqué par le grand nombre de divisions cellulaires se produisant lors de la spermatogenèse (Jansen et al., 1994).

TABLEAU 3.8
 Distribution des écarts intra-fratries des classes de répétitions (CTG)_n
 selon l'origine parentale de la mutation

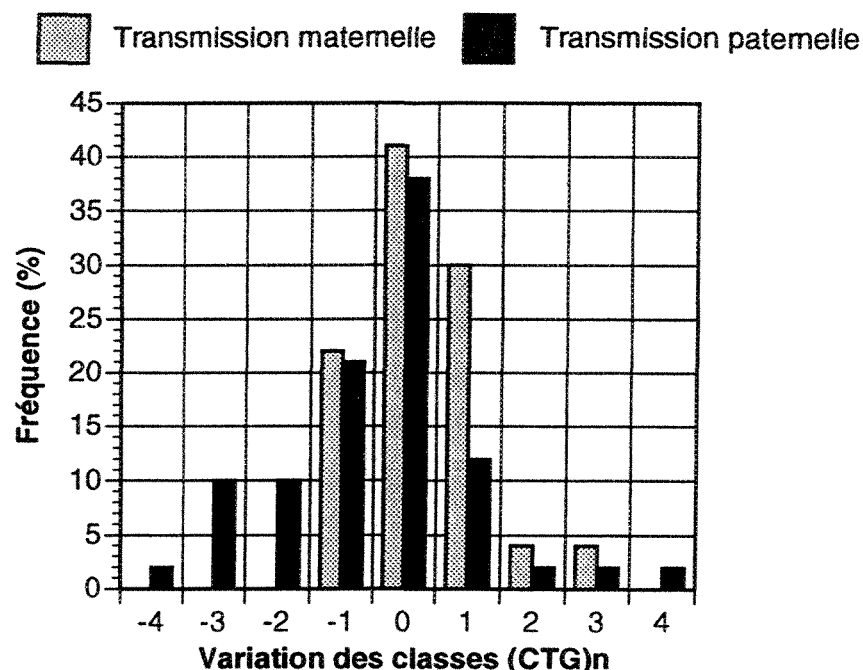
Variation des classes (CTG) _n	Origine parentale de la mutation			Ensemble des fratries
	Transmission maternelle	Transmission paternelle	Origine indéterminée	
Aucune variation cliniquement significative (0 ou ±1 classe)	25 (92,6%)	30 (71,4%)	11 (64,7%)	66 (76,7%)
Variation cliniquement significative (± 2 à 4 classes)	2 (7,4%)	12 (28,6%)	6 (35,3%)	20 (23,3%)
Total	27 (100%)	42 (100%)	17 (100%)	86 (100%)

Graphique 3.3. Distribution (%) des écarts intra-fratries des classes de répétitions (CTG)_n pour l'ensemble des fratries. (Les variations de classes ont été calculées par rapport à la taille de la séquence (CTG)_n du plus vieux germain atteint présent dans la fratrie.)



Il est aussi intéressant de constater que ces variations de classes de répétitions sont généralement des réductions (l'individu le plus jeune tend à avoir une séquence $(CTG)_n$ inférieure à celle de son aîné). Ainsi, puisque les comparaisons sont toujours effectuées par rapport au plus vieil individu atteint présent dans la fratrie, il est possible de dire que la taille de la séquence, lorsqu'elle varie, tend à être supérieure chez les plus vieux germains, lorsque le père transmet la mutation (graphique 3.4).

Graphique 3.4. Distribution (%) des écarts intra-fratries des classes de répétitions $(CTG)_n$ selon l'origine parentale de la mutation. (Les variations de classes ont été calculées par rapport à la taille de la séquence $(CTG)_n$ du plus vieil germain atteint présent dans la fratrie.)



Notons toutefois que, comme ces écarts ne concernent qu'un petit nombre de fratries, il serait prématuré de conclure, uniquement par ces observations, à un effet de l'origine parentale de la mutation sur la variabilité génotypique intra-fratrie. Il serait donc intéressant de reprendre ces analyses avec un échantillon de taille plus importante.

3.2.2 Évaluation des déterminants de la variabilité génotypique intra-fratrie

Rang de naissance parmi les enfants atteints

Les résultats présentés au tableau 3.9 indiquent qu'il n'existe aucun coefficient de corrélation significatif entre la différence du nombre de répétitions CTG et le nombre de naissances d'enfants atteints existant entre deux germains, quelle que soit l'origine parentale de la mutation. De même, lorsque les paires de germains sont divisées selon la présence de variation génotypique cliniquement significative, il est possible de constater que les écarts entre les rangs de naissance se distribuent de façon analogue ($\chi^2=2,08$, $p = 0,55$) (tableau 3.10).

Rang de naissance

Les résultats obtenus lorsque le rang de naissance inclut l'ensemble des membres de la fratrie ne sont pas différents de ceux observés précédemment. Il n'existe aucun coefficient de corrélation significatif entre la différence de classe (CTG)_n et le nombre de naissances existant entre deux germains atteints, peu importe le sexe du parent porteur (tableau 3.9). Les écarts entre les rangs de naissance se distribuent de façon analogue lorsque les paires de germains sont divisées selon la présence de variation génotypique cliniquement significative ($\chi^2=3,91$, $p = 0,42$) (tableau 3.11)

Intervalle intergénésiq

La variation du nombre de répétitions CTG entre deux germains ne paraît pas influencée par l'étendue de l'intervalle intergénésiq existant entre eux. Aucun coefficient de corrélation significatif entre ces deux variables n'a été obtenu, quel que soit le sexe du parent porteur (tableau 3.9). Même lorsque l'intervalle est regroupé en périodes de cinq ans, aucune différence n'est observée entre les germains pour lesquels il y a présence de variation cliniquement significative et

ceux pour lesquels il n'y en a pas ($\chi^2=0,51$, $p=0,78$) (tableau 3.12). Il faut toutefois considérer qu'il existe peu de paires de germains atteints séparés par plus de dix ans. Les résultats obtenus pour ces intervalles sont donc plus sensibles aux biais et donc difficiles à interpréter.

TABLEAU 3.9

Coefficients de corrélation entre les écarts intra-fratries des classes de répétitions (CTG)_n et différentes variables explicatives

	Fratries où la mère est le parent porteur	Fratries où le père est le parent porteur	Ensemble des fratries
Écart entre les rangs de naissance (individus atteints seulement)	$r_s= 0,29^a$ n=27	$r_s= -0,14$ n=42	$r_s= -0,01$ n=86
Écart entre les rangs de naissance	$r_s= 0,25$ n=27	$r_s= 0,00$ n=42	$r_s= 0,07$ n=86
Intervalle intergénésiq ue	$r_s= 0,26$ n=27	$r_s= 0,03$ n=42	$r_s= 0,09$ n=86
Classe (CTG) _n du parent porteur	$r_s= -0,35$ n=16	$r_s= -0,07$ n=14	$r_s= -0,32$ n=30
Âge du parent porteur à la naissance du plus vieux germain	$r_s= -0,16$ n=27	$r_s= -0,40^*$ n=37	$r_s= -0,45^{**}$ n=64
Classe (CTG) _n du plus vieux germain	$r_s= -0,48^*$ n=27	$r_s= -0,74^{**}$ n=42	$r_s= -0,56^{**}$ n=86

Note: La taille de la séquence (CTG)_n et l'âge du parent porteur à la naissance de l'enfant atteint n'étant pas connus pour l'ensemble des fratries, la taille de certains échantillons peut varier.

^a Les coefficients de corrélation ont été calculés en comparant le plus vieil individu atteint présent dans la fratrie aux autres. Les variations de classes (CTG)_n existant entre eux ont été calculées par rapport à la taille de la séquence (CTG)_n du plus vieux germain.

* $p<0,05$ ** $p<0,01$

TABLEAU 3.10

Écarts entre les rangs de naissance (individus atteints seulement) selon la présence de variation génotypique cliniquement significative

Écart entre les rangs de naissance	Paires où il n'y a pas de variation cliniquement significative	Paires où il y a présence de variation cliniquement significative	Total
1	31 (47%)	7 (35%)	38 (44%)
2	14 (21%)	7 (35%)	21 (24%)
3	11 (17%)	4 (20%)	15 (17%)
≥4	10 (15%)	2 (10%)	12 (14%)
Total	66 (100%)	20 (100%)	86 (100%)

TABLEAU 3.11

Écarts entre les rangs de naissance selon la présence de variation génotypique cliniquement significative

Écart entre les rangs de naissance	Paires où il n'y a pas de variation cliniquement significative	Paires où il y a présence de variation cliniquement significative	Total
1	17 (26%)	2 (10%)	19 (22%)
2	13 (20%)	5 (25%)	18 (21%)
3	10 (15%)	6 (30%)	16 (19%)
4	6 (9%)	2 (10%)	8 (9%)
≥5	20 (30%)	5 (25%)	25 (29%)
Total	66 (100%)	20 (100%)	86 (100%)

Taille de la séquence (CTG)_n du parent porteur

Les résultats présentés au tableau 3.9 indiquent que la taille de la séquence du parent porteur n'influence pas la variation génotypique existant parmi ses enfants atteints. Toutefois, bien qu'aucun coefficient de corrélation entre ces deux variables ne soit jugé significatif, il est difficile de conclure immédiatement à une

absence totale de relation. Il est nécessaire de tenir compte de la petite taille des échantillons.

TABLEAU 3.12
Étendue de l'intervalle intergénérisique selon la présence de variation
générisique cliniquement significative

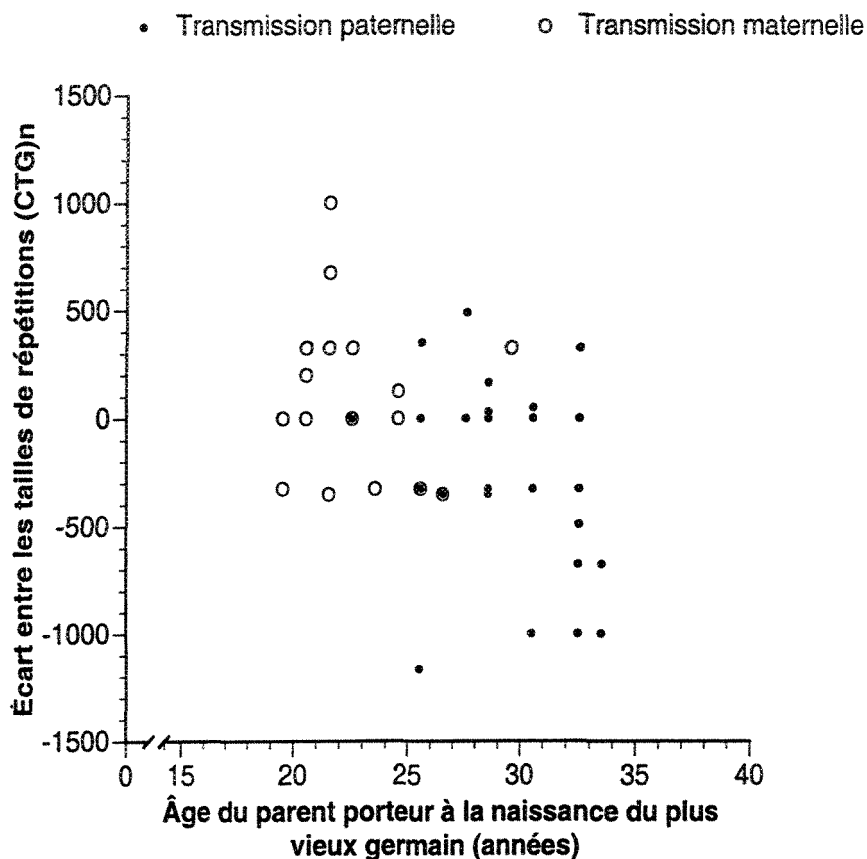
Intervalle intergénérisique (année)	Paires où il n'y a pas de variation cliniquement significative	Paires où il y a présence de variation cliniquement significative	Total
0 - 4	24 (36%)	9(45%)	33 (38%)
5 - 9	24 (36%)	6 (30%)	30 (35%)
≥10	18 (27%)	5 (25%)	23 (27%)
Total	66 (100%)	20 (100%)	86 (100%)

Âge du parent porteur à la naissance du plus vieux germain

La variation généralerisique entre deux germainis atteints semble reliée à l'âge du parent porteur à la naissance du plus âgé des deux, lorsque toutes les fratries sont considérées (tableau 3.9). Le graphique 3.5 démontre que plus l'âge du parent porteur augmente, plus la différence du nombre de CTG entre eux tend à diminuer, jusqu'à l'observation d'une réduction de classe (CTG)_n aux âges parentaux les plus élevés.

Certains facteurs doivent toutefois être considérés avant de conclure aussitôt à l'existence d'une véritable relation. Il a été déterminé ici que l'âge moyen de l'homme à la naissance de son premier enfant ($27,8 \pm 2,9$ ans) est supérieur à celui de la femme ($22,7 \pm 3,3$ ans). Ainsi, la corrélation observée n'est occasionnée, en grande partie, que par la tendance à ce que les variations des classes de répétitions, lorsqu'elles sont présentes, soient plus fréquemment des réductions pour les fratries où le père est le parent porteur, alors qu'aucun écart significatif n'est obtenu pour la majorité des fratries où la mutation provient d'une transmission maternelle (graphique 3.4).

Graphique 3.5. Relation entre la différence du nombre de répétitions CTG entre deux germains atteints et l'âge du parent porteur à la naissance du plus âgé des deux, selon l'origine parentale de la mutation. (Les écarts entre les tailles de (CTG) n ont été calculés par rapport à la taille de la séquence (CTG) n du plus vieux germain.)



Il est toutefois intéressant de mentionner qu'une corrélation significative est aussi observée dans le cas où les comparaisons ne sont effectuées qu'avec les fratries où la mutation provient d'une transmission paternelle (tableau 3.9). Les réductions du nombre de répétitions CTG, entre deux germains atteints, tendent à se produire plus fréquemment lorsque l'âge du père à la naissance du plus âgé augmente (graphique 3.5). Notons que cette relation n'est pas observée si tous les

germains atteints sont comparés deux à deux, de même que lorsqu'une seule paire d'individus par fratrie est conservée. Comme la taille de l'échantillon n'est pas très importante, il est probable que ce résultat ne soit dû qu'à la présence de quelques paires de germains. Il serait souhaitable de refaire les mêmes analyses avec un échantillon plus grand et des fratries de mêmes tailles, afin d'atténuer l'importance de ce biais et d'éviter que les résultats soient influencés par les plus grandes fratries.

Taille de la séquence (CTG) n du plus vieux germain

Une corrélation négative significative entre la variation de la classe (CTG) n entre deux germains atteints et la taille de la séquence mutée du plus âgé des deux est observée, quelle que soit l'origine parentale de la mutation (tableau 3.9).

Bien qu'il n'existe pas une variation génotypique intra-fratrie très significative, l'observation d'une relation aussi forte n'est pas étonnante. Plus la taille de la séquence (CTG) n du plus vieux germain est importante, plus il est probable que celle des prochains enfants atteints soit inférieure ou semblable. Comme les variations intra-fratries du nombre de répétitions CTG sont plus fréquentes lors d'une transmission paternelle de la mutation, cette tendance s'observe surtout à l'intérieur des fratries où le père est le parent porteur (graphique 3.6).

3.3 Variabilité phénotypique intra-fratrie

3.3.1 Caractérisation de la variabilité phénotypique intra-fratrie

Âge à l'apparition des premiers symptômes

De façon générale, l'âge à l'apparition des premiers symptômes varie très peu à l'intérieur des fratries. Pour près de 90% des paires de germains dont la mère est le parent porteur et pour près de 70% de celles où il s'agit du père, la variation de l'âge n'est pas supérieure à un écart de ± 10 ans (tableau 3.13). La plupart du temps un tel écart ne correspond pas à un changement du type de dystrophie myotonique entre deux individus.

Quelques variations d'amplitude considérable, allant quelquefois jusqu'à des différences de plus de 21 ans, peuvent être observées. Elles sont plus fréquentes lors d'une transmission paternelle de la mutation (tableau 3.13). Comme ces écarts ne concernent que quelques paires de germains, il serait toutefois prématuré de conclure immédiatement à un effet de l'origine parentale de la mutation sur la variation intra-fratrie. En outre, les tailles d'échantillon étant très petites, l'influence d'erreurs, qui auraient pu se produire lors de la détermination de l'âge à l'apparition des symptômes, est relativement importante.

Classe Koch

Pour près de la moitié des paires de germains, il n'y a aucune variation de la classe Koch. Il est toutefois intéressant de remarquer la fréquence relativement importante, surtout lors d'une transmission maternelle de la mutation, des réductions d'une classe Koch par rapport à celle du plus vieux germain (tableau 3.14, graphique 3.7). Comme des écarts de moins de deux classes peuvent être considérés comme étant cliniquement non significatifs, ces résultats n'indiquent pas une variation phénotypique apparente. Notons que ce résultat est comparable à

l'observation d'un certain regroupement intra-fratrie des formes congénitales. Il semble en effet que le risque de transmettre la forme congénitale soit beaucoup plus élevé pour les mères qui ont déjà eu un enfant DMC, si bien que, de façon générale, les prochains enfants porteurs ont tendance à avoir aussi un degré d'atteinte très sévère (Koch et al., 1991).

TABLEAU 3.13
Variations intra-fratries de l'âge à l'apparition des premiers symptômes,
selon l'origine parentale de la mutation

Variation de l'âge à l'apparition des premiers symptômes (années)*	Origine parentale de la mutation			Ensemble des fratries
	Transmission maternelle	Transmission paternelle	Origine indéterminée	
< -20	-	1	-	1
- 16 à - 20	2	1	1	4
- 11 à - 15	-	2	1	3
- 6 à - 10	3	4	5	12
- 1 à - 5	4	8	2	14
0	1	3	-	4
1 à 5	6	1	-	7
6 à 10	2	3	2	7
11 à 15	-	2	3	5
16 à 20	-	1	1	2
> 20	-	2	-	2
Total	18	28	15	61

*Les variations de l'âge à l'apparition des premiers symptômes ont été calculées par rapport à l'âge à l'apparition des premiers symptômes du plus vieux germain.

Graphique 3.7. Distribution (%) des écarts intra-fratries des classes Koch selon l'origine parentale de la mutation. (Les variations de classes ont été calculées par rapport à la classe Koch du plus vieux germain atteint présent dans la fratrie.)

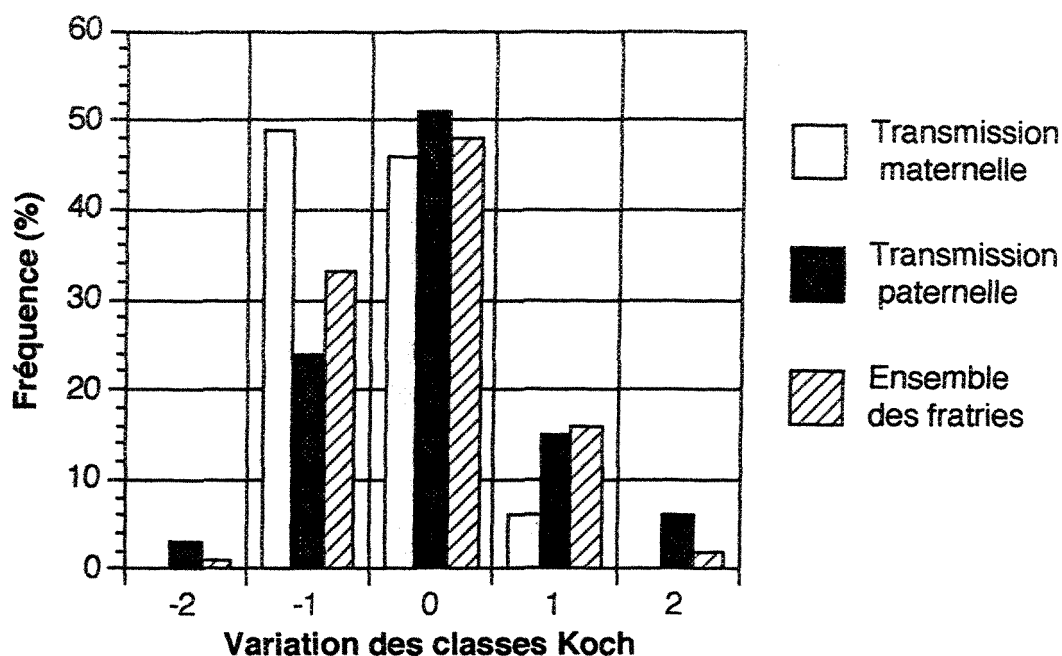


TABLEAU 3.14
Variations intra-fratries du type de dystrophie myotonique,
selon l'origine parentale de la mutation

Variation des classes Koch*	Origine parentale de la mutation			Ensemble des fratries
	Transmission maternelle	Transmission paternelle	Origine indéterminée	
-2	-	1	-	1
-1	17	8	4	29
0	16	17	10	43
1	2	5	7	14
2	-	2	-	2
Total	35	33	21	89

*Les variations de classes Koch ont été calculées par rapport à la classe Koch du plus vieux germain atteint présent dans la fratrie.

3.3.2 Évaluation des déterminants de la variabilité phénotypique intra-fratrie

Rang de naissance parmi les enfants atteints

La variation de l'âge à l'apparition des premiers symptômes n'est pas influencée par le rang de naissance des individus atteints. Il n'existe aucune relation significative entre la variation de l'âge à l'apparition des symptômes et le nombre de naissances d'enfants atteints existant entre deux germains, quel que soit le sexe du parent porteur (tableau 3.15).

Rang de naissance

Un coefficient de corrélation négatif significatif entre la variation de l'âge à l'apparition des premiers symptômes et le nombre de naissances existant entre deux individus atteints est obtenu lorsque le père transmet la mutation (tableau 3.15).

Bien que les variations intra-fratries de l'âge à l'apparition des premiers symptômes ne soient pas très importantes, il semble que plus la différence de rang de naissance entre deux germains atteints augmente, plus les symptômes tendent à apparaître plus tôt chez le cadet. Il serait toutefois prématuré de conclure immédiatement à un effet du rang de naissance lors d'une transmission paternelle de la mutation. Le graphique 3.8 indique que ce résultat n'est dû, en grande partie, qu'à la présence de quelques paires de germains. Il serait donc intéressant que ces analyses soient répétées avec un échantillon plus grand.

TABLEAU 3.15

Coefficients de corrélation entre les écarts intra-fratries de l'âge à l'apparition des premiers symptômes et différentes variables explicatives

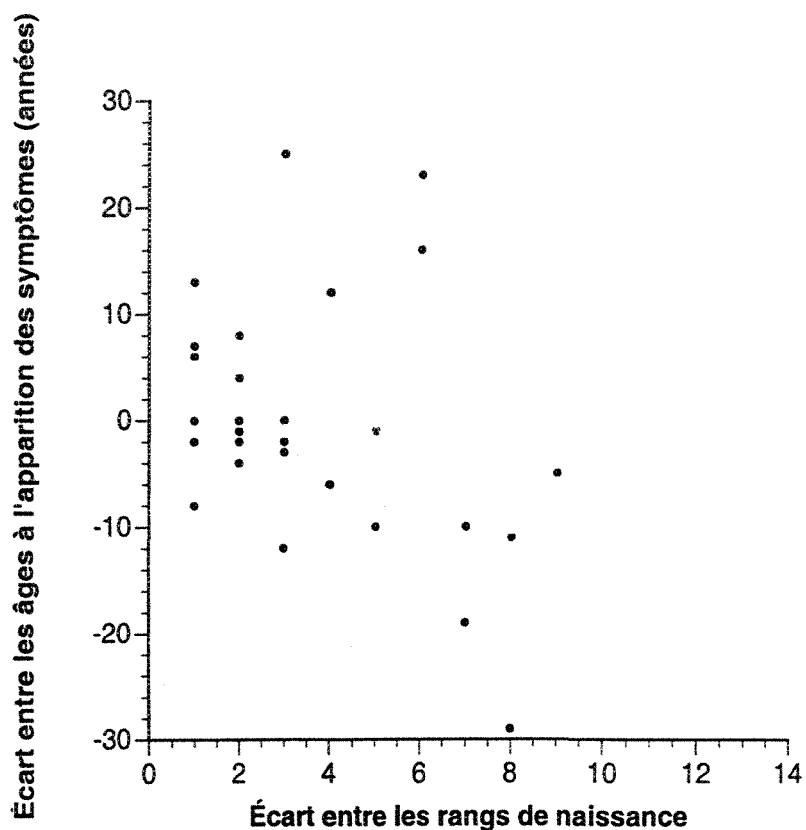
	Fratries où la mère est le parent porteur	Fratries où le père est le parent porteur	Ensemble des fratries
Écart entre les rangs de naissance (individus atteints seulement)	$r_s = -0,17^a$ n=18	$r_s = -0,28$ n=28	$r = -0,15$ n=61
Écart entre les rangs de naissance	$r_s = -0,19$ n=18	$r_s = -0,39^*$ n=28	$r = -0,15$ n=61
Intervalle intergénérisique	$r_s = -0,23$ n=18	$r_s = -0,35$ n=28	$r = -0,16$ n=61
Classe (CTG) _n du parent porteur	$r_s = 0,63$ n=8	$r_s = -0,87$ n=5	$r_s = -0,05$ n=13
Âge du parent porteur à la naissance du plus vieux germain	$r_s = -0,06$ n=18	$r_s = -0,31$ n=25	$r = -0,09$ n=43
Âge à l'apparition des premiers symptômes du plus vieux germain	$r_s = -0,52^*$ n=18	$r_s = -0,42^*$ n=28	$r = -0,42^{**}$ n=61

Note: La taille de la séquence (CTG)_n et l'âge du parent porteur à la naissance de l'enfant atteint n'étant pas connus pour l'ensemble des fratries, la taille de certains échantillons peut varier.

^a Les coefficients de corrélation ont été calculés en comparant le plus vieil individu atteint présent dans la fratrie aux autres. Les variations de l'âge à l'apparition des premiers symptômes existant entre eux ont été calculées par rapport à l'âge à l'apparition des premiers symptômes du plus vieux germain.

*p<0,05 **p<0,01

Graphique 3.8. Relation entre l'écart de l'âge à l'apparition des premiers symptômes et la différence de rang de naissance entre deux germains, lorsque le père transmet la mutation. (Les variations de l'âge ont été calculées par rapport à l'âge à l'apparition des premiers symptômes du plus vieux germain.)



Intervalle intergénérisique

La variation de l'âge à l'apparition des premiers symptômes entre deux germains ne semble pas influencée par l'étendue de l'intervalle intergénérisique existant entre eux, même lorsqu'il est regroupé en périodes de cinq ans (tableau 3.15). Aucun coefficient de corrélation significatif n'a été obtenu, quelle que soit l'origine parentale de la mutation.

Taille de la séquence (CTG)_n du parent porteur

Il ne semble pas y avoir de relation entre le nombre de répétitions CTG du parent porteur et la variation de l'âge à l'apparition des premiers symptômes existant entre ses enfants atteints (tableau 3.15). Toutefois, bien qu'aucun coefficient de corrélation ne soit significatif, il est difficile de conclure à une totale absence de relation compte tenu de la très petite taille de l'échantillon.

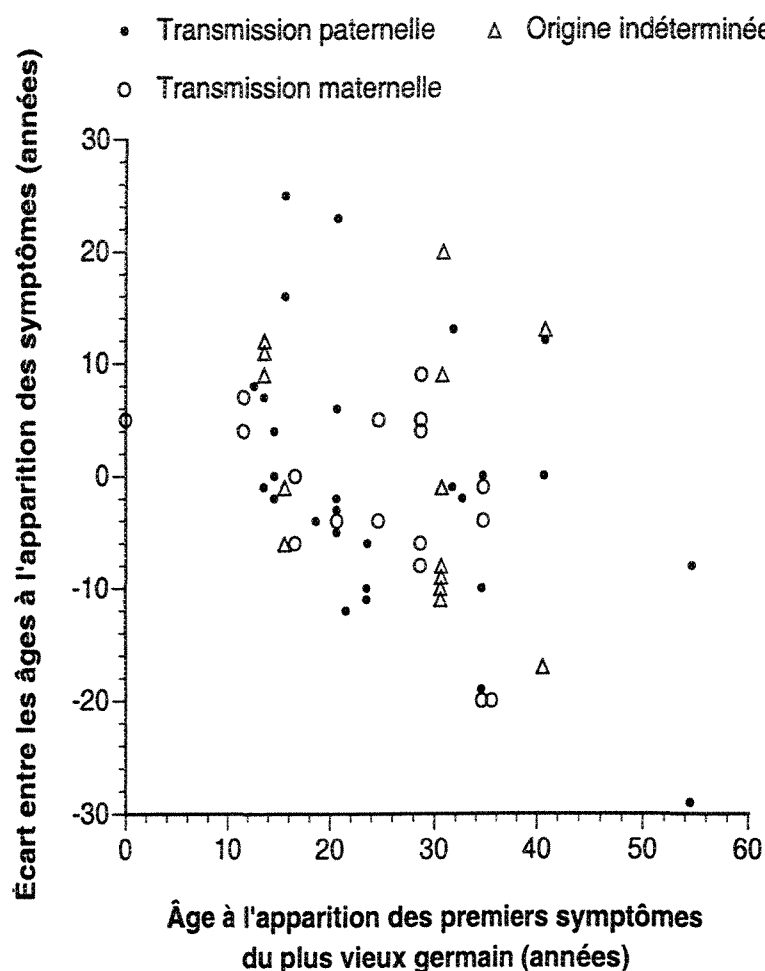
Âge du parent porteur à la naissance du plus vieux germain

Les résultats présentés au tableau 3.15 indiquent que la variation de l'âge à l'apparition des premiers symptômes existant entre deux germains n'est pas influencée par l'âge du parent porteur à la naissance du plus âgé des deux. Aucune corrélation significative n'est observée entre ces deux variables, quel que soit le sexe du parent porteur.

Il a déjà été démontré qu'il existe une variation phénotypique intra-fratrie dans la DM, lors d'une transmission maternelle, et que celle-ci est directement reliée à la différence d'âge entre les germains atteints. Il existerait donc une corrélation positive entre l'âge de la mère à la naissance de ses enfants et la sévérité de leur atteinte (Andrews et al., 1992). Comme la DM est une maladie à évolution progressive, cette observation est supportée par la relation obtenue entre la sévérité des symptômes d'une mère au cours de la grossesse et celle de ses enfants atteints (Koch et al., 1991).

Ces observations ne vont pas à l'encontre des résultats obtenus ici. Bien que ces études observent une certaine variation intra-fratrie du degré d'atteinte, elles n'obtiennent aucune variation phénotypique qui soit cliniquement significative.

Graphique 3.9. Relation entre l'écart de l'âge à l'apparition des premiers symptômes entre deux germains et l'âge à l'apparition des symptômes du plus âgé des deux, selon l'origine parentale de la mutation. (Les variations de l'âge ont été calculées par rapport à l'âge à l'apparition des premiers symptômes du plus vieux germain.)



Âge à l'apparition des premiers symptômes du plus vieux germain

L'écart de l'âge à l'apparition des symptômes existant entre deux germains atteints est fortement relié à l'âge à l'apparition des symptômes du plus âgé des deux (tableau 3.15). Bien qu'il n'existe pas une variation phénotypique intra-fratrie

Il est intéressant de remarquer que les variations de l'âge à l'apparition des symptômes tendent à être plus importantes à l'intérieur des fratries où le degré d'atteinte des individus est moins élevé. Le graphique 3.10 démontre que plus l'âge à l'apparition des symptômes du plus vieux germain augmente, plus les variations de grande amplitude sont fréquentes. Toutefois, ce résultat n'indique pas nécessairement une variation cliniquement significative. Comme les écarts plus importants tendent à se produire dans des fratries où les symptômes apparaissent tard, la plupart du temps ils ne correspondent pas à un changement du type de DM entre les deux germains. Notons qu'il existe malgré tout quelques paires pour lesquelles ces écarts de l'âge à l'apparition des symptômes correspondent à une variation phénotypique apparente. Toutefois, comme ces paires sont peu nombreuses, il est difficile de conclure à une variation phénotypique significative.

3.4 Synthèse des résultats

3.4.1 Corrélation génotype-phénotype

Les résultats obtenus confirment que la taille de la séquence $(CTG)_n$ n'est pas suffisante pour prédire à elle seule la sévérité de l'atteinte, particulièrement lors d'une transmission paternelle de la mutation. Bien qu'une diminution de l'âge à l'apparition des symptômes tend à être observée avec une augmentation de la taille de la séquence mutée, il existe un chevauchement évident entre les catégories cliniques et génétiques.

Les réductions du nombre de CTG dans les couples père-enfant ne s'accompagnent pas d'une apparition plus tardive des symptômes chez ce dernier. Il a même été possible d'observer, à plusieurs reprises, une anticipation clinique de la DM malgré la présence de contraction. Cette observation peut être expliquée, en partie, par l'instabilité somatique de la séquence $(CTG)_n$ dans la DM. En outre, ces résultats suggèrent une influence de l'origine parentale de la mutation. Notons que

cette hypothèse est appuyée par la transmission uniquement maternelle de la forme congénitale (Harper, 1989), bien qu'il soit possible pour le père de transmettre des allèles de taille importante.

Le regroupement des cas de contraction dans un nombre limité de fratries suggère aussi l'influence d'un facteur familial. Il semble en effet y avoir une tendance familiale à la présence de contraction intergénérationnelle de la séquence (CTG)_n. Il est donc envisageable que la force du lien génotype-phénotype puisse dépendre, en partie, du degré de parenté existant entre les différentes familles.

3.4.2 Variabilité génotypique intra-fratrie

De façon générale, le nombre de répétitions CTG varie très peu à l'intérieur des fratries. Les écarts de tailles de répétitions les plus importants sont observés principalement entre les germains dont le père est le parent porteur de la mutation. Il est possible que cette plus grande variation génotypique intra-fratrie, lors d'une transmission paternelle, soit due à l'hétérogénéité du nombre de CTG dans les spermatozoïdes.

Il est difficile d'expliquer la présence de variabilité génotypique intra-fratrie à l'aide des variables étudiées ici. L'écart intra-fratrie du nombre de CTG n'est pas associé aux rangs de naissance, à l'intervalle intergénéral et à la taille de la séquence mutée du parent porteur. Quant à la relation observée avec la taille de la séquence du plus vieux germain, elle ne fait qu'indiquer que plus le nombre de CTG du plus vieux germain est élevé, plus il est probable que celui des prochains enfants soit inférieur.

Il semble que l'âge du père à la naissance du plus vieux germain peut expliquer en partie la variabilité génotypique obtenue lors d'une transmission paternelle. Les réductions du nombre de CTG entre deux germains atteints tendent

à se produire plus fréquemment lorsque l'âge du père à la naissance du plus âgé augmente. Toutefois, comme la taille de l'échantillon est petite, il est probable que ce résultat ne soit dû qu'à la présence de quelques paires de germains.

3.4.3 Variabilité phénotypique intra-fratrie

Les résultats obtenus indiquent qu'il existe très peu de variation phénotypique intra-fratrie, quelle que soit l'origine parentale de la mutation. Les quelques écarts relativement importants de l'âge à l'apparition des symptômes, observés lors d'une transmission paternelle, n'indiquent pas la présence de variations significatives. Comme ces écarts sont observés surtout à l'intérieur des fratries où les symptômes tendent à apparaître tard, ils n'entraînent pas une variation du degré d'atteinte qui est cliniquement observable. Il est nécessaire de mentionner qu'il existe quelques variations du degré d'atteinte beaucoup plus importantes et qui sont présentes lors d'une transmission paternelle de la mutation. Toutefois, compte tenu du fait que ces couples de germains sont très peu nombreux, il serait prématuré de conclure à la présence de variabilité phénotypique intra-fratrie.

Notons que les résultats présentés ici sont semblables à ceux obtenus lorsque tous les individus atteints sont appariés, intra-fratrie, deux à deux, de même que lorsqu'une seule paire de germains par fratrie est conservée. Bien que la situation idéale serait d'étudier un très grand nombre de fratries de même taille, la méthode d'appariement utilisée ici semble réduire de façon acceptable le biais des résultats tout en limitant la perte d'informations.

CONCLUSION

Le premier objectif de ce projet était d'évaluer l'état de la variabilité génotypique et phénotypique à l'intérieur d'une fratrie. Par la suite, l'influence des principales variables, telles que le rang de naissance des individus atteints, l'intervalle intergénéral entre eux, la taille de la séquence mutée et l'âge du parent porteur à la naissance du plus vieux germain atteint, a été mesurée. Afin d'évaluer dans quelle mesure la variation du phénotype peut être expliquée par celle du génotype, l'étude a d'abord commencé par la détermination du potentiel de prédiction du degré d'atteinte à partir de la taille de la séquence (CTG)_n.

La méthode d'appariement utilisée pour l'évaluation de la variabilité intra-fratrie est celle qui semblait offrir le meilleur compromis entre la réduction du biais des résultats en faveur des fratries les plus importantes et les mieux documentées, tout en évitant une trop grande perte d'informations. Toutefois, la situation idéale étant d'avoir un grand nombre de fratries de même taille, il est nécessaire d'admettre qu'un certain biais n'a pu être évité.

Le chevauchement des catégories cliniques et génétiques, l'absence d'une corrélation génotype-phénotype significative lors d'une transmission paternelle ainsi que la présence d'anticipation clinique dans la plupart des couples père-enfant où il y a eu réduction de la taille de la séquence démontrent clairement que le nombre de CTG, à lui seul, ne peut prédire avec une précision suffisante le degré d'atteinte des individus porteurs.

Bien que l'âge à l'apparition des premiers symptômes tende à diminuer avec une augmentation du nombre de CTG, le génotype n'est pas parfaitement corrélé avec l'expression clinique de la DM. L'importance de l'origine parentale de la mutation semble évidente. En outre, le regroupement des cas de contraction de la

taille de la séquence dans un nombre limité de fratries et la présence de quelques individus qui semble pouvoir expliquer l'absence de corrélation suggèrent l'influence d'un facteur familial. Si un tel facteur existe, le regroupement des familles les plus apparentées entre elles pourrait améliorer le potentiel de prédiction génotype-phénotype. L'ajout d'une analyse généalogique à l'étude de la corrélation génotype-phénotype serait donc souhaitable.

Cette étude a montré qu'il existe très peu de variation génotypique et phénotypique dans les fratries. Les formes de DM déjà présentes dans une fratrie peuvent donc aider, en partie, à prédire le degré d'atteinte ou le statut de porteur des individus asymptomatiques. Toutefois, compte tenu de la présence d'un certain nombre d'écarts relativement importants, il serait imprudent que le pronostic soit établi uniquement à l'aide de cet outil, particulièrement lors d'une transmission paternelle de la mutation.

Il est difficile d'affirmer avec certitude que les variables utilisées ici ne peuvent expliquer la présence de ces écarts de plus grande amplitude. Compte tenu de la petite taille de quelques échantillons, certaines analyses devraient être refaites avec des échantillons plus importants. Il n'est pas impossible que l'âge du père à la naissance du plus vieux germain soit déterminant pour la variabilité génotypique et que le rang de naissance influence la variation de l'âge à l'apparition des symptômes. Nous avons constaté que les plus grandes variations de l'âge à l'apparition des premiers symptômes tendent à se produire principalement à l'intérieur des fratries où le degré d'atteinte est moins important. Comme dans ce cas la plupart des écarts entre germains n'entraîneront pas de changement du type de DM, les variations de l'âge, bien qu'elles puissent être statistiquement significatives, n'entraîneront souvent aucun changement cliniquement perceptible.

La faible représentation des formes de DM plus sévères et des séquences (CTG)_n de taille importante fait que l'échantillon utilisé n'est pas totalement

représentatif de la population du Saguenay-Lac-Saint-Jean atteinte de DM. Toutefois, comme cette étude nécessite la présence de plus d'un cas de DM définitive dans une fratrie, un tel biais est pratiquement inévitable. En raison de la diminution du taux de natalité, de la disponibilité des diagnostics prénataux et du conseil génétique pour les parents porteurs, les fratries où il y a plus d'un enfant atteint sont de moins en moins fréquentes. Ainsi, il est difficile d'inclure dans une telle étude des fratries se situant tard dans l'ascendance familiale et qui auront donc un degré d'atteinte plus sévère.

Enfin, compte tenu de l'hétérogénéité et de l'instabilité somatique présentes dans la DM (Lia et al., 1998), il aurait été intéressant que ces analyses soient effectuées à l'aide de données moléculaires provenant de différents tissus. De plus, il est vrai que les résultats auraient pu différer s'ils avaient été obtenus à l'aide du nombre de CTG mesuré dans le tissu musculaire, qui peut être plus élevé que dans le sang (Ansved et al., 1997). Toutefois, comme le but premier de l'étude était d'évaluer la précision d'outils de prédiction du degré d'atteinte, l'analyse des leucocytes semblait préférable puisqu'il s'agit d'une technique plus facilement accessible en clinique.

LEXIQUE

Allèle: Une des formes possibles d'un gène différant par leur séquence nucléotidique.³

Atrophie massétérine: Diminution du volume du muscle élévateur de la mâchoire inférieure.¹

Autosome: Chromosome non sexuel.³

Chromosome: Structure composée d'une longue molécule d'ADN et des protéines associées qui porte le matériel héréditaire d'un organisme.²

Clonus: Contraction répétée d'un muscle provoquée par son étirement et entraînant une trépidation du segment de membre intéressé.¹

Distal: Éloigné de l'origine; éloigné du point d'attache d'un membre au tronc ou d'une structure.³

Dominant: Se dit d'un allèle ou d'une mutation qui, à l'état hétérozygote, conditionne le phénotype.³

Dynamométrie: Mesure de la force musculaire à l'aide d'un instrument mesurant l'intensité d'une contraction musculaire.¹

Dystrophie musculaire: Maladie dégénérative héréditaire caractérisée par des anomalies de développement ou la dégénérescence de divers groupes musculaires.¹

EMG: Électromyogramme. Enregistrement graphique de l'activité électrique qui accompagne la contraction musculaire.¹

Fécondité: Fréquence des naissances pour une femme, un homme ou un couple en âge de procréer.⁷

Fertilité: Aptitude d'une femme, d'un homme ou d'un couple à procréer.⁷

Gène: Région de l'ADN qui contrôle une caractéristique héréditaire précise. Unité fondamentale de l'information génétique.²

Génotype: Constitution génétique d'une cellule ou d'un organisme.²

Hypersomnie: Exagération pathologique de l'aptitude au sommeil.¹

Hypo/aréflexie tendineuse: Diminution/absence de réflexes au niveau des tendons.¹

Intervalle intergénérisique: Intervalle existant entre deux naissances.⁷

Kinase: Enzyme catalisant le transfert de groupements phosphate entre l'ATP et d'autres molécules.⁴

Mortinatalité: Rapport du nombre des enfants mort-nés à celui des naissances au cours d'une même période.¹

Multisystémique: Qui se rapporte à plusieurs systèmes.¹

Mutation: Modification héréditable de la séquence de nucléotides d'un chromosome.²

Myotonie: Retard de la relaxation musculaire suite à une contraction soutenue.⁶

Néoplasme: Prolifération pathologique de cellules se présentant sous la forme d'une tumeur.¹

Nucléotide: Molécule composée d'une base azotée, d'un sucre et d'un groupement phosphate; l'unité structurale de base des acides nucléiques.³

PCR: *Polymerase chain reaction*. Amplification élective d'une séquence d'ADN double-brin, effectuée *in vitro* par extension itérative de deux amorces, situées de part et d'autre de la région considérée, grâce à une ADN polymérase.³

Pénétrance: Pourcentage des sujets porteur d'un gène dominant et exprimant la maladie.³

Phénotype: Ensemble des caractères observables d'une cellule ou d'un organisme. Expression physique du génotype.²

Physiopathologique: Qui perturbe les fonctions physiologiques et est responsable des signes pathologiques.¹

Pléïotropie: Tendence des gènes à intervenir sur plusieurs caractères simultanément.⁵

Proximal: Situé près du point d'attache d'un membre au tronc ou d'une structure près du point d'origine.³

Ptôse palpébrale: Chute de la paupière supérieure (ptôsis).¹

R.O.T.: Réflexe ostéo-tandineux au niveau du biceps (bicipital), de la rotule (rotuléen) et du tendon d'Achille (achilléen).¹

Sterno-cleido-mastoïdiens: Muscle s'insérant sur le sternum, la clavicule et l'apophyse mastoïde.¹

Symptomatologie: Ensemble des symptômes.

Trinucléotide: Groupe de trois nucléotides.

1- Librairie Larousse, 1990 2- Alberts et al., 1994 3- Bourbeau et al., 1996 4- Voet et al., 1990 5- Hartl et al., 1994 6- Bouchard, J.P., 1989 7- Pressat, R., 1983

BIBLIOGRAPHIE

-Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Watson, J. D. *Molecular biology of the cell*. New York: Garland; 1994

-Andrew, S. E., Goldberg, Y. P., Kremer, B., Telenius, H., Theilmann, J., Adam, S., Starr, E., Squitieri, F., Lin, B., Kalchman, M. A., Graham, R. K., Hayden, M. R. The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease. *Nature Genetics* 1993; 4: 398-403

-Andrews, P. I., Wilson, J. Relative disease severity in siblings with myotonic dystrophy. *Journal of Child Neurology* 1992; 7: 161-167

-Ansved, T., Edström, L., Grandell, U., Hedberg, B., Anvret, M. Variation of CTG-repeat number of the DMPK gene in muscle tissue. *Neuromuscular disorders* 1997; 7: 152-155

-Ashizawa, T., Epstein, H. F. Ethnic distribution of myotonic dystrophy gene. *The Lancet* 1991; 338: 642-643

-Ashizawa, T., Dubel, J. R., Dunne, P. W., Dunne, C. J., Fu, Y. H., Pizzuti, A., Caskey, C. T., Boerwinkle, E., Perryman, M. B., Epstein, H. F., Hejtmancik, J. F. Anticipation in myotonic dystrophy: Complex relationships between clinical findings and structure of the GCT repeat. *Neurology* 1992; 42 : 1877-1883

-Ashizawa, T., Anvret, M., Baiget, M., Barcelo, J. M., Brunner, H., Cobo, A. M., Dallapiccola, B., Fenwick, R. G., Grandell, U., Harley, C., Junien, C., Koch, M. C., Korneluk, R. G., Lavedan, C., Miki, T., Mulley, J. C., Lopez de Munain, A., Novelli, G., Roses, A. D., Seltzer, W. K., Shaw, D. J., Smeets, H., Sutherland, G. R., Yamagata, H., Harper, P. S. Characteristics of intergenerational contractions of the CTG repeat in myotonic dystrophy. *Am. J. Hum. Genet.* 1994; 54: 414-423

-Aslanidis, C., Jansen, G., Amemiya, C., Shutler, G., Mahadevan, M., Tsilfidis, C., Chen, C., Alleman, J., Wormskamp, N. G. M., Vooijs, M., Buxton, J., Johnson, K., Smeets, H. J. M., Lennon, G. G., Carrano, A. V., Korneluk, R. G., Wieringa, B., de Jong, P. Cloning of the essential myotonic dystrophy region and mapping of the putative defect. *Nature* 1992; 355 : 548-551

-Bouchard, G., De Braekeleer, M. *Histoire d'un génome*. Sillery (Québec): Presses de l'Université du Québec; 1991

-Bouchard, G., De Braekeleer, M. *Pourquoi des maladies héréditaires? Population et génétique au Saguenay-Lac-Saint-Jean*. Sillery (Québec): Septentrion; 1992

-Bouchard, J. P. La variabilité phénotypique dans la dystrophie myotonique de Steinert. *Can. J. Neurol. Sci.* 1989; 16 : 93-98

-Bourbeau, P., Quirion, P. *Lexique des sciences biologiques*. Montréal: Brault et Bouthillier; 1996

-Brook, J. D., McCurrach, M. E., Harley, H. G., Buckler, A. J., Church, D., Aburatani, H., Hunter, K., Stanton, V. P., Thirion, J. P., Hudson, T., Sohn, R., Zemelman, B., Snell, R. G., Rundle, S. A., Crow, S., Davies, J., Shelbourne, P., Buxton, J., Jones, C., Juvonen, V., Johnson, K., Harper, P. S., Shaw, D. J., Housman, D. E. Molecular basis of myotonic dystrophy: Expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell* 1992; 68 : 799-808

-Brunner, H. G., Smeets, H. J. M., Nillesen, W., Van Oost, B. A., Van Den Biezenbos, J. B. M., Joosten, E. M. G., Pinckers, A. J. L. G., Hamel, B. C. J., Theeuwes, A. G. M., Wieringa, B., Ropers, H. H. Myotonic dystrophy: predictive value of normal results on clinical examination. *Brain* 1991; 114 : 2303-2311

-Brunner, H. G., Brüggewirth, H. T., Nillesen, W., Jansen, G., Hamel, B. C. J., Hoppe, R. L. E., de Die, C. E. M., Höweler, C. J., Van Oost, B. A., Wieringa, B., Ropers, H. H., Smeets, H. J. M. 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.* 1993; 53: 1016-1023

- Buxton, J., Shelbourne, P., Davies, J., Jones, C., Van Tongeren, T., Aslanidis, C., de Jong, P., Jansen, G., Anvret, M., Riley, B., Williamson, R., Johnson, K. Detection of an unstable fragment of DNA specific to individuals with myotonic dystrophy. *Nature* 1992; 355 : 547-548
- Duchesne, L. *La situation démographique au Québec*. Québec: Les publications du Québec; 1998.
- Gourdon, G., Lia, A. S., Duros, C., Junien, C. Dystrophie myotonique de Steinert: un triplet qui n'a toujours pas livré son secret. *Médecine/Sciences* 1997; 13: 1123-1130
- Griggs, R. C., Wood, D. S. and the Working Group on the Molecular Defect in Myotonic Dystrophy. Criteria for establishing the validity of genetic recombination in myotonic dystrophy. *Neurology* 1989; 39: 420-421
- Harley, H. G., Brook, J. D., Rundle, S. A., Crow, S., Reardon, W., Buckler, A. J., Harper, P.S., Housman, D. E., Shaw, D. J. Expansion of an unstable DNA region and phenotypic variation in myotonic dystrophy. *Nature* 1992; 355 : 545-546
- Harley, H. G., Rundle, S. A., MacMillan, J. C., Myring, J., Brook, J. D., Crow, S., Reardon, W., Fenton, I., Shaw, D. J., Harper, P.S. Size of the unstable CTG repeat sequence in relation to phenotype and parental transmission in myotonic dystrophy. *Am. J. Hum. Genet.* 1993; 52: 1164-1174
- Harper, P. S. *Myotonic dystrophy*, deuxième édition. Philadelphia: WB Saunders; 1989
- Harper, P. S. Trinucleotide repeat disorders. *J. Inher. Metab. Dis.* 1997; 20: 122-124
- Hartl, D. L. *Génétique des populations*. Paris: Flammarion; 1994
- Heyer, E., Tremblay, M., Desjardins, B. Seventeenth-century european origins of hereditary diseases in the Saguenay population (Quebec, Canada). *Human Biology* 1997; 69: 209-225

-Höweler, C. J., Busch, H. F. M., Geraedts, J. P. M., Niermeijer, M. F., Staal, A. Anticipation in myotonic dystrophy: fact or fiction? *Brain* 1989; 112 : 779-797

-Hunter, A., Tsiflidis, C., Mettler, G., Jacob, P., Mahadevan, L., Surh, L., Korneluk, R. G. The correlation of age of onset with CTG trinucleotide repeat amplification in myotonic dystrophy. *J. Med. Genet.* 1992; 29: 774-779

-Jansen, G., Willems, P., Coerwinkel, M., Nillesen, W., Smeets, H., Vits, L., Höweler, C., Brunner, H., Wieringa, B. Gonosomal mosaicism in myotonic dystrophy patients: involvement of mitotic events in (CTG)_n repeat variation and selection against extreme expansion in sperm. *Am. J. Hum. Genet.* 1994; 54: 575-585

-Koch, M. C., Grimm, T., Harley, H. G., Harper, P. S. Genetic risks for children of women with myotonic dystrophy. *Am. J. Hum. Genet.* 1991; 48 : 1084-1091

-Lavedan, C., Hofmann-Radvanyi, H., Shelbourne, P., Rabes, J. P., Duros, C., Savoy, D., Dehaupas, I., Luce, S., Johnson, K., Junien, C. Myotonic dystrophy: Size- and sex-dependent dynamics of CTG meiotic instability, and somatic mosaicism. *Am. J. Hum. Genet.* 1993; 52: 875-883

-Lia, A. S., Sez nec, H., Hofmann-Radvanyi, H., Radvanyi, F., Duros, C., Saquet, C., Blanche, M., Junien, C., Gourdon, G. Somatic instability of the CTG repeat in mice transgenic for the myotonic dystrophy region is age dependent but not correlated to the relative intertissue transcription levels and proliferative capacities. *Hum. Mol. Genet.* 1998; 7: 1285-1291

-Librairie Larousse. *Le petit Larousse illustré, 1990.* Paris: Librairie Larousse; 1990

-Lopez de Munain, A., Cobo, A. M., Saenz, A., Blanco, A., Poza, J. J., Martorell, L., Marti-Masso, J. F., Baiget, M. Frequency of intergenerational contractions of the CTG repeats in myotonic dystrophy. *Genetic Epidemiology* 1996; 13: 483-487

-Martorell, L., Monckton, D. G., Gamez, J., Johnson, K. J., Gich, I., Lopez de Munain, A., Baiget, M. Progression of somatic CTG repeat length heterogeneity in the blood

cells of myotonic dystrophy patients. *Hum. Mol. Genet.* 1998; 7 : 307-312

-Martorell, L., Monckton, D. G., Gamez, J., Baiget, M. Intergenerational dynamics of the CTG repeat in myotonic dystrophy: role of age dependent somatic mosaicism and male germline instability. *Second International Myotonic Dystrophy Consortium (IDMC) conference.* 1999; April 21-23, North Carolina, USA.

-Mathieu, J., Simard, M., De Braekeleer, M., Boily, C., Deschênes, A. Partial syndrome of myotonic dystrophy: clinical presentation and follow-up. *Can. J. Neurol. Sci.* 1989; 16 : 99-103

-Mathieu, J., De Braekeleer, M., Prévost, C. Genealogical reconstruction of myotonic dystrophy in the Saguenay-Lac-Saint-Jean area (Quebec, Canada). *Neurology* 1990; 40 : 839-842

-Mathieu, J., De Braekeleer, M., Prévost, C. Myotonic dystrophy: clinical assessment of muscular disability in an isolated population with presumed homogeneous mutation. *Neurology* 1992; 42 : 203-208

-Mathieu, J., Allard, P., Gobeil, G., Girard, M., De Braekeleer, M., Bégin, P. Anesthetic and surgical complications in 219 cases of myotonic dystrophy. *Neurology* 1997; 49 : 1646-1650

-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* 1999; 52 (à paraître).

-Monckton, D. G., Hogg, G. F., Armstrong, J. D. A database of DM alleles, intergenerational transmissions and clinical correlations. *Second International Myotonic Dystrophy Consortium (IDMC) conference.* 1999; April 21-23, North Carolina, USA.

-Pressat, R. *L'analyse démographique*, quatrième édition. Paris: Presses Universitaires de France; 1983

-Redman, J. B., Fenwick, R. G., Fu, Y. H., Pizzuti, A., Caskey, T. Relationship between parental trinucleotide CTG repeat length and severity of myotonic dystrophy in offspring. *Jama* 1993; 269: 1960-1965

-Shelbourne, P., Winqvist, R., Kunert, E., Davies, J., Leisti, J., Thiele, H., Bachmann, H., Buxton, J., Williamson, B., Johnson, K. Unstable DNA may be responsible for the incomplete penetrance of the myotonic dystrophy phenotype. *Hum. Mol. Genet.* 1992; 1 : 467-473

-Steinbach, P., Gläser, D., Vogel, W., Wolf, M., Schwemmle, S. The DMPK gene of severely affected myotonic dystrophy patients is hypermethylated proximal to the largely expanded CTG repeat. *Am. J. Hum. Genet.* 1998; 62: 278-285

-Timchenko, L. T. Human genetics '99: Trinucleotide repeats. Myotonic dystrophy: The role of RNA CUG triplet repeats. *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 64: 360-364

-Voet, D., Voet, J. G. *Biochemistry*. New York, Toronto: John Wiley & Sons; 1990