

UNIVERSITÉ LAVAL

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

PAR

LYNN POTVIN

ÉTUDE DESCRIPTIVE DE LA MORTALITÉ DANS LA DYSTROPHIE
MYOTONIQUE AU SAGUENAY-LAC-SAINT-JEAN.

AVRIL 1994

Droits réservés



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.

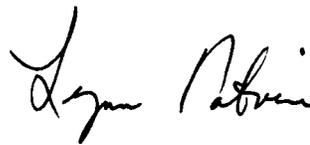
L'auteur conserve néanmoins la propriété du droit d'auteur qui protège ce mémoire ou cette thèse. Ni le mémoire ou la thèse ni des extraits substantiels de ceux-ci ne peuvent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

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.

Ce mémoire a été réalisé à l'Université du Québec à Chicoutimi dans le cadre du programme de maîtrise en médecine expérimentale (volet génétique) extensionné de l'Université Laval à l'Université du Québec à Chicoutimi.

RÉSUMÉ

Cette étude porte sur 177 individus décédés ayant un diagnostic confirmé de dystrophie myotonique (DM). Ces derniers étaient connus des hôpitaux de la région du Saguenay-Lac-Saint-Jean (SLSJ) et/ou de la clinique des maladies neuromusculaires de cette région. L'âge moyen au décès est de 51,3 ans sans différence significative entre les hommes et les femmes. Une progression du nombre de décès en fonction de l'atteinte musculaire est démontrée dans cette étude. L'âge moyen d'apparition des symptômes de la DM a été estimé à 29,8 ans pour 30 individus et la durée moyenne de leur maladie a été de 13,7 ans. Quarante-quatre causes différentes de décès ont été compilées dans cette étude. Regroupées en 9 catégories de mortalité, elles portent principalement sur les causes inconnues de décès (60 cas), les causes pulmonaires (60 cas) et les causes cardiaques (26 cas). Trois municipalités du SLSJ enregistrent une surmortalité des personnes atteintes par rapport à leur population globale; il s'agit entre autres de Chicoutimi et de Jonquière.



Lynn Potvin



Marc De Braekeleer

AVANT-PROPOS

L'auteure témoigne sa plus profonde gratitude aux personnes et organismes suivants sans lesquels la réalisation de ce projet n'aurait pas eu lieu:

le Dr. Marc De Braekeleer, directeur de recherche, professeur au programme de maîtrise en médecine expérimentale (volet génétique);

le Dr. Jean Mathieu, directeur médical de la clinique des maladies neuromusculaires du Saguenay-Lac-Saint-Jean, ainsi que tout le personnel de la clinique;

l'Association Canadienne de la Dystrophie Musculaire, organisme sans but lucratif dont le principal objectif est de promouvoir la recherche sur les maladies neuromusculaires.

L'auteure qui est à l'emploi de l'association a bénéficié de plusieurs journées de libération pour mener à terme son projet.

TABLE DES MATIERES

	<u>Page</u>
RÉSUMÉ.....	3
AVANT-PROPOS.....	4
TABLE DES MATIERES.....	5
LISTE DES TABLEAUX.....	10
LISTE DES FIGURES.....	11
INTRODUCTION.....	13
CHAPITRE 1: LA DYSTROPHIE MYOTONIQUE.....	14
1.1 Historique de la maladie.....	14
1.2 Symptômes.....	15
1.2.1 Forme adulte de la maladie.....	15
1.2.1.1 Atteinte musculaire.....	15
1.2.1.2 La myotonie.....	17
1.2.1.3 Atteinte organique.....	17
1.2.1.3.1 Le système cardio-pulmonaire....	17
1.2.1.3.1.1 L'atteinte cardiaque.....	17

1.2.1.3.1.2 L'atteinte respiratoire.....	18
1.2.1.3.2 Le système endocrinien.....	19
1.2.1.3.3 Le cerveau.....	20
1.2.1.3.4 Les yeux.....	20
1.2.2 Forme congénitale de la maladie.....	21
1.3 Prévalence de la dystrophie myotonique.....	21
1.4 Aspect médical de la maladie.....	22
1.4.1 Aspect génétique.....	22
1.4.2 Diagnostic de la maladie.....	23
1.4.3 Traitement de la maladie.....	24
1.5 La recherche au SLSJ et au Québec.....	25
1.6 Mortalité et dystrophie myotonique.....	29
1.6.1 Age moyen au décès.....	30
1.6.2 Causes de décès.....	30
1.7 Objectifs.....	32
1.7.1 Objectif général.....	32
1.7.2 Objectifs spécifiques.....	32

CHAPITRE 2: MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	34
2.1 Histoire du Saguenay-Lac-Saint-Jean.....	34
2.2 Population à l'étude.....	34
2.3 Méthodologie.....	37
2.3.1 Collecte des données.....	37
2.3.2 Analyse des données.....	40
CHAPITRE 3: RÉSULTATS.....	42
3.1 Nombre de personnes étudiées.....	42
3.2 Sexe.....	42
3.3 Age au décès.....	42
3.4 Années de décès.....	45
3.5 Grades musculaires.....	45
3.6 Age d'apparition des symptômes.....	48
3.7 Durée de la maladie.....	48
3.8 Distribution spatiale des personnes décédées.....	48
3.9 Causes de mortalité.....	52
3.10 Catégories de mortalité.....	52

3.11 Distribution des catégories de mortalité en fonction du sexe.....	55
3.12 Distribution des catégories de mortalité en fonction de l'âge au décès.....	55
3.13 Distribution des catégories de mortalité en fonction du grade musculaire.....	58
3.14 Distribution des catégories de mortalité en fonction de l'âge d'apparition.....	58
3.15 Distribution des catégories de mortalité en fonction de la durée de la maladie.....	60
 CHAPITRE 4: DISCUSSION.....	 62
4.1 Méthodologie.....	62
4.1.1 Décès survenus à l'extérieur de l'hôpital versus à l'hôpital.....	63
4.1.2 Diagnostic fiable de DM.....	64
4.2 Distribution géographique des lieux de résidence au décès.....	65
4.3 Catégories de mortalité en fonction du sexe	65
4.4 Décès par mort subite.....	67
4.5 Décès par traumatismes.....	68
4.6 Décès par complications pulmonaires.....	69

4.7 Décès de cause inconnue.....	69
4.8 Mortalité et grade musculaire.....	70
4.9 Age d'apparition des symptômes et durée de la maladie.....	71
CONCLUSION.....	74
BIBLIOGRAPHIE.....	76

LISTE DES TABLEAUX

	<u>Page</u>
TABLEAU 1: Échelle des grades musculaires développée à la clinique des maladies neuromusculaires de Chicoutimi.....	26
TABLEAU 2: Exemple de fiche de collecte des données pour le projet sur la mortalité dans la dystrophie myotonique.....	39
TABLEAU 3: Age au décès.....	44
TABLEAU 4: Distribution des décès par causes.....	53
TABLEAU 5: Distribution des décès par catégories.....	54
TABLEAU 6: Age moyen par catégories de décès.....	57
TABLEAU 7: Age d'apparition des symptômes et durée de la maladie en fonction des catégories de décès.....	61

LISTE DES FIGURES

	<u>Page</u>
FIGURE 1: Localisation du Saguenay-Lac-Saint-Jean dans la province de Québec.....	35
FIGURE 2: Distribution du nombre de décès par âge.....	43
FIGURE 3: Distribution du nombre de décès par année.....	46
FIGURE 4: Distribution du nombre de décès par grade musculaire.....	47
FIGURE 5: Distribution du nombre de décès par âge d'apparition des symptômes.....	49
FIGURE 6: Distribution du nombre de décès par année de durée de la maladie.....	50
FIGURE 7: Distribution du nombre de décès par municipalités au SLSJ.....	51

FIGURE 8:	Distribution du nombre de décès par sexe et catégorie de décès.....	56
FIGURE 9:	Distribution du nombre de décès par grade musculaire et catégorie de décès.....	59
FIGURE 10:	Comparaison du nombre de malades vivants et décédés par grade musculaire.....	72

INTRODUCTION

Le Saguenay-Lac-Saint-Jean est une région isolée géographiquement qui a une forte incidence et/ou prévalence pour plusieurs maladies héréditaires. Parmi celles-ci, on peut citer la dystrophie myotonique (DM). C'est une maladie héréditaire à transmission autosomale dominante qui se manifeste de façon variable d'une personne à l'autre par de la faiblesse musculaire distale et de la myotonie ainsi que par l'atteinte de plusieurs organes.

La DM a été très étudiée dans cette région, notamment ses aspects moléculaires, cliniques, épidémiologiques, génétiques et socio-géographiques. Alors que la mortalité infantile a fait l'objet d'une recherche dans le cadre d'un mémoire de maîtrise (Dao 1992), la mortalité chez les adultes atteints n'a pas encore été analysée. La littérature anglaise et française concernant la mortalité est d'ailleurs très pauvre. C'est pourquoi j'ai choisi ce sujet.

Cette recherche consiste en une étude descriptive de la mortalité dans la dystrophie myotonique. L'âge moyen au décès de 177 individus décédés avec diagnostic confirmé de DM de même que la répartition spatiale de leurs lieux de résidence au décès et leurs causes de mortalité sont analysés dans le présent ouvrage.

CHAPITRE 1

LA DYSTROPHIE MYOTONIQUE

1.1 Historique de la maladie

L'histoire de la dystrophie myotonique s'échelonne sur trois grandes périodes (Harper 1989). La première période (de 1875 à 1925) se rapporte à la découverte de la maladie ainsi qu'à la description de ses principaux symptômes. En 1909, un médecin allemand reconnaît la maladie comme entité distincte et en élabore une description clinique approfondie à partir de l'observation de neuf patients qui en sont atteints; par la suite, la maladie porte aussi le nom de ce médecin, soit "maladie de Steinert".

Durant la deuxième période de son histoire (1925-1950), les aspects cliniques de la maladie et sa forme de transmission font encore l'objet d'une meilleure description. C'est en 1948 que les travaux de Thomassen et Bell et subséquemment de Lynas (1957) et Klein (1958) concluent définitivement à un mode de transmission autosomal dominant.

La dernière période qui s'étend jusqu'à aujourd'hui marque la fin de la période descriptive de la maladie pour faire place à la période investigatrice de la maladie avec l'application d'une variété toujours croissante de techniques expérimentales.

En 1983, le gène de la maladie est localisé sur le chromosome 19 et le premier marqueur génétique est identifié (Davies et al. 1983). En 1992, des groupes de chercheurs isolent ce gène (Buxton et al. 1992; Fu et al. 1992), rendant les tests de dépistage génétique de la maladie précis.

1.2 Symptômes

Les symptômes de la dystrophie myotonique (DM) peuvent débuter à tout âge de la vie et des personnes porteuses du gène de la maladie peuvent ne jamais développer de symptômes cliniques (Alberts et Roses 1989). La maladie se rencontre sous deux formes distinctes: la forme adulte et la forme congénitale.

1.2.1 Forme adulte de la maladie

1.2.1.1 Atteinte musculaire

L'expression du gène de la maladie varie énormément d'un individu à l'autre et souvent à l'intérieur d'une même famille.

L'atteinte musculaire se présente sous forme de faiblesse musculaire progressive, d'atrophie musculaire et de myotonie. L'atteinte des membres est distale; la force de la musculature proximale est le plus souvent et très longtemps préservée (Bouchard 1989). Une atrophie des muscles intrinsèques de la main s'observe fréquemment mais apparaît plus tardivement et de façon moins marquée que l'atrophie des longs fléchisseurs et des extenseurs des doigts. Une faiblesse du poignet se présente souvent au début de la maladie. Au niveau du pied, une faiblesse des muscles de la dorsiflexion produit souvent une démarche en steppage de même que des chutes. Une faiblesse généralisée des membres se manifeste progressivement, mais la mobilité demeure souvent conservée même à un stade avancé de la maladie. Seulement 4% des personnes atteintes de la maladie utilisent un fauteuil roulant pour se déplacer (Mathieu et al. 1992).

En plus des membres, l'atteinte musculaire touche aussi le visage des personnes atteintes de DM. En effet, un faciès caractéristique se rencontre souvent chez de telles personnes à cause d'une faiblesse généralisée des muscles superficiels du visage et des mâchoires. Une ptose symétrique du visage provoque souvent

un faciès allongé et peu expressif. Les muscles de la phonation et de la déglutition sont aussi affectés, produisant une voix nasale et une prédisposition à aspirer des aliments. La faiblesse des muscles sternocléidomastoïdiens et des muscles antérieurs du cou se rencontre fréquemment et ce, souvent à un stade de la maladie où l'atteinte des autres muscles est relativement légère (Harper 1989). Lorsqu'elle est sévère, la faiblesse des muscles entraîne une mâchoire tombante et une difficulté à garder la bouche fermée (Bouchard 1989). En décubitus dorsal, la personne atteinte de DM éprouve souvent de la difficulté à relever la tête.

En plus des muscles squelettiques, les muscles lisses sont aussi touchés par la maladie. L'atteinte du pharynx et de l'oesophage est documentée dans un grand nombre d'études. La dysphagie qui découle d'une motilité réduite des muscles de ces organes est très souvent rapportée par les personnes atteintes de DM. Les symptômes qui découlent de l'atteinte des muscles lisses de l'estomac sont plus rares même si leur atteinte est scientifiquement reconnue. Une dilatation de l'estomac et une diminution de son péristaltisme ont en effet été démontrées chez plusieurs personnes. Une fréquence élevée de problèmes de motilité a aussi été observée au niveau du petit intestin sans toutefois causer dans la plupart des cas des problèmes graves de malabsorption. Des coliques abdominales rendent inconfortables plusieurs personnes atteintes de DM, particulièrement les plus jeunes (Harper 1989). Les personnes atteintes de DM peuvent présenter de la constipation ou de la diarrhée, conséquences de problèmes de motilité au niveau du côlon. Une incidence élevée chez ces personnes de calculs biliaires découle d'une anomalie de la vésicule biliaire ou d'un défaut du métabolisme du cholestérol et des acides biliaires. Le tractus urinaire n'est généralement pas touché par la maladie (Harper 1989). Par contre, des anomalies au niveau des muscles utérins provoquent des contractions utérines incoordonnées pendant la grossesse et l'accouchement, rendant ces dernières risquées tant pour la mère que pour le fœtus.

1.2.1.2 La myotonie

La myotonie constitue un symptôme presque constant et souvent très précoce de la maladie (Harper 1989). Ce symptôme s'observe surtout dans les muscles des mains et consiste en une difficulté à les détendre après les avoir fermement contractés.

Plusieurs personnes atteintes de DM rapportent une difficulté à relâcher la main après une poignée de main ou même à relâcher certains objets comme des poignées de porte ou le volant d'une automobile. L'aggravation de ce symptôme par le froid est aussi souvent rapportée par les personnes atteintes de la maladie. Les symptômes précoces de la maladie au niveau de la main résultent d'avantage de la myotonie que de la faiblesse musculaire (Harper 1989). Peu de problèmes cliniques sévères découlent directement de ce symptôme et plusieurs personnes qui le présentent ne s'en plaignent jamais. La myotonie peut aussi apparaître au niveau de la langue après percussion et au niveau des muscles respiratoires. Finalement, ce symptôme est plus marqué chez les personnes présentant une faiblesse musculaire légère et peut difficilement s'observer dans les cas sévères d'atrophie musculaire (Harper 1989).

1.2.1.3 Atteinte organique

1.2.1.3.1 Le système cardio-pulmonaire

Les problèmes cardio-pulmonaires sont fréquents dans la DM. Ils consistent principalement en anomalies de conduction cardiaque et en infections bronchopulmonaires.

1.2.1.3.1.1 L'atteinte cardiaque

La majorité des personnes atteintes de DM ne rapportent aucun symptôme cardiaque. Pourtant, la plupart de ces personnes présentent des anomalies de l'électrocardiogramme (ECG), conséquences d'anomalies du système de conduction auriculo-

ventriculaire. Ainsi, de 60% à 100% de ces personnes présenteraient de telles anomalies (Rey et al. 1989). Leur faiblesse somatique réduirait la demande cardiaque et masquerait les symptômes de la maladie cardiaque (Hartwig et al. 1983). La proportion d'ECG anormaux augmente avec la sévérité de la maladie (Olofsson et al. 1988).

Par ailleurs, des anomalies cardiaques sont souvent décelées avant toute autre manifestation de la maladie. Aucune variable clinique, telle que la progression de la faiblesse musculaire, ne peut aider à prédire la progression de l'atteinte du système de conduction cardiaque (Hawley et al. 1991). Les anomalies cardiaques les plus fréquemment observées à l'ECG consistent en intervalles PR prolongés et en délais de conduction intraventriculaire (Nguyen et al. 1988). Plusieurs études confirment qu'un prolapsus de la valvule mitrale est fréquent dans la maladie (Harper 1989). Ce problème prédispose parfois aux embolies cérébrales (Cooke et al. 1978) mais cette complication ne semble pas toucher un grand nombre de personnes atteintes de la maladie. Les problèmes cardiaques peuvent provoquer une mort subite chez des personnes atteintes de DM, peu importe leur degré d'atteinte musculaire (Harper 1989). Par ailleurs, ces personnes ne présenteraient pas davantage de problèmes de maladie coronarienne (angine et infarctus du myocarde) que la population générale (Harper 1989).

1.2.1.3.1.2 L'atteinte respiratoire

Les problèmes respiratoires sont fréquents chez les personnes atteintes de DM, particulièrement chez les plus sévèrement atteintes. Aucune évidence d'atteinte directe du tissu pulmonaire et bronchique n'a pu être démontrée. Les problèmes respiratoires relèvent plutôt des mécanismes suivants qui touchent indirectement les bronches et les poumons: aspiration de nourriture ou de liquides reliée à la faiblesse de la musculature pharyngo-oesophagienne; faiblesse et myotonie des muscles respiratoires; anomalie cérébrale probable du contrôle de la respiration (Harper 1989). Des infections

respiratoires répétées, de la fièvre et de la douleur thoracique constituent les symptômes secondaires à l'aspiration. La faiblesse des muscles respiratoires entraîne des échanges gazeux inadéquats de même qu'une toux inefficace. Des anomalies d'origine cérébrale encore non identifiées causeraient de l'hypoventilation alvéolaire, provoquant de l'hypersomnie chez plusieurs personnes atteintes de la maladie.

Un risque significativement plus élevé de complications respiratoires en période post-opératoire se rencontre chez les patients atteints de DM ayant subi une anesthésie générale (Mathieu et al. 1992).

Le taux de complications post-opératoires est aussi plus élevé suivant le type de chirurgie, les chirurgies abdominales hautes provoquant le plus grand risque de complications. Les complications respiratoires majeures qui requièrent la ventilation prolongée surviennent exclusivement chez les patients qui présentent une atteinte musculaire sévère (Mathieu et al. 1992).

1.2.1.3.2 Le système endocrinien

Entre 60% et 80% des hommes atteints de la maladie présentent de l'atrophie testiculaire (Harper 1989). Ce symptôme survient même chez des hommes légèrement atteints de la maladie. Par ailleurs, aucune évidence d'anomalie ovarienne n'a été décelée chez les femmes atteintes de DM. La fertilité est modérément réduite chez les deux sexes (Harper 1989) mais plusieurs personnes atteintes ont engendré de nombreux enfants (Dao 1992).

Des anomalies au niveau du métabolisme du glucose sont aussi décelées chez plusieurs de ces personnes mais le diabète clinique survient rarement.

Une calvitie précoce survient fréquemment chez les hommes atteints de DM, en général surtout chez les sujets sévèrement

atteints (Harper 1989). Les causes de ce problème sont encore inconnues. De rares cas de calvitie chez des femmes atteintes de DM ont aussi été observés.

1.2.1.3.3 Le cerveau

② Les personnes atteintes de DM présentent dans une forte proportion de la déficience intellectuelle ainsi que des problèmes de comportement: capacité d'initiative réduite, tempérament apathique, inertie (Harper 1989). L'hypersomnie qui découle de l'hypoventilation alvéolaire expliquerait en partie ce phénomène qui est toutefois sans relation avec le degré d'atteinte musculaire. Des anomalies cérébrales microscopiques encore non expliquées mais qui seraient reliées à la somnolence et aux problèmes cognitifs ont été rapportées dans certaines études. Toutefois, la plupart des autopsies effectuées chez ces personnes n'ont relevé aucune anomalie cérébrale.

1.2.1.3.4 Les yeux

Les cataractes à un âge relativement jeune constituent un signe presque constant de la maladie. Environ 90% des adultes atteints de DM présentent en effet ce symptôme (Alberts et Roses 1989). Il s'agit de cataractes spécifiques à la maladie qui dans certains cas ne causent aucune altération de la fonction visuelle et qui peuvent constituer l'unique symptôme de la maladie. Aussi, ce symptôme ne dépend pas du degré d'atteinte musculaire. Plusieurs personnes atteintes de DM doivent par ailleurs recourir à la chirurgie pour l'exérèse de ces cataractes qui peuvent altérer la capacité visuelle.

Moins bien reconnue dans la maladie, des anomalies rétiniennes, la plupart du temps asymptomatiques, font aussi partie du tableau clinique de la maladie (Harper 1989). Il s'agit de dégénérescence pigmentaire périphérique ou de lésions maculaires centrales.

Une altération de la vision chez ces personnes découle aussi parfois d'une ptose symétrique des paupières.

1.2.2 Forme congénitale de la maladie

→ La forme congénitale de la DM survient dès la naissance et se rencontre uniquement lorsque le gène de la maladie est transmis à l'enfant par une mère qui en est porteuse, peu importe le degré d'atteinte musculaire de cette dernière. (Dans certains cas, la naissance d'un enfant atteint d'une forme congénitale de DM permet le diagnostic de la maladie chez la mère par ailleurs peu symptomatique ou asymptomatique.) A la naissance, l'enfant atteint de la forme congénitale de DM présentera les symptômes suivants: faiblesse bilatérale des muscles faciaux avec bouche entrouverte, hypotonie, détresse respiratoire, difficulté à s'alimenter et pieds bots. Les décès périnataux sont fréquents. L'enfant atteint présentera en général dans ses premières années un retard psychomoteur important.

Toutefois, une amélioration de ses fonctions motrices se fera progressivement, son handicap devenant davantage intellectuel que physique avec le temps (Harper 1989). En effet, le handicap intellectuel de léger à modéré est constant dans la forme congénitale de la maladie.

Finalement, l'enfant atteint d'une forme congénitale de DM présentera à l'âge adulte les mêmes symptômes que ceux de la forme adulte de la maladie.

1.3 Prévalence de la dystrophie myotonique

La DM constitue la forme de dystrophie musculaire la plus fréquemment rencontrée chez l'adulte. Elle se rencontre aussi partout dans le monde et au sein de toutes les races de l'humanité avec une distribution de fréquence plutôt égale, sauf dans la région

du Saguenay Lac-St-Jean (SLSJ) où elle présente la plus forte prévalence mondiale. La prévalence de cette maladie a été établie à 1/514 dans la région du SLSJ (De Braekeleer 1991).

La prévalence de la maladie dans le monde s'établit entre 2,4 et 5,5 par 100,000 personnes (Mathieu et al. 1990). Dans la population canadienne de race blanche et non francophone, elle s'établit à 1/25,000 (De Braekeleer 1991). Pour l'ensemble du Québec, la prévalence moyenne de la maladie est d'environ dix fois plus grande que partout ailleurs dans le monde (1/2500).

1.4 Aspect médical de la maladie

1.4.1 Aspect génétique

Le mode de transmission autosomale dominante constitue l'unique forme de transmission de la maladie observée à ce jour. Le gène de la maladie, identifié sur le bras long du chromosome 19 (19q13.3), présente une pénétrance presque complète vers la cinquantaine. Très peu de cas de nouvelles mutations ont aussi été observés. Par ailleurs, le clonage de la région 19q13.3 du chromosome 19 (Buxton et al. 1992; Fu et al. 1992) a permis d'identifier des séquences "CTG" répétées présentant des augmentations de nombre parmi les personnes étudiées. Cette séquence est très variable dans la population; en général un individu présente entre 5 et 27 copies de cette séquence d'ADN. Par ailleurs, les personnes légèrement atteintes de DM présentent au moins 50 copies de cette séquence. La longueur de cette séquence augmente avec la sévérité de la maladie et varie parmi les membres atteints d'une même famille. Une augmentation de la longueur de cette séquence à travers les générations a aussi pu être observée dans plusieurs cas, appuyant l'hypothèse du phénomène d'anticipation de la maladie, phénomène qui n'est toutefois pas encore entièrement démontré. Ce phénomène consiste à voir apparaître la maladie dans une forme plus sévère et plus précoce à travers les générations. La

recherche se poursuit en vue d'identifier le problème biochimique qui découle du gène défectueux (Brook et al. 1992).

1.4.2 Diagnostic de la maladie

L'observation des signes extérieurs de la maladie chez les patients qui en présentent le phénotype ainsi qu'une histoire familiale positive orientent assez facilement le diagnostic (Bouchard 1989).

Une atrophie temporale, une faiblesse des muscles faciaux, une ptose des paupières, une calvitie chez l'homme, une voix nasillarde, une faiblesse et une myotonie des mains font partie, entre autres, des signes cliniques fréquemment observables chez ces personnes. Leur diagnostic est confirmé lors d'un examen neurologique, d'un électro-myogramme et d'un examen du cristallin à la lampe à fente.

Par ailleurs, une personne peut porter le gène de la DM et demeurer asymptomatique jusqu'à un âge avancé ou même toute sa vie. L'investigation clinique ne permet donc pas de distinguer tous les individus porteurs du gène de la maladie. Des marqueurs génétiques étroitement associés au locus du gène de la DM rendent toutefois possible le diagnostic prédictif des individus asymptomatiques provenant de familles informatives avant le début éventuel de leurs symptômes. Cette étude des marqueurs peut maintenant être couplée à la détermination du nombre de séquences répétitives "CTG".

Une famille informative est constituée de personnes atteintes de DM, vivantes et présentes sur deux générations consécutives à l'intérieur d'une même famille (parents-enfants), et qui acceptent de fournir un échantillon de leur sang pour une analyse en biologie moléculaire. Le dépistage prénatal peut aussi s'offrir à la femme enceinte atteinte de DM pendant le premier trimestre de sa grossesse.

1.4.3 Traitement de la maladie

Aucun moyen thérapeutique n'existe actuellement en vue de guérir la maladie ou d'en retarder la progression. Par contre, plusieurs symptômes directement ou indirectement reliés à la maladie peuvent être soulagés et certaines complications évitées.

Ainsi, différents médicaments peuvent aider à diminuer la myotonie. Un stimulant du système nerveux central aide dans certains cas à diminuer l'hypersomnolence diurne. Des médicaments et la mise en place d'un entraîneur électro-systolique peuvent aussi améliorer les troubles majeurs du rythme cardiaque. Par ailleurs, les problèmes oculaires et des muscles lisses font de ces personnes une clientèle toute indiquée pour certaines chirurgies. L'exérèse des cataractes, la correction de la ptose des paupières, la cholécystectomie et les interventions gynécologiques telles que les césariennes constituent en effet des interventions chirurgicales très fréquentes chez ces personnes. Des mesures spéciales en anesthésie diminuent le risque potentiel de problèmes respiratoires secondaires à l'anesthésie générale chez des patients déjà diagnostiqués.

Différents domaines de la réadaptation physique permettent aussi à ces personnes une meilleure qualité de vie. La physiothérapie, l'ergothérapie et l'orthophonie proposent toutes sortes de moyens pour faire face aux déficiences qu'entraîne la maladie. Des exercices physiques ou des appareils à utiliser à la maison sont souvent recommandés par ces professionnels: orthèses tibiales, chaise de bain hydraulique, appuis sécuritaires pour la toilette, etc.

Le conseil génétique assuré par un professionnel dans ce domaine permet aux personnes à risque de DM ou qui en sont atteintes de faire des choix éclairés en matière de reproduction. L'infirmière communautaire est souvent la professionnelle qui côtoie le plus souvent les familles touchées par la maladie. C'est

souvent elle qui, entre autres, constate les premiers signes de complications reliés à cette maladie et qui aide le patient à prendre les mesures nécessaires pour traiter ces complications.

1.5 La recherche au SLSJ et au Québec

La région du SLSJ connaît une incidence et/ou une prévalence élevées pour certaines maladies héréditaires, notamment pour la dystrophie myotonique (De Braekeleer 1991). Plusieurs études ont été menées dans cette région et dans la province de Québec en vue d'éclairer cette situation.

La région du SLSJ dispose des services d'une clinique des maladies neuromusculaires depuis 1980. Mise d'abord sur pied à l'Hôpital de Chicoutimi puis à la Villa des Lys d'Alma en 1989, la clinique constitue pour les chercheurs une source de données précieuse en ce qui concerne la maladie.

L'analyse de ces différentes données a permis de mieux cerner certains aspects cliniques de la maladie, dont l'âge d'apparition des symptômes qui a pu être établi entre l'âge de 10 et 30 ans dans la forme adulte de DM (Mathieu et al. 1992).

L'évaluation de l'atteinte musculaire de 295 patients atteints de la forme adulte de la DM avec comme outil de référence une échelle de mesure comportant cinq grades musculaires (Mathieu et al. 1992) a mis en lumière certaines caractéristiques de la maladie au SLSJ. Le tableau 1 énumère ces différents grades musculaires qui se basent uniquement sur l'atteinte clinique des muscles, sans référence à l'impact fonctionnel de la faiblesse musculaire. Au grade 1 de la maladie, la personne atteinte de DM est asymptomatique; son diagnostic est confirmé par des décharges myotoniques à l'électromyogramme ou par des densités colorées au niveau du cristallin à l'examen ophtalmologique ou par analyse moléculaire. Au grade 2 de la DM, les signes cliniques suivants sont décelés: myotonie, faiblesse des muscles du visage, atrophie temporale, ptose des

Tableau 1. Échelle des grades musculaires développée à la clinique des maladies neuromusculaires de Chicoutimi.

Grade 1	Aucun signe clinique (diagnostic par électromyographie, examen à la lampe à fente ou analyse ADN)
Grade 2	Signes minimes (myotonie, faiblesse faciale, pas de faiblesse distale)
Grade 3	Faiblesse distale
Grade 4	Faiblesse proximale légère ou modérée
Grade 5	Faiblesse proximale sévère (fauteuil roulant)

paupières, voix nasale et faiblesse des muscles mastoïdiens. Au grade 3 de la maladie, les muscles distaux des membres inférieurs et supérieurs sont atteints, particulièrement les extenseurs et les fléchisseurs des doigts et du poignet, ainsi que les dorsifléchisseurs du pied. Une faiblesse proximale se présente au niveau des membres inférieurs et/ou supérieurs en même temps qu'une faiblesse distale plus sévère au grade 4 de la maladie. Finalement, au grade 5 de la maladie, les patients présentent une faiblesse proximale sévère affectant leur mobilité parfois jusqu'à l'usage d'un fauteuil roulant pour se déplacer sur de courtes ou de longues distances.

Par ailleurs, cette étude de 295 patients (Mathieu et al. 1992) a montré une grande variabilité d'expression de la maladie à l'intérieur de ces 5 grades de même qu'une variation importante de la vitesse de progression de la maladie.

Aucune relation significative entre la vitesse de progression de la maladie, le sexe des patients, le sexe du parent atteint de DM et l'âge d'apparition des symptômes n'a pu être établie. La sévérité très variable de l'atteinte musculaire ainsi que l'absence de relation significative entre l'âge d'apparition des symptômes et la vitesse de progression de la maladie suggèrent une influence multi-allélique au locus de la DM ou à d'autres loci (Mathieu et al. 1990).

La reconstitution généalogique de 88 familles du SLSJ touchées par la maladie a par ailleurs rendu possible l'identification d'un couple d'ancêtres communs à toutes ces personnes, suggérant fortement l'homogénéité génétique du gène de la maladie au SLSJ (Mathieu et al. 1990).

Par ailleurs, Bouchard G. et al. (1989) ont montré que le gène de la DM a été introduit dans la population du SLSJ par environ une soixantaine de personnes malades immigrées de la région voisine de Charlevoix depuis le milieu du 19^{ième} siècle. La fécondité élevée de ces personnes a par la suite favorisé la transmission du gène de la

DM dans la population régionale, expliquant aujourd'hui la forte prévalence de la maladie qui y subsiste.

Une série d'articles publiés à la suite d'un symposium sur la DM en 1986 a permis aussi la diffusion de plusieurs informations sur la maladie.

Entre autres, Bouchard J.-P. (1989) met l'accent sur la grande variabilité du phénotype: le tableau va du patient asymptomatique aux formes précoces et sévères, en passant par maintes possibilités d'expression phénotypique.

Mathieu et al. (1989) décrivent le syndrome partiel de la DM par le biais d'une étude portant sur 130 individus porteurs d'un syndrome partiel. Le syndrome partiel de la DM est constitué de différentes anomalies ophtalmiques et/ou neuromusculaires pouvant évoquer la présence de la maladie, malgré l'absence de myotonie ou d'anomalies cristallines typiques. L'évolution du syndrome partiel de la DM est variable: il peut persister, progresser vers une forme typique de DM ou même disparaître.

Paris et al. (1989) rappellent les complications de la grossesse associées à la DM: exacerbation de la myotonie, complications obstétricales (avortement spontané, polyhydramnios, anomalie de la contraction utérine, hémorragie utérine, etc), naissance d'un enfant atteint de la forme congénitale de DM. La conduite à prendre vis-à-vis de la mère atteinte de DM y est aussi décrite: conseil génétique, surveillance de l'activité foetale, évaluation respiratoire de la patiente, etc.

Bouchard G. et al. (1989) traitent de l'origine et de la reproduction du gène de la DM au Saguenay. Dans l'ensemble, les patients paraissent très peu désavantagés par rapport aux autres du point de vue de la reproduction ainsi que de celui de la mobilité géographique et professionnelle.

Laberge (1989) discute de la distribution géographique des lieux de résidence des patients atteints de DM, distribution qui supporte l'hypothèse d'homogénéité génétique du gène de la maladie dans la population québécoise.

L'étude des généalogies de 10 familles touchées par la maladie qui remonte à une agrégation de 25 fondateurs, de même que l'analyse de la distribution des allèles de l'apolipoprotéine E dans les populations du Québec, du SLSJ et dans les autres familles touchées par la DM constituent aussi des arguments importants en faveur de l'homogénéité du gène de la maladie.

Une étude de la fécondité et de la mortalité infantile dans la DM au SLSJ a montré que le comportement reproducteur et la mortalité infantile (à l'exception des enfants des mères atteintes) ont été semblables de 1850 à 1970 à la population régionale (Dao 1992).

Perron et al. (1989) ont par ailleurs étudié les aspects socio-économiques de la maladie et ont montré, entre autres, une sous-scolarisation des personnes atteintes par rapport à la population générale ainsi qu'un niveau économique inférieur au seuil de la pauvreté pour 57% des familles étudiées.

1.6 Mortalité et dystrophie myotonique

Bien que des personnes atteintes de DM aient vécu jusqu'à un âge très avancé, il n'en demeure pas moins que plusieurs de ces personnes présenteront des complications entraînant leur décès à un âge relativement jeune, voire même très jeune. L'âge au décès de plusieurs de ces personnes est rapporté dans la littérature, de même que les causes de leur décès. Mentionnons que les études portant sur la mortalité des personnes atteintes de DM se présentent le plus souvent sous forme d'histoires de cas de quelques individus seulement.

1.6.1 Age moyen au décès

Harper (1989) mentionne plusieurs résultats d'études peu récentes quant à la détermination de l'âge moyen au décès de groupes de personnes atteintes de DM. Ainsi, Thomassen (1948) établit l'âge moyen au décès de 24 patients à 43,5 ans; Bell (1948) établit cet âge à 44,7 ans à partir du recensement de 85 cas publiés; Klein (1958) détermine cet âge à 50,6 ans et des résultats similaires à ceux de son étude ressortent plus tard des études de Grimm (1975). Le taux élevé de mortalité néonatale dans la forme congénitale de la maladie n'apparaît pas dans ces résultats. Plus récemment, Nguyen et al. (1988) déterminent à 42 ans l'âge moyen de 12 personnes décédées.

1.6.2 Causes de décès

La plupart des décès des personnes atteintes de DM rapportés dans la littérature sont attribuables à des complications cardiaques et pulmonaires. Selon Moore et Moore (1987), la mort survient à un âge moyen, d'insuffisance respiratoire, de bronchopneumonie ou d'anomalies de conduction cardiaque progressant vers un bloc complet; la mort peut aussi survenir subitement ou faire suite à une anesthésie.

Ces personnes présentent une incidence plus élevée de mort subite que celle de la population générale. Environ 12% des décès observés découlent de blocs auriculo-ventriculaires et d'arythmie ventriculaire (Melacini et al. 1988). Un bloc auriculo-ventriculaire syncopal ou une fibrillation ventriculaire paroxystique provoquerait la mort subite de 10% de ces personnes (Himbert. 1970). Hiromasa et al. (1988) établit quant à lui à 30% la fréquence des décès de ces personnes par mort subite; Floreck et al. (1990) établit cette fréquence entre 0 et 4%; Nguyen et al. (1988) dans une étude portant sur 19 personnes décédées établissent cette fréquence à 33% et font mention d'une autre étude de 30 cas autopsiés où 17% des décès étaient attribuables à la mort subite. Dans la maladie, le pronostic

vital est relié à l'atteinte cardiaque (Maloisel et al. 1988). La mort subite constitue en effet la complication la plus sévère de la maladie (Perloff et al. 1984).

Les bronchopneumonies répétées constituent selon De Backer et al. (1976) la cause la plus fréquente de décès. Par contre, peu de statistiques viennent préciser l'importance de ce problème dans la DM. La littérature présente plusieurs cas isolés de décès relatifs à des infections respiratoires chez ces personnes. Dans leur étude de 12 cas autopsiés, Nguyen et al. (1988) observent deux décès par bronchopneumonie.

Par ailleurs, l'aspiration à répétition de salive ou d'aliments liquides ou solides, souvent même de façon asymptomatique pour le patient, provoque des bronchites chroniques chez plusieurs de ces personnes avec comme complications ultimes la détérioration de l'état général et le décès (De Backer et al. 1976).

Une mortalité plus grande que celle de la population générale face à l'anesthésie est aussi observée chez ces personnes (Mehta et al. 1985). Une plus grande sensibilité aux sédatifs et aux drogues anesthésiques expliquerait ce phénomène. De plus, l'atteinte musculaire du carrefour aéro-digestif peut provoquer des pneumonies d'aspiration parfois mortelles en période post-opératoire. La littérature décrit plusieurs cas où la DM est associée à de graves complications anesthésiques entraînant le décès. La maladie est même parfois diagnostiquée suite aux complications post-opératoires présentées par une personne jusque-là asymptomatique. Plusieurs personnes atteintes de DM ont aussi subi plusieurs interventions chirurgicales sans complication post-opératoire avant de présenter des complications entraînant leur décès. Toutes les complications post-opératoires relevées dans la littérature sont survenues après l'administration de médicaments d'emploi courant donnés aux doses habituelles. Une étude de Kaufman (1960) fait mention de 4 décès post-opératoires survenus parmi 25 sujets opérés. Kaufman (1960) affirme aussi que la rachianesthésie

ne met pas à l'abri des complications post-opératoires. Aldridge (1985) rapporte que plusieurs des difficultés post-opératoires résultent d'un diagnostic non établi avant l'intervention ou d'une sous-estimation des risques d'insuffisance respiratoire post-opératoire. Zuck (1987) rapporte un cas de décès post-opératoire causé par un oedème pulmonaire et relie cette complication à un défaut éventuel de la membrane cellulaire. Selon ce dernier, l'oedème pulmonaire doit être reconnu comme risque potentiel en anesthésie chez ces patients. Il est intéressant de souligner que finalement aucun accident post-opératoire relié à l'exérèse de cataractes n'est rapporté dans la littérature.

Une étude effectuée à l'Hôpital de Chicoutimi (Mathieu et al. 1992) a pu relever 2 décès par complications respiratoires suite à une anesthésie générale parmi 34 patients atteints de DM ayant présenté des complications post-opératoires.

D'autres anomalies fatales peuvent survenir dans la maladie: apnée du sommeil et hypertension pulmonaire (Coccagna et al. 1975), prolapsus de la valvule mitrale (Winters et al. 1976), insuffisance ventriculaire gauche (Church 1967), traumatismes découlant de la faiblesse musculaire (Hawley et al. 1991), infarctus du myocarde (Nguyen et al. 1988), asphyxie par aspiration alimentaire (De Backer et al. 1976) et embolie pulmonaire associée à un prolapsus de la valvule mitrale (Cooke et al. 1978).

1.7 Objectifs

1.7.1 Objectif général

Etudier la mortalité dans la dystrophie myotonique.

1.7.2 Objectifs spécifiques

1. Etablir l'âge moyen au décès des personnes atteintes de la maladie.

2. Déterminer la répartition spatiale des lieux de résidence de personnes atteintes de DM au moment de leur décès.
3. Analyser les causes de mortalité des personnes atteintes de la maladie.

CHAPITRE 2

MATERIEL ET METHODES

2.1 Histoire du Saguenay-Lac-Saint-Jean

La région du SLSJ est une région géographiquement isolée, située dans la province de Québec, à 200 km au nord-est de la ville de Québec (figure 1). Le mouvement de colonisation blanche débute au Saguenay en 1838 par l'immigration de personnes majoritairement originaires de la région voisine, Charlevoix: la moitié des 28,656 immigrants établis au SLSJ de 1838 à 1911 étaient originaires de cette région. Ce mouvement de colonisation suit d'abord le cours de la rivière Saguenay et par la suite, celui du Lac St-Jean. La population de cette région, à 98% canadienne française et de religion catholique, croît rapidement suite à un apport migratoire important du début de la colonisation mais surtout grâce à un accroissement naturel très marqué. Par ailleurs, le caractère familial de l'immigration en provenance de la région de Charlevoix favorise l'enracinement des individus originaires de cette région, ces derniers retrouvant au Saguenay tout un réseau d'entraide familial et social.

2.2 Population à l'étude

En date de mars 1993, la Clinique des Maladies Neuromusculaires avec ses deux points de services au SLSJ (Hôpital de Chicoutimi et Villa des Lys d'Alma) répertorie 732 personnes atteintes (dont 569 vivantes) de DM. Ces personnes atteintes sont constituées de 327 hommes et de 405 femmes pour la plupart d'âge adulte. Mentionnons que toute personne dépistée au SLSJ après 1983 est maintenant connue à la Clinique des Maladies Neuromusculaires mais ce dépistage n'est pas encore terminé.

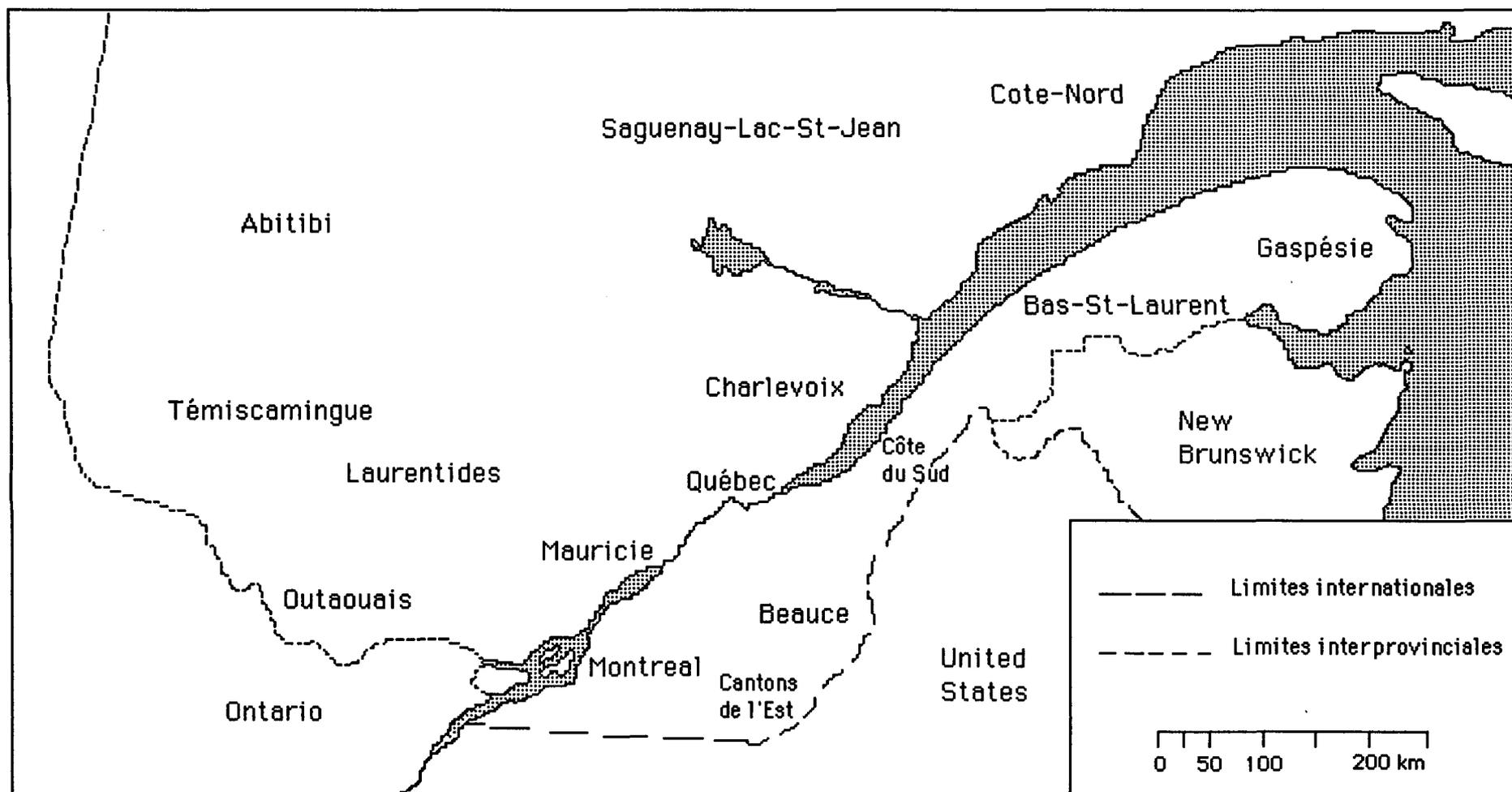


Figure 1. Localisation du Saguenay-Lac-Saint-Jean dans la province de Québec.

Pour ce qui est des personnes diagnostiquées avant 1983, plusieurs parmi celles-ci n'ont jamais consulté à la clinique. Il en est de même évidemment pour les personnes décédées avant 1983 et qui étaient atteintes de DM.

Par ailleurs, la clinique répartit sa clientèle en quatre groupes différents: le groupe des enfants âgés de 0 à 18 ans et atteints d'une quinzaine de maladies neuromusculaires (y compris la DM); le groupe des adultes de plus de 18 ans atteints d'une quinzaine de maladies neuromusculaires à l'exception de la DM; le groupe des adultes de plus de 18 ans atteints de DM et le groupe des personnes en dépistage de DM.

Les personnes ayant reçu un diagnostic clinique ou prédictif de DM sont réévaluées aux deux à trois ans, ou plus souvent au besoin, par l'équipe multidisciplinaire de la clinique qui compte divers consultants dans les disciplines suivantes: neurologie, médecine générale, pneumologie, cardiologie, physiothérapie et conseil génétique. Le coordonnateur de la clinique, habituellement une infirmière ou un autre professionnel de la santé, assume à temps complet l'organisation et la coordination des cliniques. Il fait aussi, entre autres, le lien entre la clinique et les services communautaires. Une secrétaire l'aide en permanence dans ses tâches administratives ou autres.

Les cliniques de dépistage de DM sont par ailleurs offertes sur demande aux personnes à risque de la maladie, ou sur appel téléphonique du coordonnateur de la clinique aux personnes ayant déjà eu recours à ce service. A moins de tests pour du diagnostic prédictif (marqueurs génétiques), les personnes à risque de DM mais asymptomatiques ont recours aux services de dépistage de la clinique aux trois ans environ. Les services de diagnostic prédictif sont quant à eux coordonnés principalement par la conseillère en génétique, après les tests de diagnostic clinique (examen neurologique, électro-myogramme, examen ophtalmologique). Le traitement des complications reliées à la maladie est alors institué

dans la mesure du possible. Le patient y reçoit aussi de l'information sur son état de santé de même que des conseils judicieux en vue de lui permettre de maintenir son autonomie de façon optimale.

Malgré la diversité des intervenants qui travaillent sur une base permanente ou à titre de consultant à la clinique, un manque important de ressources humaines empêche de répondre adéquatement aux besoins de plus en plus nombreux de cette clientèle (Mathieu et al. 1989).

Mentionnons ici la présence de l'Association Canadienne de la Dystrophie Musculaire (ACDM) dans l'organisation de la clinique. Implantée à la clinique de l'Hôpital de Chicoutimi depuis janvier 1988, le bureau régional de l'ACDM compte une infirmière en permanence qui applique les programmes d'aide individuelle de l'association et collabore étroitement aux objectifs de la clinique quant aux domaines suivants: information, support individuel ou de groupe auprès des familles touchées par la maladie, participation à plusieurs projets spéciaux, etc.

2.3 Méthodologie

2.3.1 Collecte des données

C'est à l'été 1989 que le projet d'étude de la mortalité des personnes atteintes de DM débute au SLSJ. Initié et coordonné par le directeur médical de la clinique, le docteur Jean Mathieu, le projet obtient l'autorisation des directeurs des services professionnels des hôpitaux de la région en ce qui a trait à la collecte des données à partir des dossiers de patients atteints de DM et décédés avant cette date. Ainsi, deux étudiants en médecine sont embauchés dans le cadre de cette étude pour recueillir des données aux archives des hôpitaux suivants de la région: Chicoutimi, Jonquière, Dolbeau, Roberval, Métabetchouan, Alma et La Baie. Les dossiers de la plupart des personnes connues comme étant atteintes de DM par les services médicaux et décédées en 1989 ou avant cette date sont consultés par

les étudiants qui relèvent à l'aide d'un questionnaire réalisé par le docteur Mathieu les informations suivantes: coordonnées de la personne décédée, date de naissance, année du décès, antécédents médicaux personnels, grade musculaire et année où ce dernier a été établi, hôpital de la dernière hospitalisation, cause du décès, autopsie s'il y a lieu et conclusions de l'autopsie. Cent vingt-sept questionnaires sont alors retenus pour le présent projet. Mentionnons que seuls les patients pour lesquels le diagnostic de DM ne laisse aucun doute sont retenus pour faire partie de l'étude. Les porteurs obligatoires de DM, c'est-à-dire les personnes non diagnostiquées cliniquement mais qui ont engendré des enfants atteints de la maladie, de même que les formes congénitales de DM ont aussi été inclus dans l'étude.

Par la suite la cueillette des données se poursuit à l'automne 1992 dans le cadre de ce projet de maîtrise par la consultation aux archives de l'Hôpital de Chicoutimi des dossiers des personnes atteintes de DM et décédées à partir de l'automne 1989 ou même avant cette date. La consultation de tous les dossiers de la clinique des patients décédés avec un diagnostic de DM (163 dossiers) est aussi réalisée pour répertorier les décès qui auraient échappé à la recherche dans les archives des hôpitaux et pour compléter les fiches. Ce travail permet d'ajouter à l'étude 50 questionnaires, pour un total final de 177. Mentionnons qu'une information additionnelle s'ajoute à la fiche avec la poursuite de l'étude en 1992; il s'agit de l'âge d'apparition des symptômes de la maladie et donc, de la durée de la maladie. Cette donnée est aussi ajoutée aux fiches collectées en 1989. Un exemple type du questionnaire définitif utilisé dans cette étude est présenté au tableau 2.

Toutes ces données sont par la suite informatisées grâce au programme "File Maker Pro" sur Mac Intosh. La base de données est ensuite validée en comparant les données compilées sur les questionnaires et les données informatisées. Les corrections qui s'imposent sont alors effectuées.

Tableau 2. Exemple de fiche de collecte des données pour le projet sur la mortalité dans la dystrophie myotonique.

Nom	<input type="text"/>	No Fam	<input type="text"/>
Adresse	<input type="text"/>		
Ville	<input type="text"/>	Code Postal	<input type="text"/>
Nom du père	<input type="text"/>		
Nom de la mère	<input type="text"/>		
Date de naissance	Jour <input type="text"/>	Mois <input type="text"/>	Année <input type="text"/>
Sexe (1.M, 2.F)	<input type="text"/>	Année du décès	<input type="text"/>
		Age au décès	<input type="text"/>
Antécédents personnels	<input type="text"/>		
Grade musculaire	<input type="text"/>	Année	<input type="text"/>
		Age at ons	<input type="text"/>
		Durée de la maladi	<input type="text"/>
Hôpital de la dernière hospitalisation	<input type="text"/>		
Cause du décès	<input type="text"/>		
Autopsie	<input type="text"/>		
Conclusions de l'autopsie	<input type="text"/>		

2.3.2 Analyse des données

Les regroupements statistiques effectués dans ce projet consistent principalement en fréquences: fréquence des autopsies pratiquées chez ces personnes; fréquence des grades musculaires; fréquence des dates (années) au décès; fréquence des dates (années) des naissances; fréquence du sexe des personnes décédées; fréquence des causes de décès; fréquence du grade musculaire par rapport au sexe; fréquence des lieux de résidence au décès; fréquence des grades musculaires par rapport aux causes de décès; fréquence des lieux de résidence au décès des personnes ayant une cause inconnue de décès; fréquence des dates (années) de décès de ces personnes et fréquence du sexe par rapport aux catégories de causes de décès.

Ces regroupements statistiques permettent également de déterminer les moyennes et les écarts-types pour des variables telles que: l'âge au décès, l'âge à l'apparition des symptômes de la DM, la durée de la maladie, la durée de la maladie par rapport aux catégories de causes de décès, l'âge au décès par rapport aux catégories de causes de décès et l'âge d'apparition des symptômes de la DM par rapport aux catégories de causes de décès.

Par ailleurs, la grande variabilité des causes de décès établies chez ces personnes ont obligé leur regroupement en neuf grandes catégories:

- 1- les causes inconnues de décès
- 2- les décès par traumatisme
- 3- les décès par cancers
- 4- les décès par complications pulmonaires
- 5- les décès par complications cardiaques
- 6- les décès par complications respiratoires néonatales
- 7- les décès par complications digestives
- 8- les décès par complications circulatoires du système nerveux central
- 9- les décès par complications rénales

Certaines analyses statistiques ont aussi été réalisées en utilisant le test t de Student et l'analyse de variance (ANOVA).

CHAPITRE 3

RESULTATS

3.1 Nombre de personnes étudiées

Cent-soixante-dix-sept personnes décédées ayant eu un diagnostic confirmé de DM ont fait l'objet de cette étude. Par ailleurs, en mars 1993, 569 personnes vivantes atteintes de DM étaient suivies à la Clinique des Maladies Neuromusculaires du SLSJ.

3.2 Sexe

Cent-huit hommes et 69 femmes faisaient partie du groupe des 177 personnes étudiées. En mars 1993, la clinique du SLSJ comptait 262 hommes et 307 femmes parmi sa clientèle vivante atteinte de DM.

3.3 Age au décès

L'âge au décès des personnes étudiées s'étend de 0 à 90 ans. La figure 2 illustre ces résultats. On peut y constater un pic dans la tranche d'âge qui se situe entre 46 et 65 ans.

La moyenne d'âge au décès des 177 personnes étudiées est de 51,3 ans (écart-type: 17,7). La moyenne d'âge au décès est de 53 ans pour les hommes (écart-type: 16,7) et de 48,7 ans pour les femmes (écart-type: 18,7) ($t=1,59$; $p=0,11$) (Tableau 3).

Par ailleurs, la figure 2 montre aussi que 8 décès sont survenus avant l'âge d'un an chez des enfants atteints de la forme congénitale de la DM. Si on exclut les décès survenus pendant cette période, on constate que le premier décès documenté dans la forme adulte de la maladie est rapporté chez une personne âgée de 16 ans

Figure 2. Distribution du nombre de décès par âge

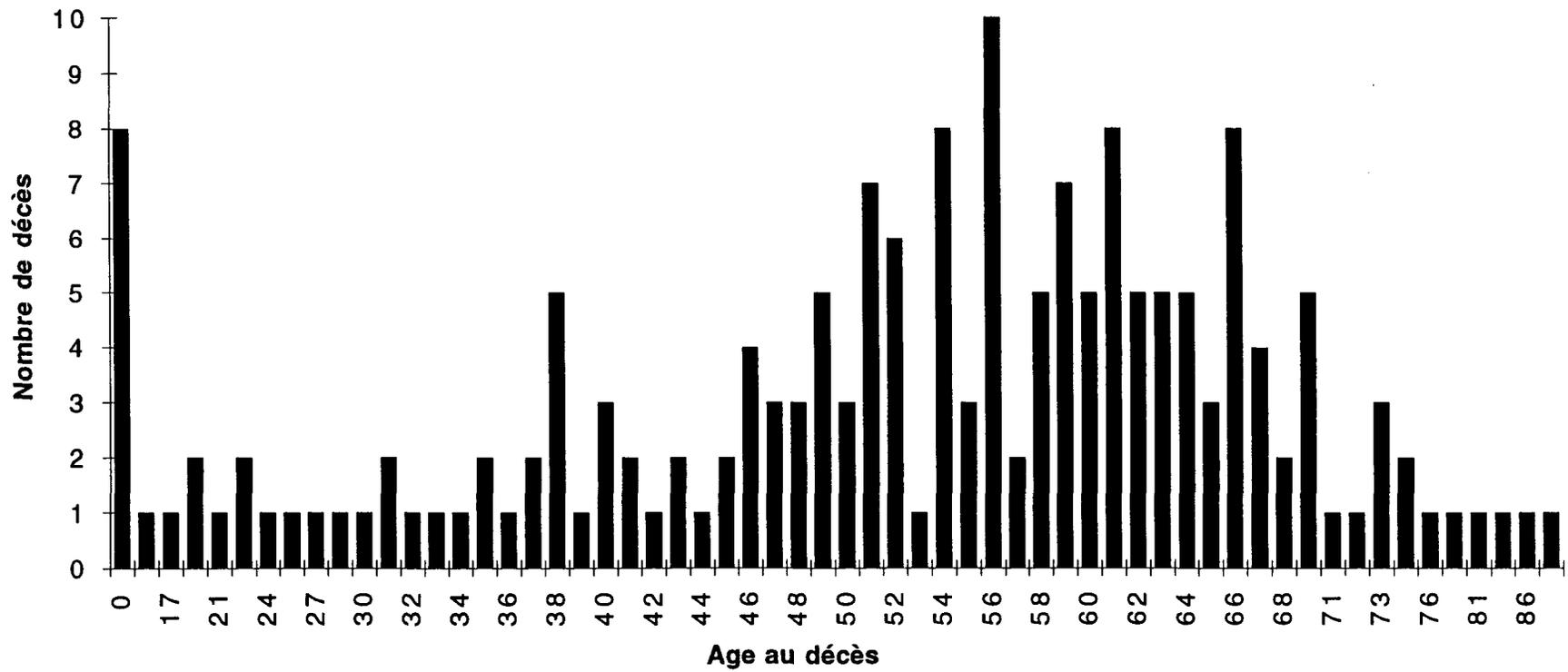


Tableau 3. Age au décès.

Age au décès	Moyenne	Ecart- type	Age minimum	Age maximum
Ensemble du fichier				
Tous sexes	51,3	17,7	0	90
Hommes	53	16,7	0	86
Femmes	48,7	18,7	0	90
Fichier sans forme congénitale				
Tous sexes	53,7	14	16	90
Hommes	54,5	14,3	16	86
Femmes	52,5	13,4	17	90

(figure 2). Ainsi, l'âge moyen au décès de toutes les personnes atteintes de la forme adulte de DM est de 53,7 ans (écart-type: 14). L'âge moyen au décès des hommes atteints de la forme adulte de DM est de 54,5 ans (écart-type: 14); l'âge moyen au décès des femmes est de 52,5 ans (écart-type: 13,4) (Tableau 3).

3.4 Années de décès

Le premier décès compilé dans notre étude survient en 1962 (figure 3). On constate qu'avant 1981 le nombre de décès portés à notre attention, avec diagnostic confirmé de DM, est de 52. Entre 1981 et 1992, le nombre de ces décès est de 125. Mentionnons à nouveau que la Clinique des Maladies Neuromusculaires est mise sur pied en 1981.

3.5 Grades musculaires

Les 5 premiers grades qui ont servis à l'étude sont définis dans le tableau 1. Deux autres grades ont aussi été utilisés dans l'étude. Il s'agit du grade 6, utilisé pour les formes congénitales de DM, ainsi que du grade 7, servant à identifier les porteurs obligatoires de DM.

Le grade musculaire avait été déterminé chez 101 des 177 personnes décédées. Cependant, seules les personnes dont le grade musculaire avait été établi trois ans et moins avant leur décès ont été retenues pour les fins de l'analyse. Cette sélection s'explique par la nature progressive de la maladie, les grades musculaires ayant tendance à évoluer dans le temps.

Ce sont ainsi 79 personnes décédées dont le grade musculaire avait été établi trois ans et moins avant leur décès qui ont été retenues pour cette analyse. La figure 4 illustre ces résultats. On y constate que le plus grand nombre de décès survient chez des personnes ayant le grade 5 (46,8%). Aussi, la courbe de type exponentiel qui contient les résultats montre une progression du nombre de personnes décédées en fonction de l'atteinte musculaire.

Figure 3. Distribution du nombre de décès par année

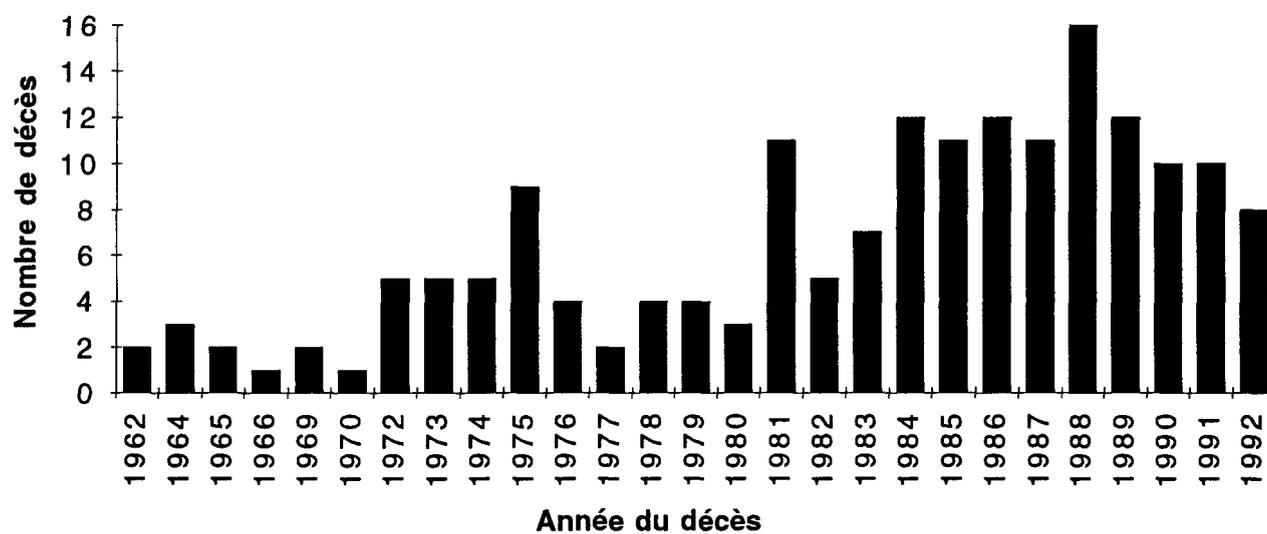
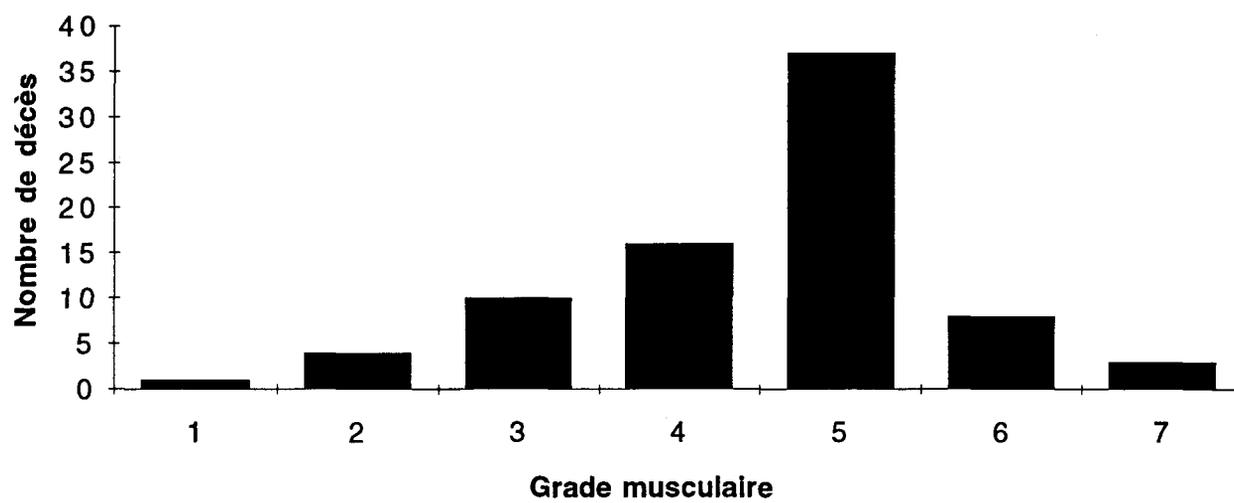


Figure 4. Distribution du nombre de décès par grade musculaire



Par ailleurs, les décès au grade 6 de la maladie se rapportent à 8 cas de forme congénitale de DM compilés dans l'étude. Parmi les 7 personnes décédées au grade 7 de la maladie (porteurs obligatoires), trois ont été retenues pour l'analyse puisque leur grade avait été établi trois ans ou moins avant leur décès. L'âge moyen au décès de ces trois personnes était de 68,7 ans. Les causes de leur décès étaient inconnues pour deux de ces personnes, la troisième était décédée consécutivement à une embolie pulmonaire.

3.6 Age d'apparition des symptômes

L'âge d'apparition des symptômes a été calculé pour les cas de forme adulte de DM, auprès de 30 individus décédés pour lesquels cette information avait été documentée de façon précise à partir de l'entrevue médicale (réalisée après 1981). Ainsi, les premiers symptômes de la maladie ont débuté entre l'âge de 8 ans et de 60 ans, avec une moyenne de 29,8 ans et un écart-type de 20,2 ans (Figure 5).

3.7 Durée de la maladie

Les 30 individus décédés qui ont servi au calcul de l'âge d'apparition des symptômes de la maladie nous renseignent aussi sur sa durée. Ainsi, la durée de la maladie variait de 6 à 42 ans pour ces individus. La durée moyenne de la DM a été établie à 13,7 ans avec un écart-type de 10,4 ans (Figure 6).

3.8 Distribution spatiale des personnes décédées

La figure 7 illustre le nombre de personnes décédées par municipalités, au SLSJ. Le lieu de résidence des personnes atteintes de DM au moment de leur décès était connu dans 172 cas. Six de ces personnes résidaient à l'extérieur du SLSJ au moment de leur décès. Ainsi, la figure 7 porte sur les lieux de résidence au décès de 166 personnes du SLSJ atteintes de DM et non sur les hôpitaux ayant enregistré le décès.

Figure 5. Distribution du nombre de décès par âge d'apparition des symptômes

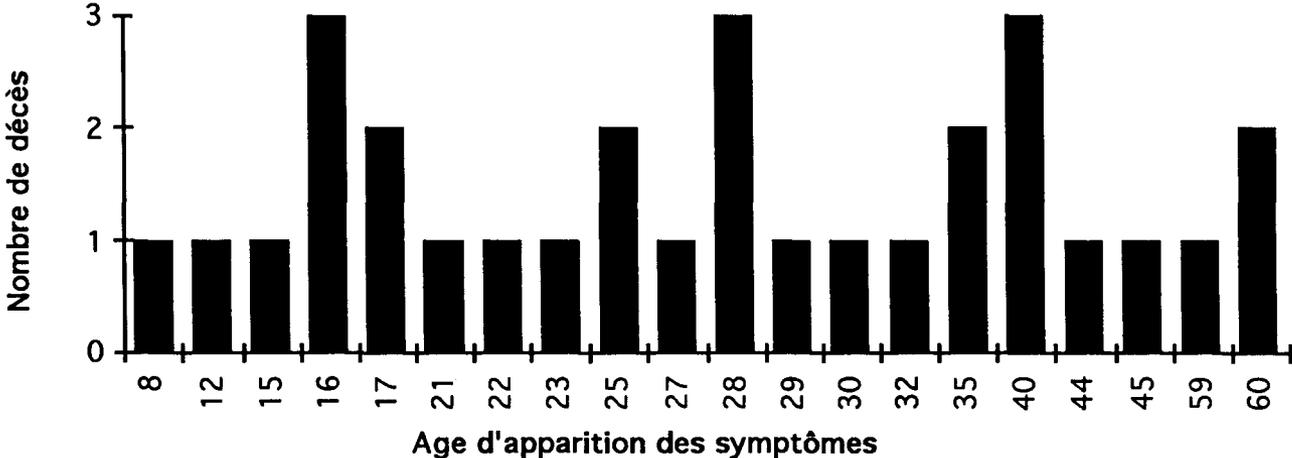
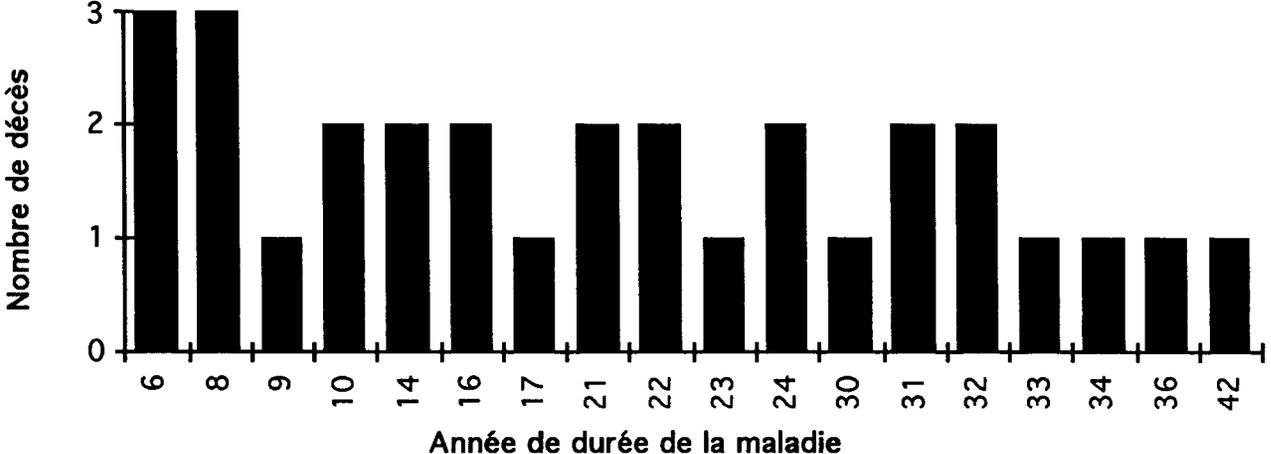


Figure 6. Distribution du nombre de décès par année de durée de la maladie



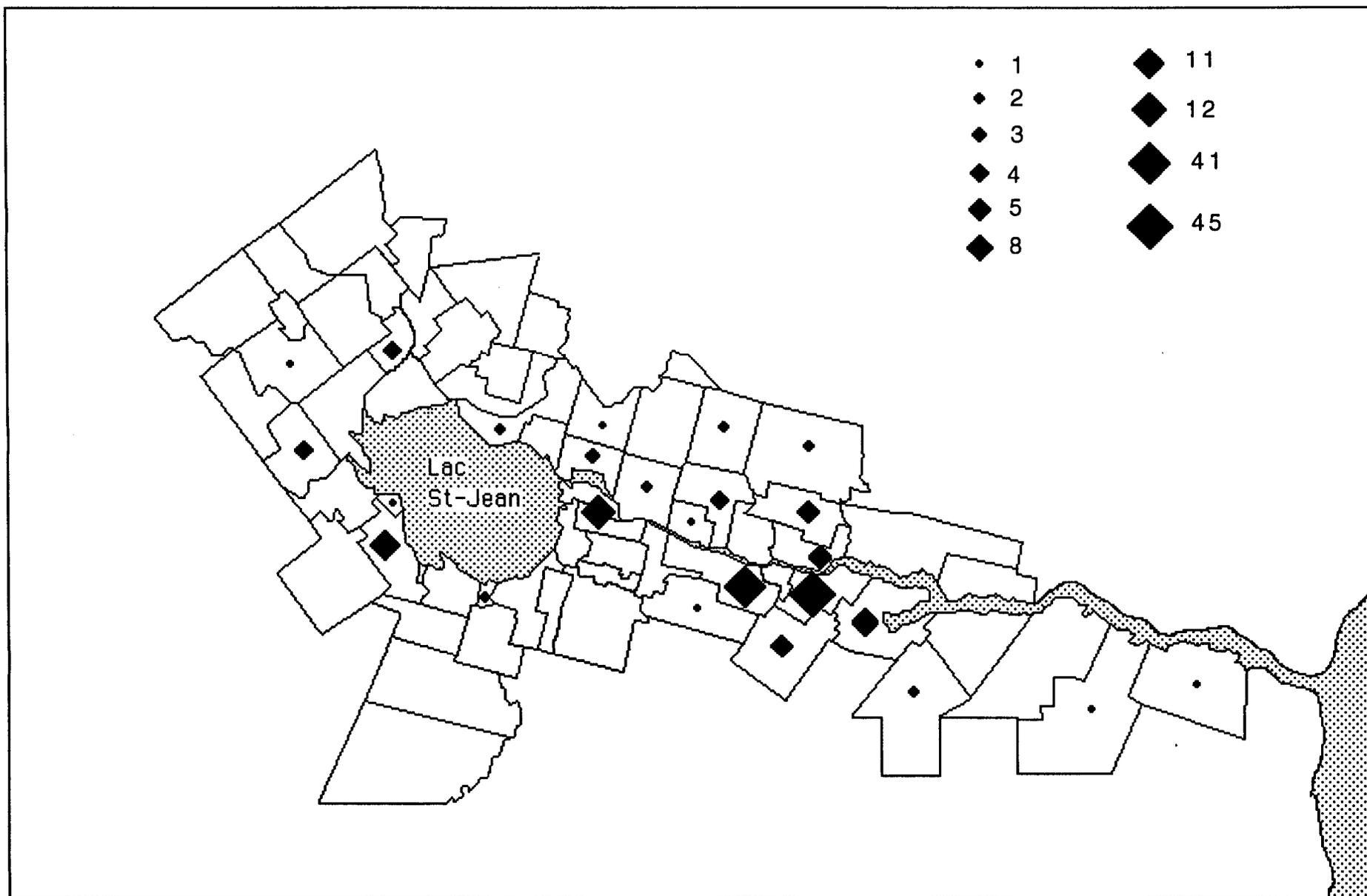


Figure 7. Distribution du nombre de décès par municipalités au SLSJ

La figure 7 montre que 2 municipalités comportent le plus grand nombre de lieux de résidence au décès. Il s'agit de Chicoutimi (45 décès) et de Jonquière (41 décès). La majorité des autres lieux de résidence au décès se retrouvent dans les villes suivantes: Alma (12 décès); Roberval (11 décès); La Baie (8 décès). Mentionnons que ces villes sont aussi les plus importantes du SLSJ.

Par ailleurs, l'analyse statistique par simulation de Monte Carlo montre que 3 municipalités ont enregistré un plus grand nombre de lieux de résidence qu'attendu par rapport à leur population générale. Il s'agit de Chicoutimi et de Jonquière, ainsi que d'une autre petite municipalité qui comporte une seule famille atteinte de la maladie. Cette dernière comporte plusieurs membres atteints de DM et le nom de son lieu de résidence n'est pas révélé ici pour des raisons de confidentialité.

3.9 Causes de mortalité

Les 177 décès qui ont fait l'objet de l'étude ont été attribués à 44 causes de mortalité différentes (tableau 4). Ces causes varient beaucoup, découlant parfois de traumatismes ou plus souvent de maladies diverses. Par ailleurs, pour un grand nombre de personnes décédées (60), il n'a pas été possible de documenter avec certitude la cause de leur décès (manque de diagnostic et d'autopsie ou décès à l'extérieur de l'hôpital); nous les avons classifié dans le groupe "cause inconnue" de décès. Les décès consécutifs à des bronchopneumonies sont rapportés dans 28 cas et les décès par mort subite le sont dans 11 cas. Signalons que la cause du décès a été confirmée à l'autopsie dans 54 cas (30,5%).

3.10 Catégories de mortalité

Par ailleurs, ces différentes causes de mortalité ont été regroupées en 9 catégories. Le tableau 5 donne la distribution des 177 décès étudiés, en fonction de ces 9 catégories.

Tableau 4. Distribution des décès par causes

Cause du décès	Code de décès	Catégorie de décès	Nombre de décès
Inconnue	0	100	60
Accident	1	101	1
Adénocarcinome du recto-sigmoïde	2	102	3
Adénocarcinome pulmonaire	3	102	1
Astrocytome cérébral	4	102	1
Atélectasie pulmonaire	5	103	1
Bradyarythmie cardiaque	6	104	1
Bronchopneumonie	7	103	28
Bronchopneumonie d'aspiration	8	103	2
Bronchopneumonie post-opératoire	9	103	4
Cancer de la prostate	10	102	1
Cancer du rein	11	102	1
Cancer pulmonaire	12	102	1
Cardiomyopathie myotonique	13	104	1
Cirrhose nutritionnelle	14	106	1
Embolie pulmonaire	15	103	7
Embolies cérébrales multiples	16	107	1
Hématome sous-dural bilatéral	17	101	1
Hémorragie cérébrale post-traumatique	18	101	1
Hémorragie digestive	19	106	1
Infarctus aigu du myocarde	20	104	4
Insuffisance cardiaque gauche	21	104	3
Insuffisance cardiaque post-opératoire	22	104	1
Insuffisance respiratoire aiguë	23	103	2
Insuffisance respiratoire néonatale	24	105	5
Leucémie aiguë myéloblastique	25	102	1
Mésothéliome pleural	26	102	1
Mort subite	27	104	11
MPOC	28	103	3
MPOC surinfecté	29	103	3
Néo du pancréas	30	102	1
Néoplasie digestive probable	31	102	1
OAP d'origine cardiaque	32	104	3
Pancréatite aiguë hémorragique	33	106	1
Pneumonie	34	103	4
Pneumonie d'aspiration	35	103	5
Pyélonéphrite aiguë	36	108	1
Ramollissement sylvien	37	107	2
Thrombose de la carotide interne gauche	38	107	1
Traumatisme	39	101	1
Traumatisme crânien	40	101	2
Troubles du rythme cardiaque post-opératoire	41	104	1
Troubles du rythme cardiaque.	42	104	1
Troubles respiratoires d'étiologie indéterminée	43	103	1

Tableau 5. Distribution des décès par catégories.

Catégorie de décès	Code de catégorie	Nombre de décès
Inconnue	100	60
Traumatisme	101	6
Cancer	102	12
Pulmonaire	103	60
Cardiaque	104	26
Pulmonaire néonatal	105	5
Digestif	106	3
Circulatoire SNC	107	4
Rénal	108	1

Ainsi, les 5 catégories les plus représentées sont:

- 1- Causes inconnues de décès (60 cas).
- 2- Causes pulmonaires (60 cas): Cette catégorie comporte principalement les bronchopneumonies, les pneumonies et les maladies pulmonaires obstructives chroniques (MPOC).
- 3- Causes cardiaques (26 cas): Cette catégorie comprend les morts subites et autres complications cardiaques.
- 4- Cancer (12 cas): Cette catégorie se rapporte à tous les types de cancer.
- 5- Complications pulmonaires néonatales (5 cas): Ce type de cause pulmonaire se distingue des causes pulmonaires compilées au point 2. Il s'agit ici de décès consécutifs à de la détresse respiratoire chez des nouveaux-nés atteints de la forme congénitale de DM.

3.11 Distribution des catégories de mortalité en fonction du sexe

Le sexe masculin est sur-représenté dans toutes les catégories de décès, à l'exception des décès par complications pulmonaires néonatales. Rappelons qu'au total, l'étude portait sur 108 hommes décédés (61%), ainsi que sur 69 femmes décédées (39%) (Figure 8).

3.12 Distribution des catégories de mortalité en fonction de l'âge au décès

L'âge moyen au décès pour chaque catégorie de mortalité de même que les écarts-types et les valeurs extrêmes sont présentés au tableau 6. Ainsi, les décès consécutifs à des traumatismes sont les plus précoces à survenir, avec une moyenne d'âge au décès de 40,8 ans. Les moyennes d'âges au décès de quatre autres catégories de causes de mortalité varient de 49 à 54,6 ans, avec des valeurs extrêmes très grandes. L'analyse de variance n'a pas montré de différence significative entre les catégories de mortalité ($F= 1,21$; $p= 0,30$).

Figure 8. Distribution du nombre de décès par sexe et par catégorie de décès

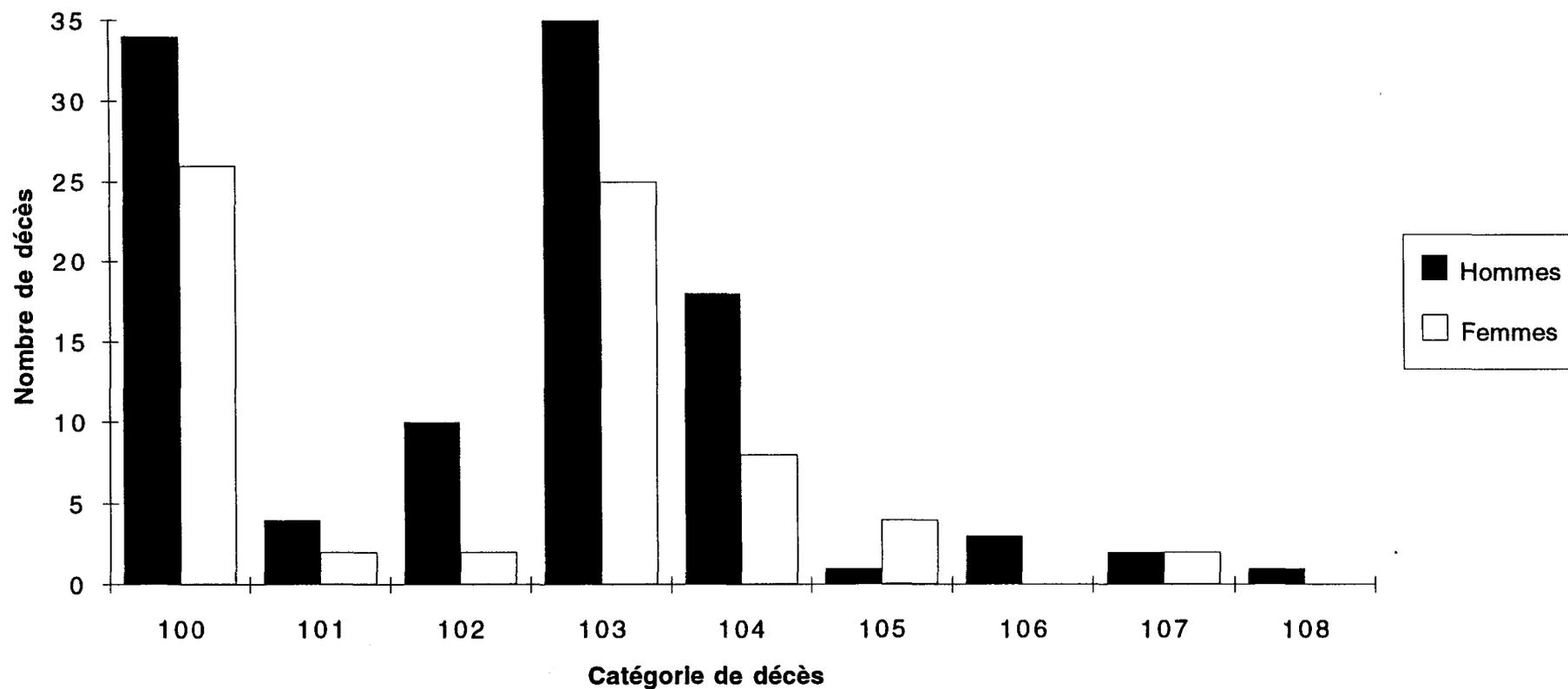


Tableau 6. Age moyen par catégories de décès.

Catégories de décès	Moyenne (années)	Ecart-type (années)	Age minimum (années)	Age maximum (années)
Inconnue	54,58	17,4	0	90
Traumatisme	40,83	10,9	27	56
Cancer	49,33	12,6	31	69
Pulmonaire	53,85	14,5	0	74
Cardiaque	49,04	16,7	17	76
Pulmonaire néonatal	0	0	0	0
Digestif	58	11,4	45	66
Circulatoire SNC	56,5	7,85	45	62
Rénal	61	0	61	61

3.13 Distribution des catégories de mortalité en fonction du grade musculaire

L'étude des catégories de mortalité en fonction du grade musculaire porte sur les 79 individus pour lesquels le grade musculaire avait été déterminé 3 ans et moins avant leur décès. La figure 9 montre le nombre de décès par catégorie de mortalité et par grade musculaire.

Ainsi, sur les 26 personnes décédées consécutivement à des complications pulmonaires et dont le grade musculaire était connu, 69,2% présentaient une atteinte sévère de la maladie (grade 5), et 19,2% en présentaient une atteinte modérée (grade 4). Mentionnons qu'aucune personne atteinte légèrement de la maladie (grade 1 et 2) n'est décédée de complication pulmonaire.

Par ailleurs, sur les 12 personnes décédées suite à des complications cardiaques et dont le grade musculaire était connu, 50% d'entre elles présentaient un grade 5 de la maladie. Les six autres individus classés dans cette catégorie (50%) présentaient des grades musculaires très variés, allant du grade 1 au grade 4 de la maladie.

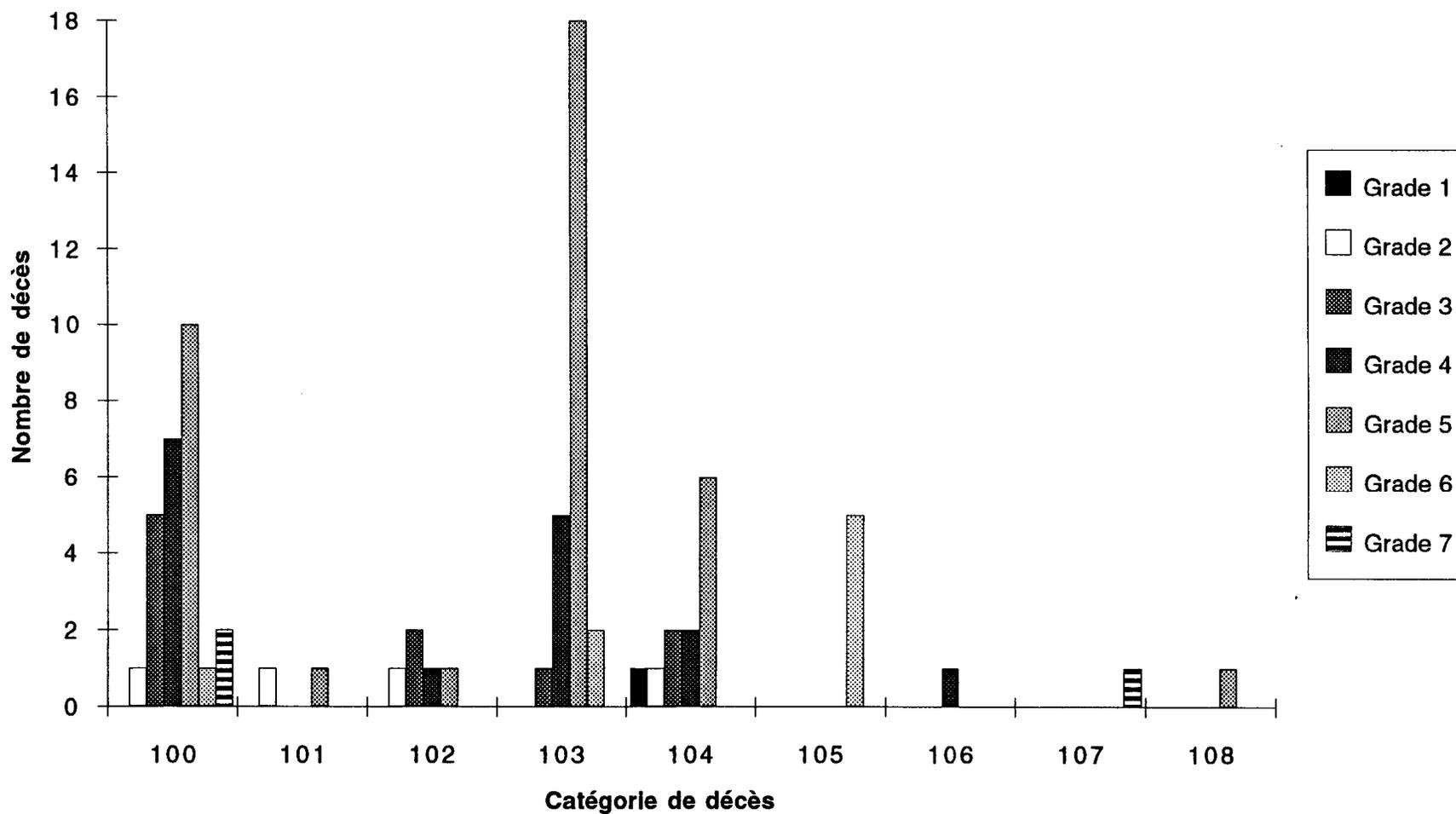
En ce qui concerne les décès de causes inconnues, 38,5% de ceux-ci survenaient chez des individus présentant un grade 5 de DM. Dans cette catégorie de mortalité, nous constatons une augmentation du nombre de décès en fonction du grade musculaire.

Les 5 individus décédés des suites d'un cancer présentaient 4 grades musculaires différents.

3.14 Distribution des catégories de mortalité en fonction de l'âge d'apparition

Rappelons ici que l'âge d'apparition des symptômes de la DM a été documenté pour 30 individus seulement. Ainsi, malgré le petit

Figure 9. Distribution du nombre de décès par grade musculaire et par catégorie de décès



nombre de décès pour chaque catégorie, on constate que l'écart entre les âges minimum et maximum d'apparition des premiers symptômes de la DM est très grand et ce, dans toutes les catégories de mortalité (Tableau 7). A cause notamment de ce petit nombre d'individus ayant servi à l'analyse, aucune relation apparente entre l'âge d'apparition des symptômes et la catégorie de mortalité ne semble ressortir.

3.15 Distribution des catégories de mortalité en fonction de la durée de la maladie

Le tableau 7 montre aussi la durée minimale et maximale de la maladie pour chaque catégorie de mortalité. De nouveau, cette durée est variable dans toutes les catégories considérées. La durée de la maladie ne semble donc pas être un indicateur de prédiction de la cause de mortalité. A cause des petits nombres impliqués par catégorie, les moyennes et écarts-types de l'âge d'apparition des premiers symptômes et de la durée de la maladie n'ont pas été calculés.

Tableau 7. Age d'apparition des symptômes et durée de la maladie en fonction des catégories de décès.

Catégories de décès	Nombre de décès	Age d'apparition des symptômes		Durée de la maladie	
		Age minimum d'apparition	Age maximum d'apparition	Durée minimum	Durée maximum
Inconnue	6	17	40	10	42
Traumatisme	3	8	21	6	30
Cancer	3	22	60	8	21
Pulmonaire	9	12	60	6	36
Cardiaque	7	15	40	8	33
Digestif	1	35	35	10	10
Circulatoire SNC	1	30	30	31	31

CHAPITRE 4

DISCUSSION

4.1 Méthodologie

Cette recherche consiste en une étude descriptive portant sur la mortalité dans la DM. En tant qu'étude descriptive, son but n'est pas d'établir des relations de cause à effet. Il n'y a donc pas de comparaison des fréquences de causes de décès avec celles d'un groupe contrôle. Elle ne consiste pas non plus en une étude de l'espérance de vie des personnes atteintes de DM. Seul, le phénomène de mortalité y a été constaté avec ses principales caractéristiques: âge moyen au décès, causes de mortalité, lieux de résidence au décès, etc. Il s'agit aussi d'une étude d'envergure puisqu'elle porte sur un échantillon de 177 personnes, échantillon fort probablement le plus important jamais étudié en rapport avec ce phénomène.

Un autre aspect important de cette recherche consiste en l'homogénéité du gène étudié. Nous sommes ainsi assurés que la population étudiée présente à des degrés divers les mêmes anomalies biochimiques.

Par ailleurs, notre échantillon provient principalement de personnes décédées dans les hôpitaux de la région du SLSJ ou pour lesquelles le décès y a été constaté à leur arrivée. Ces personnes avaient obligatoirement un diagnostic confirmé de DM. Le choix de notre échantillon nous limite de deux façons. Premièrement, notre échantillon est loin de comporter toutes les personnes décédées à domicile ou à l'extérieur de l'hôpital, surtout avant 1980. Deuxièmement, le diagnostic fiable de la DM est beaucoup plus fréquent après l'ouverture de la clinique des maladies neuro-musculaires en 1980.

4.1.1 Décès survenus à l'extérieur de l'hôpital versus à l'hôpital

En ce qui concerne les décès survenus à l'extérieur de l'hôpital, mentionnons que ce n'est qu'au début des années 1980 que ces derniers font l'objet d'une enquête du coroner dans tous les cas. Toutefois, une autopsie n'est pas demandée d'office par le coroner pour ces décès. Notre échantillon ne comporte donc pas nécessairement toutes les personnes décédées à l'extérieur de l'hôpital après 1980.

Avant 1980, la loi n'oblige pas à une enquête du coroner pour les décès survenus à l'extérieur de l'hôpital. Plusieurs personnes avec diagnostic confirmé de DM sont probablement décédées avant 1980 à domicile ou à d'autres endroits (centres d'accueil pour personnes âgées, familles d'accueil, etc.) sans que leur décès ne soit documenté dans les dossiers des hôpitaux. Il nous est impossible de trouver des renseignements sur leur décès dans plusieurs cas. Nous en avons toutefois souvent la date grâce aux informations obtenues par le biais d'un membre de la famille. Ce genre d'information est collecté par les intervenants de la clinique des maladies neuromusculaires et est inscrit sur les différents arbres généalogiques des familles atteintes de DM. Aussi, bien que des causes de mortalité aient souvent été rapportées par des membres de la famille d'une personne décédée, il est important de préciser que nous n'avons pas compilé ces informations. En effet, seules les causes de mortalité documentées par un médecin ont été compilées dans notre étude pour une question de fiabilité. Mentionnons aussi que toutes les fiches de décès utilisées dans cette étude ont été recueillies sous la supervision du docteur Jean Mathieu. Celui-ci a révisé tous les questionnaires remplis pendant l'étude et a déterminé ou confirmé la cause du décès quand cela était possible.

Ainsi, notre échantillon comprend principalement des personnes dont le décès est documenté dans les hôpitaux de la région du SLSJ. Il s'agit donc souvent de personnes hospitalisées consécutivement à un problème de santé, excluant possiblement

plusieurs personnes décédées subitement ou traitées ailleurs qu'à l'hôpital. Cette limite à notre étude entraîne donc une sur-représentation de certaines catégories de mortalité, principalement les catégories des causes inconnues (comprenant des décès à l'extérieur de l'hôpital) et de causes pulmonaires (décès à l'hôpital). Nous croyons de plus en une sous-estimation fort probable des causes cardiaques, notamment des morts subites.

4.1.2 Diagnostic fiable de DM

Une autre limite importante à notre recherche consiste en l'absence de diagnostic fiable pour un grand nombre de personnes atteintes de DM, en particulier avant l'ouverture de la clinique. Mentionnons que le dépistage de la maladie n'est toujours pas complété en 1993. Même après l'ouverture de la clinique, certaines personnes encore non dépistées sont probablement décédées soit subitement soit de problèmes de santé chroniques ou aigus. La mort subite de ces personnes est fort probable étant donné qu'en cas d'hospitalisation pour maladie, des examens médicaux permettent habituellement de dépister les personnes symptomatiques. La situation est évidemment différente pour les porteurs asymptomatiques du gène de la DM. Or, nous savons que ces derniers peuvent présenter des complications respiratoires à l'anesthésie (Mathieu et al. 1992). Nous savons aussi que les problèmes de conduction cardiaques peuvent constituer l'unique symptôme de la DM. Ainsi, nous pensons que des porteurs asymptomatiques du gène de la DM sont décédés consécutivement ou non à leur défaut génétique sans qu'il soit possible de faire un lien avec la maladie. Notre étude ne porte que sur 7 de ces personnes (porteurs obligatoires). Elles sont probablement plus nombreuses en réalité et leur mortalité sera de plus en plus documentée grâce au diagnostic prédictif.

Par ailleurs, les causes inconnues de décès constituent, avec les causes pulmonaires, les catégories de mortalité les plus fréquentes dans cette étude. D'autres sources, comme les familles

dont nous avons parlé précédemment et les dossiers des coroners, auraient pu être consultés. Le manque de fiabilité dans le premier cas et la longueur des démarches (incompatible dans ce cas avec la durée très limitée des études de maîtrise) dans le deuxième cas (demande auprès de la Commission d'Accès à l'Information, puis auprès des coroners) expliquent les raisons pour lesquelles nous n'avons pas eu recours à ces sources.

4.2 Distribution géographique des lieux de résidence au décès

Notre étude montre que, par rapport aux autres municipalités du SLSJ, 3 municipalités présentent une surmortalité des personnes atteintes de DM. Il s'agit de calculs effectués à partir de la population globale et non de la population atteinte de DM. Ces résultats concordent avec ceux du groupe de recherche E.C.O.B.E.S. qui a déjà mis en évidence ce phénomène pour les municipalités de Jonquière et de Chicoutimi (Perron et al. 1989). Selon ces derniers, des raisons sociales comme la proximité des services conduisent à l'implantation de personnes atteintes de DM dans les grandes agglomérations urbaines. Aussi, le recensement des personnes avec diagnostic confirmé de DM qui sont décédées dans les villes de Chicoutimi et de Jonquière, soit près de la clinique, a sûrement été meilleur que celui des personnes vivant dans des municipalités éloignées de la clinique.

4.3 Catégories de mortalité en fonction du sexe

Ce qui frappe à première vue concernant les catégories de mortalité, c'est la sur-représentation des hommes dans toutes ces catégories (à l'exception des décès par complications pulmonaires néonatales). Au total, notre étude portait sur 108 hommes et 69 femmes. En 1993, la clinique des maladies neuromusculaires du SLSJ comptait parmi sa clientèle atteinte de DM 327 hommes et 405 femmes. Or, les décès documentés dans les dossiers des hôpitaux pour des personnes avec diagnostic confirmé de DM portaient davantage sur des hommes que sur des femmes. Faut-il en conclure

que les hommes atteints de DM présentent une mortalité différente que celle des femmes atteintes de la même maladie? Nous demeurons prudents quant à la réponse à cette question.

Les décès documentés dans les dossiers des hôpitaux ont trait surtout à des personnes présentant un stade avancé de la maladie (grade 5). Leur décès est le plus souvent attribuable à des complications pulmonaires, notamment à des bronchopneumonies (28 personnes), à une MPOC (6 personnes) ou à de l'insuffisance respiratoire aiguë (2 personnes). Est-ce que les hommes seraient davantage affectés par ces problèmes respiratoires que les femmes? Nous croyons cela fort possible à cause du tabagisme qui, dans la population générale adulte, touche davantage d'hommes que de femmes. Nous croyons que le tabagisme a pu prédisposer plusieurs hommes atteints de DM à des infections respiratoires ou même aggraver une maladie pulmonaire déjà existante. Malheureusement, l'usage du tabac ou non n'est pas toujours mentionné au dossier. Cet usage expliquerait en partie pourquoi notre échantillon comporte plus d'hommes que de femmes pour une maladie qui touche théoriquement les 2 sexes dans une égale proportion.

Par ailleurs, nous pensons qu'avant les premières années d'opération de la clinique un plus grand nombre d'hommes que de femmes a pu avoir recours à des services de diagnostic de la maladie. En effet, ces hommes en tant que soutien de famille avaient besoin dans plusieurs cas d'un certificat médical pour attester leur invalidité au travail et ainsi bénéficier des programmes sociaux du gouvernement (aide sociale). La situation a pu être différente pour les femmes. Celles-ci travaillaient dans plusieurs cas à la maison et, soutenues financièrement par leurs conjoints, n'étaient pas admissibles à des programmes sociaux en cas d'invalidité. Elles étaient donc moins portées à rechercher un diagnostic, d'autant plus que leur maladie n'empêchait pas nécessairement le travail ménager. Notons qu'à cette époque et encore parfois aujourd'hui les symptômes de la DM étaient souvent interprétés par la personne atteinte comme étant une caractéristique familiale sans gravité.

Ce décalage possible entre le nombre d'hommes et de femmes atteints de DM avant les débuts de la clinique a donc pu avoir un effet sur notre étude. En effet, ces personnes dépistées avant l'ouverture de la clinique, donc déjà symptomatiques, sont possiblement décédées avant celles qui l'ont été plus récemment étant donné l'évolution de leur maladie et leur âge probablement plus avancé. Par la suite, le dépistage de la maladie au domicile des familles à risque et l'instauration d'une clinique ont possiblement permis d'ajuster ces chiffres d'une plus juste façon en "récupérant les diagnostics " chez les femmes.

Il est intéressant de souligner ici qu'aucun décès par complications obstétricales n'a été relevé dans cette étude.

4.4 Décès par mort subite

Plusieurs auteurs estiment avec des résultats très variables la fréquence des décès par mort subite dans la DM. Cette fréquence irait de 0 à 4% pour certains auteurs (Floreck et al. 1990) et jusqu'à 33% pour certains autres (Nguyen et al. 1988). Nous avons relevé quant à nous un taux de décès par complications cardiaques de 14,7% (26 personnes), incluant les décès par mort subite. Parmi ces 26 personnes, il a été établi que 11 sont décédées de mort subite (6,2%). Il s'agit vraisemblablement d'une sous-estimation de la réalité puisque nous pensons que parmi les 60 personnes décédées de cause inconnue plusieurs seraient décédées subitement sans que leur décès ne soit documenté dans les dossiers des hôpitaux. Ceci est d'ailleurs confirmé par diverses entrevues réalisées dans les familles atteintes de DM durant ces dernières années. Certains autres chercheurs ont pu connaître les mêmes problèmes méthodologiques que nous et conclure difficilement à une juste estimation de ce problème dans la DM.

Les morts subites ont par ailleurs été classées dans la catégorie des complications cardiaques. Or, nous ne pouvons

affirmer avec une certitude absolue que toutes ces morts subites étaient d'origine cardiaque. En effet, parmi les 11 personnes de notre étude dont le décès était consécutif à une mort subite, seulement 5 ont fait l'objet d'une autopsie. Seulement 2 de ces 5 personnes auraient présenté selon le pathologiste des arythmies cardiaques probables expliquant leur décès. Pour les autres autopsies, il n'est pas fait mention d'arythmie cardiaque. Rappelons que l'arythmie cardiaque ne laisse aucune trace à l'autopsie. De plus, lorsqu'elle est mentionnée par le pathologiste, il s'agit alors d'une interprétation de sa part. Par ailleurs, même si aucune mention n'est faite en ce sens par le pathologiste, il n'en demeure pas moins que son éventualité est très souvent envisageable. Nous croyons aussi qu'une personne peut mourir subitement ou très rapidement suite à des complications autres que cardiaques. Nous pensons par exemple à une hémorragie cérébrale massive, à l'aspiration d'aliments dans les bronches, etc. Ces types de mortalité peuvent être confondus avec une mort subite d'origine cardiaque en l'absence d'autopsie.

4.5 Décès par traumatismes

Dans notre étude, 3,4% des décès documentés médicalement découlaient de traumatismes. Nous pensons que dans certains cas la faiblesse musculaire a pu entraîner des chutes aux conséquences fatales. Nous croyons aussi fort possible l'hypothèse de chute consécutive à une mort subite. Dans ce dernier cas, le traumatisme a pu être retenu comme cause de décès. Nous avons compilé dans cette étude le cas d'un homme décédé "officiellement" à 46 ans des suites d'un traumatisme crânien. Ce dernier fut retrouvé sans vie à l'extérieur de son domicile avec une plaie du cuir chevelu. Il aurait aussi été exposé, couché dans la neige, à des températures du mois de janvier pendant quelques heures. La faiblesse musculaire qu'il présentait (grade 5) l'empêchait de se relever sans aide d'une telle position. Il était tout de même ambulant sur de courtes distances. L'autopsie a mis en évidence un oedème cérébral modéré ainsi qu'une hypertrophie et une dilatation cardiaque avec mise en place d'un pace-maker sans particularité électrique. Cette histoire de cas

illustre bien la difficulté que peut avoir le pathologiste à établir une cause précise de décès dans certaines situations impliquant des traumatismes. Nous pouvons par exemple nous questionner au sujet du cas précédent, à savoir: aurait-il pu décéder subitement suite à des problèmes de rythme cardiaque (tachycardie), tomber, et se blesser la tête en tombant? Aurait-il pu aussi faire une chute consécutive à sa faiblesse musculaire, se frapper la tête en tombant, et incapable de se relever, mourir d'hypothermie? Des questions intéressantes se posent face à ce décès et face à plusieurs autres qui ont été compilés dans cette étude. Il ressort du coroner et du pathologiste de répondre à ce genre d'interrogation.

4.6 Décès par complications pulmonaires

Dans notre étude, 4% des décès (7 personnes) sont survenus à la suite de pneumonies ou bronchopneumonies d'aspiration. Ces données ne contiennent pas les décès par pneumonies d'aspiration post-opératoire. Ce phénomène est assez fréquent à notre avis pour que nous en soulignons l'importance. Tout comme les décès par mort subite mais à un degré moindre, nous croyons que ce phénomène pourrait être plus important en réalité. Parmi les 60 décès de cause inconnue, nous croyons que cette complication a pu se retrouver, d'autant plus qu'il s'agit de décès le plus souvent à l'extérieur de l'hôpital. Les propos des familles quant aux circonstances ayant entouré le décès de leur proche nous permettent d'envisager cette cause de décès dans certains cas (causes spécifiques non retenues vu le manque de fiabilité).

4.7 Décès de cause inconnue

A la figure 9, nous constatons dans la catégorie des causes inconnues de décès une progression du nombre de décès en fonction du grade musculaire. Nos données pour cette catégorie se rapprochent d'avantage de la catégorie des causes cardiaques que de celle des causes pulmonaires. Nous remarquons en effet un écart très grand dans la catégorie des causes pulmonaires entre le nombre

de décès au grade 5 de la maladie et le nombre de décès au grade 4 de la maladie. Cet écart entre ces 2 grades musculaires ne se retrouve pas dans la catégorie des causes inconnues. Ces résultats nous portent à croire, une fois de plus, que la catégorie des causes inconnues comporte probablement plusieurs décès par complications cardiaques, notamment par mort subite.

Un autre fait justifiant l'hypothèse, selon laquelle la cause inconnue de mortalité comporte probablement plusieurs décès par mort subite, consiste en l'absence d'hospitalisation pour plusieurs décès par complications cardiaques, contrairement aux décès par complications pulmonaires. En effet, les complications pulmonaires dans la DM pouvant entraîner le décès découlent habituellement de maladies qui évoluent au moins sur quelques jours (bronchopneumonies, MPOC, etc). Le malade est en général hospitalisé avant son décès étant donné la gravité de son état. Comme il s'agit aussi le plus souvent de personnes au grade 5 de la maladie, la perte d'autonomie reliée à la faiblesse musculaire constitue un argument supplémentaire en faveur de la prise en charge par le système hospitalier. A l'inverse, un décès par cause cardiaque peut survenir rapidement, à l'extérieur de l'hôpital, et ne pas nécessiter d'hospitalisation. Etant donné que dans notre étude les décès de cause inconnue sont survenus le plus souvent en dehors de l'hôpital, on peut supposer qu'un certain nombre d'entre eux sont décédés consécutivement à des problèmes cardiaques et ce, de façon très rapide. Encore une fois, le récit des familles en ce qui concerne plusieurs décès de cause inconnue semblent corroborer cette hypothèse.

4.8 Mortalité et grade musculaire

La plupart des décès compilés dans cette étude étaient survenus chez des patients aux grades 4 et 5 de la maladie. Ces grades sont considérés comme étant le reflet d'une maladie sévère (atteinte proximale). A titre de comparaison, nous avons utilisé les données publiées par Mathieu et al. (1992) concernant la distribution

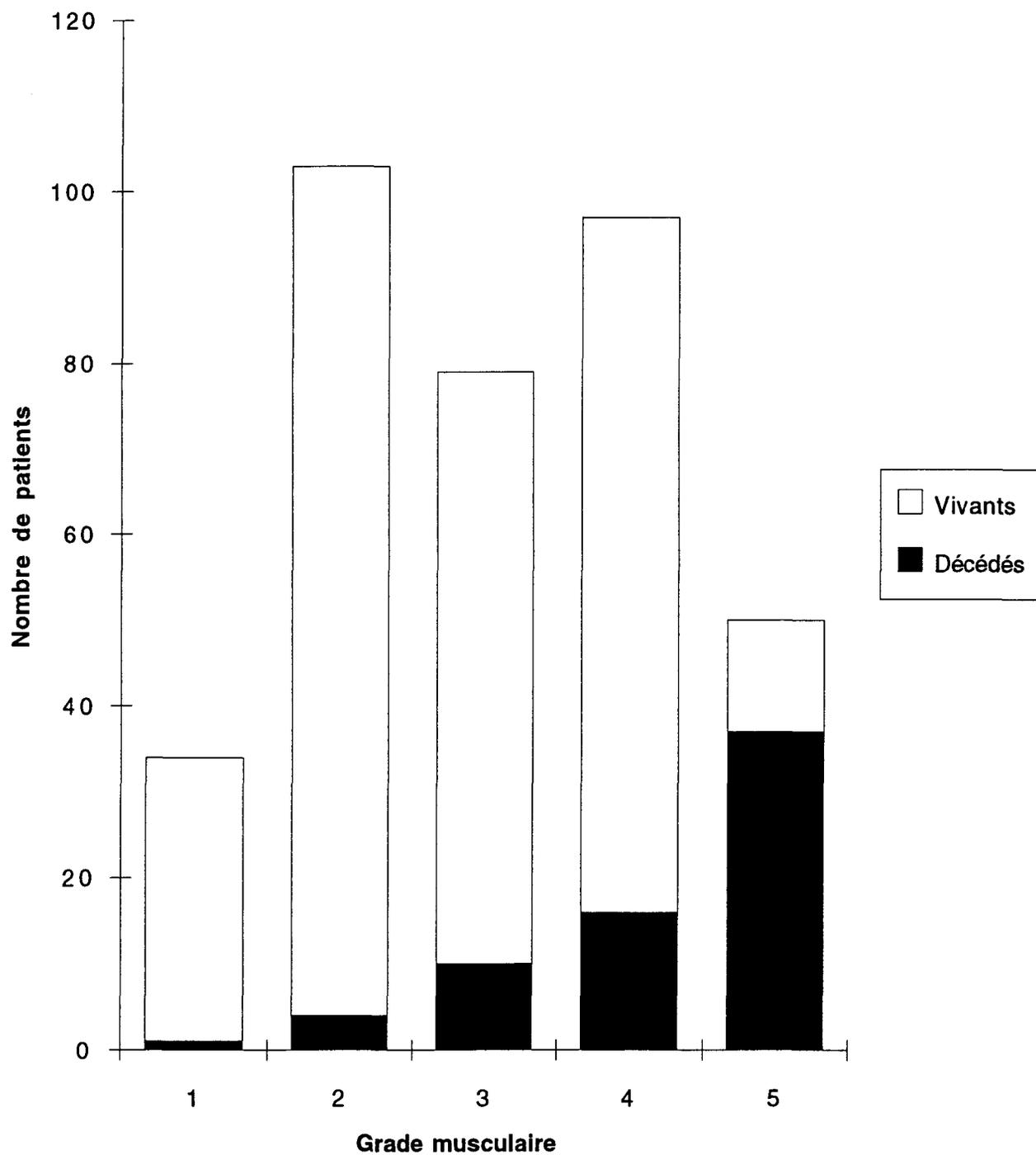
des grades musculaires chez 295 patients vivants. La figure 10 montre que la distribution des grades des personnes décédées est très différente de celle des personnes vivantes. En effet, 31,8% (94/295) des personnes vivantes avaient un grade 4 ou 5 alors qu'elles étaient 77,9% (53/68) parmi les personnes décédées. La différence est encore plus nette si l'on considère uniquement le grade 5 (54,4% des personnes décédées versus 4,4% des personnes vivantes). Rappelons ici qu'il s'agit d'une étude descriptive et donc qu'aucun calcul de survie ou d'espérance de vie n'a été réalisé. Ces calculs seraient d'ailleurs sujets à erreur étant donné que le dépistage des personnes atteintes de DM au Saguenay-Lac-Saint-Jean n'est pas encore terminé à ce jour.

4.9 Age d'apparition des symptômes et durée de la maladie

Récemment, des chercheurs ont trouvé une relation statistiquement significative entre la durée de la maladie et la sévérité de l'atteinte musculaire (Mathieu et al. 1992). Ils ont aussi démontré qu'à l'intérieur de chaque grade musculaire le rythme de progression de la maladie pouvait être très variable. Par exemple, le grade 3 de la DM peut s'observer après une durée de la maladie qui s'étale de 1 à 26 ans. Le grade 4 de la DM a été observé quant à lui chez des individus présentant entre 3 et 41 ans d'évolution de la maladie (Mathieu et al. 1992). Dans notre étude, les décès compilés, qui sont surtout des décès survenus au grade 4 ou 5 de la maladie, ont été observés après des durées très variables de la maladie, ce qui est en accord avec les observations de Mathieu et al. (1992).

L'absence de relation significative entre l'âge d'apparition des symptômes et le rythme de progression de la maladie a aussi été montrée par Mathieu et al. (1992). Notre étude montre qu'il n'y a aucune relation apparente entre l'âge d'apparition des symptômes et la catégorie de mortalité.

Figure 10. Comparaison du nombre de malades vivants et décédés par grade musculaire



Ces résultats montrent bien la difficulté pour le clinicien à établir de façon précise un pronostic à long terme pour leurs patients atteints de DM.

CONCLUSION

Cette étude descriptive de la mortalité dans la DM aide à préciser d'avantage le tableau clinique que nous avons de la maladie. Nous avons vérifié plusieurs données relatives au phénomène de mortalité dans la DM auprès de 177 individus décédés avec un diagnostic confirmé pour cette maladie.

Il ressort de cette étude que l'âge moyen au décès des personnes atteintes de DM est de 51,3 ans. Lorsqu'on exclut de cet échantillon les 8 cas de forme congénitale de DM qui y sont compris, nous concluons à un âge moyen au décès de 53,7 ans. Les hommes et les femmes ne présentent pas de différence significative par rapport à l'âge moyen au décès dans la DM.

Notre étude révèle pour l'ensemble des personnes étudiées une progression du nombre de décès en fonction de l'atteinte musculaire. Un âge moyen d'apparition des symptômes de 29,8 ans ainsi qu'une durée moyenne de la maladie de 13,7 ans ont aussi été calculés à partir de 30 individus. Les écarts-types très importants qui accompagnent ces moyennes démontrent toutefois une très grande variabilité des caractéristiques "âge d'apparition des symptômes" et "durée de la maladie" au sein de la population étudiée. Ces caractéristiques ne présentent aucune relation apparente avec les causes de mortalité étudiées.

Trois municipalités enregistrent par ailleurs une surmortalité des personnes atteintes de DM par rapport à leur population globale. Il s'agit entre autres des municipalités de Jonquière et de Chicoutimi où ont tendance à se regrouper un grand nombre de personnes atteintes de DM.

Les 177 personnes étudiées sont décédées de 44 causes de mortalité différentes. Ces causes de mortalité ont été regroupées en

9 catégories de mortalité dont les plus importantes dans notre étude sont: les causes inconnues de décès (60 cas); les causes pulmonaires (60 cas); les causes cardiaques (26 cas). Les décès de cause inconnue sont principalement survenus à l'extérieur du milieu hospitalier. Ils découlent donc de problèmes de santé qui n'ont pas nécessité d'hospitalisation. Dans plusieurs cas, il a pu s'agir de morts subites que nous attribuons à des problèmes d'arythmie cardiaque. Dans la catégorie des causes pulmonaires, les bronchopneumonies constituent le problème le plus fréquemment rencontré (28 individus). Ce problème touche surtout les sujets sévèrement atteints de DM. Parmi les 26 décès de cause cardiaque, la mort subite constitue le problème le plus fréquent (11 individus), suivi de l'infarctus aigu du myocarde (4 individus).

Notre étude montre aussi qu'un nombre important de malades décédés avaient un grade 4 ou 5. De plus, ils sont décédés principalement de causes cardiaques et pulmonaires. Nous sommes donc amenés à nous demander si les grades 4 et 5 sont plus susceptibles de décès dus à leur maladie. Si tel est le cas, il serait peut-être souhaitable de recourir à des méthodes de prévention telles que des précautions en cas d'anesthésie, une meilleure hygiène pulmonaire par physiothérapie, des électrocardiographies de routine (préventives), etc.

Insistons finalement sur le rôle important de la clinique des maladies neuromusculaires dans cette étude. La collecte des données que nous avons complétée en nous servant entre autres des dossiers des patients de la clinique se continue sur une base permanente par les intervenants de la clinique. Ces données permettront sûrement d'éclairer d'avantage la maladie et d'en prévenir certaines conséquences. Une meilleure sensibilisation des professionnels de la santé et des familles à l'importance de rapporter les décès des personnes atteintes de DM aux intervenants de la clinique de même qu'à l'importance de l'autopsie permettront de comprendre d'avantage le phénomène de mortalité dans la DM.

BIBLIOGRAPHIE

Alberts MJ, Roses AD (1989) Myotonic Muscular Dystrophy. *Neurologic clinics* 7: 1-8.

Aldridge LM (1985) Anaesthetic problems in myotonic dystrophy. *Br J Anaesth* 57: 1119-1130.

Bell J (1948) *Dystrophia myotonica and allied diseases. Treasury of human inheritance* 4. Cambridge: Cambridge University Press.

Bouchard JP (1989) La variabilité du phénotype dans la dystrophie myotonique de Steinert. *Can J Neurol Sci* 16: 93-98.

Bouchard G, Roy R, Declos M, Mathieu J, Kouladjian K (1989) Origin and diffusion of the myotonic dystrophy gene in the Saguenay region (Quebec). *Can J Neurol Sci* 16: 119-122.

Brook JD, Mc Currach ME, Harley HD, Buckler AJ, Church D, Aburatani H, Hunter K, Stanton VP, Thirion JP, Hudson T, Sohn R, Zemelman B, Snell RG, Rundle SA, Crow S, Davies J, Shelbourne P, Buxton J, Jones C, Juvonen V, Johnson K, Harper PS, Shaw DJ, Housman DE (1992) Molecular basis of myotonic dystrophy: Expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell* 68: 799-806.

Buxton J, Shelbourne P, Davies J, Jones C, Tongeren T, Aslanidis C, De Jong P, Jansen G, Anvret M, Riley B, Williamson R, Johnson K (1992) Detection of an unstable fragment of DNA specific to individuals with myotonic dystrophy. *Nature* 355: 547-548.

Church SC (1967) The heart in myotonia atrophica. *Arch Intern Med* 119: 176-181.

Coccagna G, Mantovani M, Parch C, Miron F, Lugares E (1975) Alveolar hypoventilation and hypersomnia in myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 38: 977-984.

Cooke AW, Bird TD, Spence AM, Pagon RA, Wallace JF (1978) Myotonic dystrophy, mitral-valve prolapse, and stroke. *Lancet* 1: 335-336.

Dao TN (1992) Fécondité et mortalité infantile dans la dystrophie myotonique au Saguenay-Lac-St-Jean (Québec, Canada). Université Laval/Université du Québec à Chicoutimi. Mémoire MSc médecine expérimentale.

Davies KE, Jackson J, Williamson R, Harper PS, Ball S, Sarfarazi M, Meredith L, Fey G (1983) Linkage analysis of myotonic dystrophy and sequences on chromosome 19 using a cloned complement 3 gene probe. *J Med Genet* 21: 259-263.

De Backer M, Bergmann A, Perissino P, Gottignies P, Kahn RJ (1976) Respiratory failure and cardiac disturbances in myotonic dystrophy. *Europ J Intens Care Med* 2: 63-67.

De Braekeleer M (1991) Hereditary disorders in Saguenay-Lac-St-Jean (Quebec, Canada). *Hum Hered* 41: 141-146.

Floreck RC, Triffon DW, Mann DE, Ringel SP, Reiter MJ (1990) Electrocardiographic abnormalities in patients with myotonic dystrophy. *West J Med* 153: 24-27.

Fu YH, Pizzuti A, Fenwick RG, King J, Rajnarayan S, Dunne PW, Dubel J, Nasser GA, Ashizawa T, de Jong P, Wieringa B, Korneluk R, Perryman MB, Epstein HF, Caskey CT (1992). An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy. *Science* 255: 1256-1258.

Grimm T (1975) The age of onset and the age at death in patients with dystrophia myotonica. *J Génét Hum* 23: 301-308.

Harper PS (1989) *Myotonic Dystrophy*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 384 p.

Hartwig GB, Rao KR, Radoff FM, Coleman RE, Jones RH, Roses AD (1983) Radionuclide angiocardiographic analysis of myocardial function in myotonic muscular dystrophy. *Neurology* 33: 657-60.

Hawley RJ, Milner MR, Gottdiener JS, Cohen A (1991) Myotonic heart disease: a clinical follow-up. *Neurology* 41: 259-262.

Himbert J (1970) L'atteinte cardiaque dans les myopathies. *Rev Prat* 20: 217-223.

Hiromasa S, Ikeda T, Kubota K (1988) Ventricular tachycardia and sudden death in myotonic dystrophy. *Am Heart J* 115: 914-15.

Kaufman L (1960) Anaesthesia in dystrophia myotonica: a review of the hazards of anaesthesia. *Proc Roy Soc Med* 53: 183-188.

Klein D (1958) La dystrophie myotonique (Steinert) et la myotonie congénitale (Thomsen) en Suisse. *J Génét Hum (Suppl)* 7: 1-328.

Laberge C (1989) Myotonic dystrophy in Quebec: geographical distribution and concept of genetic homogeneity. *Can J Neurol Sci* 16: 123-128.

Lynas MA (1957) *Dystrophia myotonica, with special reference to Northern Ireland*. *Ann Hum Genet* 21: 318-351.

Maloisel F, Wolff F, Chauvin M, Zimmerman C, Brechenmacher C (1988) Maladie de Steinert et troubles de la conduction: à propos d'une étude familiale. *Ann Cardiol Angéiol* 37: 357-360.

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

Mathieu J, Babin D, Bédard F, Dauwe F, Dion C, Fortin J, Hurtubise L, Langlois G, Michaud G, Nicol M, Prévost C, Tremblay C (1989) Analyse des besoins de la clientèle et planification des ressources. Clinique des maladies neuromusculaires, Hôpital de Chicoutimi.

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

Mathieu J, De Braekeleer M, Gobeil G (1992) Anaesthetic complications in a large population affected by myotonic dystrophy. Présenté au congrès annuel de l'American Academy of Neurology.

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

Mehta MP, Gergis SD, Sokoll MD (1985) Anesthesia and neuromuscular diseases. *M E J Anesth* 8: 49-63.

Melacini P, Buja G, Fasoli G, Angelini C, Armani M, Scognamiglio R, Volta D (1988) The natural history of cardiac involvement in myotonic dystrophy: an eight-year follow-up in 17 patients. *Clin Cardiol* 11: 231-238.

Moore JK, Moore P (1987) Postoperative complications of dystrophia myotonica. *Anaesthesia* 42: 529-533.

Nguyen HH, Wolfe JT, Holmes DR, Edwards WD (1988) Pathology of the cardiac conduction system in myotonic dystrophy: a study of 12 cases. *J Am Coll Cardiol* 11: 662-71.

Olofsson B, Forsberg H, Anderson S, Bjerle P, Henriksson A, Wedin I (1988) Electrocardiographic findings in myotonic dystrophy. *Br Heart J* 59: 47-52.

Paris G, Laframboise R, Bouchard JP (1989) La mère et l'enfant atteints de dystrophie myotonique de Steinert. *Can J Neurol Sci* 16: 104-107.

Perloff J, Stevenson G, Roberts NK, Cabeen W, Weiss J (1984) Cardiac involvement in myotonic muscular dystrophy (Steinert's disease): a prospective study of 25 patients. *Am J Cardiol* 54: 1074-1081.

Perron M, Veillette S, Mathieu J (1989) La dystrophie myotonique: 1 Caractéristiques socio-économiques et résidentielles des malades. *Can J Neurol Sci* 16: 109-113.

Rey JL, Tribouilloy C, Marek A, Slama MA, Cimino L, Bernasconi P, Quiret JC, Lesbre JP (1989) Flutter auriculaire précédent de plusieurs années la découverte d'une maladie de Steinert: trois observations. *Ann Cardiol Angéiol* 38: 255-259.

Thomassen E (1948) *Myotonia*. Aarhus: Universitetsforlaget.

Winters SJ, Schreiner B, Griggs RC, Rowley P, Nanda NC (1976) Familial mitral valve prolapse and myotonic dystrophy. *Ann Intern Med* 85: 19.

Zuck D (1987) Postoperative complications of dystrophia myotonica. *Anaesthesia* 42: 1023-1024.