



AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

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

par

Jean-Dominique LUPORSI

le 23 septembre 2008

Apport des techniques non invasives dans le suivi de l'atteinte cardiaque dans la maladie de Steinert

Examineurs de la thèse :

M. E. ALIOT, Professeur

Président

M. N. SADOUL, Professeur

}

M. P. KAMINSKY, Professeur

}

Juges

Mme B. BREMBILLA-PERROT, Docteur en Médecine

}

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

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

par

Jean-Dominique LUPORSI

le 23 septembre 2008

Apport des techniques non invasives dans le suivi de l'atteinte cardiaque dans la maladie de Steinert

Examineurs de la thèse :

M. E. ALIOT, Professeur

Président

M. N. SADOUL, Professeur

}

M. P. KAMINSKY, Professeur

}

Juges

Mme B. BREMBILLA-PERROT, Docteur en Médecine

}

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen *Recherche* : Professeur Jean-Louis GUEANT

Vice Doyen *Pédagogie* : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen *Campus* : Professeur Marie-Christine BENE

Asseseurs :

Du 1er Cycle :

Du 2e Cycle :

Du 3e Cycle :

Filières professionnalisées :

Prospective :

FMC/EPP :

M. le Professeur François ALLA

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

M. le Professeur Christophe CHOSEROT

M. le Professeur Laurent BRESLER

M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean LOCHARD – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET – Guy RAUBER – Paul SADOUL
Raoul SENAULT – Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN
Emile de LAVERGNE – Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN- Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE
Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ – Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH
Michel PIERSON - Jacques ROBERT – Gérard DEBRY – Michel WAYOFF – François CHERRIER
Oliéro GUERCI – Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET
Pierre LANDES – Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER
René-Jean ROYER – Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Jacques BORRELLY – Michel RENARD
Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT
Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU – Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT
Michel WEBER- Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND
Hubert GERARD – Jean-Pierre NICOLAS – Francis PENIN – Michel STRICKER – Daniel BURNEL
Michel VIDAILHET – Claude BURLET – Jean-Pierre DELAGOUTTE – Jean-Pierre MALLIE
Danièle SOMMELET – Luc PICARD – Guy PETIET

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIERS (Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

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

Professeur Bernard FOLIGUET

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

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

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

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

Professeur Luc PICARD- Professeur Denis REGENT - Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM - Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

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

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

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

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur François MARCHAL - Professeur Philippe HAOUZI

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

Professeur Ali DALOUL

4ème sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

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

Professeur Alain LOZNIIEWSKI

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

Professeur Thierry MAY - Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER - Professeur François ALLA

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

Professeur Guy PETIET - Professeur Christophe PARIS

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

Professeur Henry COUDANE

3ème sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER - Professeur Eliane ALBUISSON

47ème Section :

CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN - Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

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

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY - Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section :
**ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**
1ère sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)
Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Dan LONGROIS
Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Paul-Michel MERTES
2ème sous-section : (Réanimation médicale)
Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain GERARD
Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY
3ème sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)
Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET
4ème sous-section : (Thérapeutique)
Professeur François PAILLE - Professeur Gérard GAY - Professeur Faiez ZANNAD

**49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**
1ère sous-section : (Neurologie)
Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ
2ème sous-section : (Neurochirurgie)
Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT
3ème sous-section : (Psychiatrie d'adultes)
Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWANN
4ème sous-section : (Pédopsychiatrie)
Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC
5ème sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)
Professeur Jean-Marie ANDRE – Professeur Jean PAYSANT

**50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE
PLASTIQUE**
1ère sous-section : (Rhumatologie)
Professeur Jacques POUREL - Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE
2ème sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)
Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD
Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS
3ème sous-section : (Dermato-vénéréologie)
Professeur Jean-Luc SCHMUTZ - Professeur Annick BARBAUD
4ème sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)
Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE
1ère sous-section : (Pneumologie)
Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT
2ème sous-section : (Cardiologie)
Professeur Etienne ALIOT - Professeur Yves JUILLIERE
Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU de CHURET
3ème sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)
Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX - Professeur Loïc MACE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE
1ère sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)
Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
3ème sous-section : (Néphrologie)
Professeur Michèle KESSLER - Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT
4ème sous-section : (Urologie)
Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT - Professeur Luc CORMIER

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : (Médecine interne)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Denis WAHL
Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI - Professeur Pierre KAMINSKY
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2ème sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER
Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

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

1ère sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2ème sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Pierre JOURNAUX

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

Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY
Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4ème sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA - Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

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

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE - Professeur Jean-Paul BERRON - Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

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

Professeur Jean-François CHASSAGNE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENESE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE - Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MEDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT- Docteur Isabelle GASTIN
Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TAMANCE
Docteur Christian BEYAERT - Docteur Bruno CHENUÉL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIENE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION
Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU- Docteur Marie MACHOUART

46^{ème} SECTION : SANTE PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIETE

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

Docteur Alexis HAUTEMANIERE

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

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCEROLOGIE, GENETIQUE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie, transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie)

Docteur Lina BEZDETAYAYA épouse BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Anne KENNEL – Docteur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

48^{ème} Section : ANESTHESIOLOGIE, REANIMATION, MEDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THERAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

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

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteur Anne-Christine RAT

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

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

MAÎTRES DE CONFERENCES

5^{ème} Section : SCIENCE ET ECONOMIE GENERALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} Section : SCIENCES DU MEDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} Section : MECANIQUE, GENIE MECANIQUE ET GENIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GENIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS - Monsieur François DALIGAULT

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Ketsia HESS
Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} Section : BIOLOGIE DES POPULATIONS T ECOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68^{ème} Section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

MAÎTRE DE CONFERENCES ASSOCIES
Médecine Générale

Professeur associé Alain AUREGE - Docteur Francis RAPHAEL - Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM - Docteur Elisabeth STEYER

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Michel BOULANGE - Professeur Alain LARCAN – Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Paul VERT – Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Alain BERTRAND – Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Marie-Claire LAXENAIRE
Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ – Professeur Simone GILGENKRANTZ
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Luc PICARD
Professeur Guy PETIET – Professeur Pierre BEY – Pierre Jean FLOQUET
Professeur Michel PIERSON – Professeur Michel STRICKER

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972) *Université de Stanford, Californie (U.S.A)*
Professeur Paul MICHIELSEN (1979) *Université Catholique, Louvain (Belgique)*
Professeur Charles A. BERRY (1982) *Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) *Brown University, Providence (U.S.A)*
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982) *Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)*
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982) *Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)*
Professeur Harry J. BUNCKE (1989) *Université de Californie, San Francisco (U.S.A)*
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) *Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) *Université de Pennsylvanie (U.S.A)*
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996) *Research Institute For Mathematical Science Of Kyoto (JAPON)*
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) *Université d'Helsinki (FINLANDE)*
Professeur James STEICHEN (1997) *Université d'Indianapolis (U.S.A)*
Professeur Duong Quang TRUNG (1997) *Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

A notre maître et président de thèse

Monsieur le Professeur ALIOT
Professeur de Cardiologie

Il nous a séduit par ses qualités d'organisateur. C'est pour nous un grand honneur que de compter parmi ses élèves.

Ce travail n'est qu'un modeste témoignage de notre respectueux attachement.

A nos juges

Monsieur le Professeur SADOUL
Professeur de Cardiologie

Il s'est toujours trouvé disponible pour nous aider de ses nombreux conseils.

Nous sommes honorés de le compter parmi nos juges.

Qu'il soit assuré de notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur KAMINSKY
Professeur de Médecine interne

Il nous a permis d'étudier les malades de son service. Qu'il soit tout particulièrement remercié pour l'aide qu'il nous a fournie dans la rédaction de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre vive gratitude.

Madame le Docteur BREMBILLA-PERROT

Elle nous a inspiré le sujet de notre thèse. Elle a su nous communiquer sa passion de la Cardiologie, en particulier, et de la Médecine en général. Ses conseils nous ont été précieux tout au long de la réalisation de ce travail.

En témoignage de notre profonde admiration.

Aux Médecins, Aides-soignantes, Secrétaires et Infirmières,
du service de cardiologie du CHU de Nancy,
et des services de cardiologie et de réanimation polyvalente du CHR de Metz

A mes parents

A mes amis

A Claire

Serment

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

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

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

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

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

Table des matières

Introduction

Rappels sur la maladie de Steinert

1. Epidémiologie
 - 1.1. Prévalence
 - 1.2. Incidence
 - 1.3. Taux de mutation
2. Bases génétiques
 - 2.1. Gène DMPK
 - 2.2. Myotonin Protéin Kinase
 - 2.3. Mécanismes de la cytotoxicité
 - 2.4. Variabilité de l'expression tissulaire chez un même patient
 - 2.5. Expansion allélique et anticipation
 - 2.6 Mutation reverse
 - 2.7 Diagnostic moléculaire
3. Description de la forme commune de l'adulte
 - 3.1. Atteinte musculaire
 - 3.1.1. la myotonie
 - 3.1.2. L'atteinte dystrophique des muscles striés
 - 3.1.3. Examens complémentaires
 - 3.1.3.1. Biologie
 - 3.1.3.2. Electromyographie
 - 3.1.3.2.1. La décharge myotonique
 - 3.1.3.2.2. L'atteinte myogène
 - 3.1.3.2.3. L'atteinte neurogène
 - 3.1.3.3. Biopsie musculaire
 - 3.2. Atteinte cardiaque
 - 3.3. Atteinte respiratoire
 - 3.3.1. Les troubles respiratoires
 - 3.3.2. Examens complémentaires
 - 3.3.2.1. Radiographie pulmonaire
 - 3.3.2.2. Gazométrie artérielle
 - 3.3.2.3. Exploration fonctionnelle respiratoire
 - 3.4. Atteinte digestive
 - 3.4.1. Pharynx
 - 3.4.2. Œsophage
 - 3.4.3. Estomac
 - 3.4.4. Atteinte hépatobiliaire
 - 3.4.5. Tractus intestinal
 - 3.4.6. Anus

- 3.5. Atteinte oculaire
 - 3.5.1. Cataracte
 - 3.5.2. Autres anomalies
 - 3.5.3. Examens complémentaires
 - 3.5.3.1. Fond d'oeil et lampe à fente
 - 3.5.3.2. Angiographie à la fluorescéine
 - 3.5.3.3. Electrorétinogramme
 - 3.5.3.4. Potentiels évoqués visuels
 - 3.5.3.5. Electro-oculogramme
 - 3.5.3.6. Anatomie pathologique
 - 3.5.3.6.1. Rétine en microscopie optique
 - 3.5.3.6.2. Cristallin en microscopie électronique
- 3.6. Atteinte auditive
- 3.7. Atteinte endocrine
 - 3.7.1. Gonades
 - 3.7.1.1. Chez l'homme
 - 3.7.1.2. Chez la femme
 - 3.7.2. Hypophyse
 - 3.7.2.1. Anomalies biologiques
 - 3.7.2.2. Adénomes hypophysaires
 - 3.7.3. Surrénales
 - 3.7.4. Thyroïde
 - 3.7.5. Pancréas
- 3.8. Atteinte phanérienne
- 3.9. Dymorphie faciale
- 3.10. Atteinte ostéo-articulaire
- 3.11. Atteinte du système nerveux
 - 3.11.1. Système nerveux central
 - 3.11.1.1. Troubles du sommeil
 - 3.11.1.2. Troubles cognitifs
 - 3.11.1.3. Troubles de la personnalité
 - 3.11.1.4. Autres anomalies
 - 3.11.2. Système nerveux périphérique
 - 3.11.3. Système nerveux végétatif
 - 3.11.4. Examens complémentaires
 - 3.11.4.1. Electro-encéphalogramme
 - 3.11.4.2. Scanner cérébral
 - 3.11.4.3. Etudes électrophysiologiques
 - 3.11.4.4. Enregistrement polysomnographique
 - 3.11.4.5. Anatomie pathologique
 - 3.11.4.5.1. Système nerveux central
 - 3.11.4.5.2. Biopsie du nerf périphérique
 - Terminaisons nerveuses
 - Jonction neuromusculaire
 - Fibres musculaires
- 3.11. Atteinte héματο-immunologique

4. Description de la forme congénitale
 - 4.1. Manifestations anténatales
 - 4.2. Manifestations néonatales
 - 4.2.1. Hypotonie
 - 4.2.2. Détresse respiratoire aiguë
 - 4.2.3. Autres manifestations
 - 4.2.3.1. Troubles de la succion et de la déglutition
 - 4.2.3.2. Dymorphie faciale
 - 4.2.3.3. Atteinte oculaire
 - 4.2.4. Examens complémentaires
 - 4.2.4.1. Electromyogramme
 - 4.2.4.2. Biopsie musculaire
 - 4.3. Evolution à long terme
 - 4.3.1. Retard mental
 - 4.3.2. Pronostic général
5. Description de la forme juvénile
6. Description de la forme bénigne
7. Diagnostic différentiel
8. Suivi et prise en charge
 - 8.1. Traitement
 - 8.1.1. Prise en charge des phénomènes musculaires
 - 8.1.1.1. Lutte contre la myotonie
 - 8.1.1.1.1. Méxilétine
 - 8.1.1.1.2. Diphénylhydantoïne
 - 8.1.1.1.3. Quinine
 - 8.1.1.1.4. Autres molécules
 - 8.1.1.2. Traitement des douleurs
 - 8.1.1.3. Atteinte de l'appareil locomoteur
 - 8.1.2. Prise en charge des complications respiratoires
 - 8.1.3. Traitement de la cataracte
 - 8.1.4. Prise en charge des désordres endocriniens
 - 8.1.5. Traitement des troubles du sommeil
 - 8.1.6. Prise en charge de la morbidité cardiovasculaire
 - 8.1.7. Pistes thérapeutiques
 - 8.2. Conseil génétique
 - 8.3. Complications anesthésiques
 - 8.3.1. Bilan préopératoire
 - 8.3.2. Temps per-opératoire
 - 8.3.3. Surveillance postopératoire
 - 8.4. Surveillance
 - 8.5. Bilan des complications cardiaques

Etude personnelle : Apport des techniques invasives et non invasives dans le suivi de l'atteinte cardiaque de la maladie de Steinert

1. Population

2. Méthodes

- 2.1. Electrocardiogramme de surface
- 2.2. Electrocardiogramme haute amplification
- 2.3. Holter rythmique des 24 heures, mesure de la variabilité sinusale
- 2.4. Exploration électrophysiologique
- 2.5. Echocardiographie
- 2.6. Répétition des examens

3. Résultats

3.1. Résultats des examens non invasifs

- 3.1.1. Electrocardiogramme de surface
 - 3.1.1.1. Analyse des données au cours du suivi
 - 3.1.1.2. Analyse des données en fonction de l'âge
- 3.1.2. Electrocardiogramme haute amplification
 - 3.1.2.1. Analyse des données au cours du suivi
 - 3.1.2.2. Analyse des données en fonction de l'âge
- 3.1.3. Holter rythmique des 24 heures
 - 3.1.3.1. Analyse des données au cours du suivi
 - 3.1.3.2. Analyse des données en fonction de l'âge
- 3.1.4. Echocardiographie
 - 3.1.4.1. Analyse des données au cours du suivi
 - 3.1.4.2. Analyse des données en fonction de l'âge

3.2. Anomalies de l'exploration électrophysiologique

- 3.2.1. Analyse des données au cours du suivi
- 3.2.2. Analyse des données en fonction de l'âge

3.3. Corrélations entre les anomalies électrophysiologiques et les données des examens non invasifs

- 3.3.1. Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire
- 3.3.2. Tachycardies supraventriculaires
- 3.3.3. Tachycardies ventriculaires
- 3.3.4. Dysfonction sinusale

3.4. Evènements cliniques durant le suivi

- 3.4.1. Troubles du rythme
- 3.4.2. Stimulation cardiaque
- 3.4.3. Décès

Discussion

1. Résumé des données de cette étude
2. Etude de la littérature
 - 2.1. Historique
 - 2.2. Physiopathologie
 - 2.3. Description de l'atteinte cardiaque
 - 2.3.1. Anomalies électrocardiographiques
 - 2.3.1.1. Troubles conductifs
 - 2.3.1.1.1. Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire
 - 2.3.1.1.2. Troubles de la conduction intra-ventriculaire
 - 2.3.1.1.3. Troubles de la conduction sino-atriale
 - 2.3.1.2. Troubles du rythme
 - 2.3.1.2.1. Troubles du rythme supra-ventriculaires
 - 2.3.1.2.2. Troubles du rythme ventriculaire
 - 2.3.1.3. Mort subite
 - 2.3.1.4. Autres anomalies électrocardiographiques
 - 2.3.2. Cardiomyopathie
 - 2.3.2.1. Insuffisance cardiaque
 - 2.3.2.2. Souffles cardiaques
 - 2.3.2.3. Prolapsus valvulaire mitral
 - 2.3.2.4. Syndrome d'hypertrabéculatation du ventricule gauche
 - 2.4. Examens complémentaires (hors ECG)
 - 2.4.1. Holter ECG
 - 2.4.2. ECG haute amplification (potentiels tardifs ventriculaires)
 - 2.4.3. Explorations électrophysiologiques
 - 2.4.4. Echocardiographie
 - 2.4.5. Coronarographie
 - 2.4.6. Scintigraphie myocardique
 - 2.4.7. IRM
 - 2.4.8. Anatomie pathologique
 - 2.4.8.1. Microscopie optique
 - 2.4.8.2. Microscopie électronique
 - 2.5. Stimulation cardiaque
3. Comparaison de notre étude avec les données de la littérature
 - 3.1. Certaines différences avec les études sont présentes
 - 3.2. Par contre notre étude confirme certaines données
 - 3.3. Notre étude fait cependant apparaître la gravité potentielle des arythmies supraventriculaires

Conclusion

Introduction

La dystrophie myotonique de type I (DM1) a été décrite pour la première fois en 1909, d'une part par Steinert (141), d'autre part par Batten et Gibb (11). Steinert relatait dans son article « Über das klinische und anatomische bild des muskelschwundes der myotoniker » l'observation de 9 malades présentant à la fois une myotonie, une faiblesse musculaire distale avec atrophie et une faiblesse des muscles de la face avec atrophie des sterno-cléido-mastoïdiens. Néanmoins, plusieurs cas relatés entre 1876 et 1909 (147) recouvrent d'authentiques DM1 (Dana en 1888, Hoffman en 1900, Rossolino en 1902, Passler en 1906, Furnrohr en 1907).

La DM1 est classiquement associée à un risque élevé de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, mais aussi de troubles du rythme ventriculaire. Les méthodes de suivi de l'atteinte cardiaque et le rythme de répétition des examens restent néanmoins inconnus.

Le but de ce travail a été d'analyser l'apport de techniques non invasives (électrocardiogramme de surface, électrocardiogramme haute amplification, électrocardiogramme ambulatoire, échocardiographie trans-thoracique) et invasive (exploration électrophysiologique) dans la détection précoce des troubles conductifs et rythmiques.

Rappels sur la maladie de Steinert

1. Epidémiologie :

1.1. Prévalence : (17, 75, 119, 132)

La DM1 est la plus grave et la plus fréquente des dystrophies musculaires de l'adulte, puisque son taux de prévalence est estimé en France à 5 pour 100 000 habitants, et il en est de même dans la plupart des pays d'Europe et d'Amérique.

La prévalence est extrêmement variable selon la localisation géographique :

- 1 pour 100 000 au Japon
- 2,1 pour 100 000 en Italie
- 2,4 pour 100 000 en Irlande du Nord
- 5,5 pour 100 000 en Allemagne
- 10 pour 100 000 en Islande
- 14,3 pour 100 000 en Afrique du sud
- 162,1 pour 100 000 au Saguenay-Lac-Saint-Jean où elle est la plus élevée au monde (102, 147). Dans cette région du nord-est du Québec vit une population de canadiens blancs, catholiques, et francophones, estimée à 300 000 habitants. Cette population observée à l'occasion de multiples études épidémiologiques descend en grande partie d'un unique couple immigré au Canada en 1657. Le gène DMPK muté responsable de la maladie a depuis lors traversé 10 à 15 générations jusqu'aux malades actuels.

1.2. Incidence : (17, 75, 119, 132)

L'incidence est quant à elle estimée 13,5 pour 100 000 naissances, soit environ 1 pour 7500. Mais en raison de nombreuses formes modérées, voire asymptomatiques, non diagnostiquées, elle est probablement sous-évaluée.

L'incidence de la DM1 congénitale varierait quant à elle de 6 pour 100 000 dans le sud du Pays de Galles à 28,5 pour 100 000 en Suède.

1.3. Taux de mutation : (17)

Enfin, le taux de mutation est bas, entre 0,5 et 1,3 pour 100 000 habitants. Ce n'est là qu'une estimation, car dans aucune série on a pu prouver une mutation de novo, car on ne peut pas affirmer que des parents non examinés sont atteints ou non.

2. Bases génétiques :

Le mécanisme physiopathologique de la DM1 ne commence à être compris que depuis seulement une quinzaine d'années. Il s'agit d'une maladie multi-systémique, monogénique, héréditaire, transmise sur un mode autosomique dominant à pénétrance variable. Elle est caractérisée par la répétition exagérée (de 50 à 3 000 fois au lieu de 5 à 37 fois), d'une petite séquence d'ADN, à savoir le trinucléotide CTG.

2.1. Gène DMPK :

Cette amplification anormale, découverte en 1992 par Brook (22), Buxton (26) et Fu (57), est située sur la région 3', non codante, du gène DMPK, lui même localisé sur le bras court du chromosome 19, au locus q13-2, à proximité des gènes codant pour la fraction C3 du complément et la C peptidase. De part et d'autre du locus q13-2 existent des marqueurs définissant une zone critique, en proximal ERCC1 et en distal D19SSI (96).

2.2. Myotonin Protéin Kinase :

Le gène DMPK code pour la Myotonin Protéin Kinase (56), protéine kinase AMPc dépendante dont le rôle est encore imparfaitement connu, mais qui semble impliqué dans le transfert d'énergie au sein de la cellule musculaire (25). On peut ainsi la mettre en évidence par immunocytochimie au sein du réticulum sarcoplasmique des cardiomyocytes (78) et des cellules musculaires squelettiques, et du réticulum endoplasmique des cellules musculaires lisses du cristallin.

2.3. Mécanismes de la cytotoxicité :

L'expansion du triplet CTG affecte la synthèse de Myotonin Protéin Kinase à l'étape post-transcriptionnelle plutôt qu'à l'étape transcriptionnelle (69), provoquant la diminution de l'expression du gène DMPK dans le muscle des patients atteints de DM1, et altérant ainsi la production de Myotonin Protéin Kinase. Ainsi, les ARNs messagers mutés, porteurs du triplet CUG (79) -transcription des triplets CTG-anormalement répété, s'accumulent dans le noyau des cellules. Cette séquestration induit la formation de protéines cytotoxiques appelées CUG Binding Proteins et Muscle Blind Like (MBNL1) (93). Ces dernières perturbent l'épissage alternatif des ARNs messagers codant pour d'autres protéines, parmi lesquelles (68, 76) :

- Canal chlore CLCN1.
- Récepteur à l'insuline.
- Troponine cardiaque.
- Protéine Tau.
- Myotubularin-Related Protéin 1.

L'expansion de la région CTG pourrait également perturber l'expression de gènes contigus au gène DMPK, tels DMAHP et DMR-N9 (140), sans que l'on en connaisse encore les implications cliniques.

2.4. Variabilité de l'expression tissulaire chez un même patient :

Chez un même patient, le nombre de répétitions du triplet CTG peut varier au sein des différents tissus (ainsi on trouve une expansion allélique plus importante dans les cellules musculaires lisses que dans les lymphocytes), mais également au sein d'un même tissu (58). Cette variabilité serait la conséquence d'une instabilité allélique, le

nombre de répétitions ne commençant à augmenter chez un embryon porteur de la maladie qu'entre la 13ème et la 16ème semaine de gestation.

2. 5. Expansion allélique et anticipation :

Les formes les plus graves de l'affection sont celles dont la répétition est la plus longue (plus de 500 triplets CTG). Les personnes atteintes ont toujours un nombre de répétitions supérieur à 37, et lorsque ce dernier est supérieur à 50, la maladie s'exprime toujours (cf. tableau 1).

Tableau 1 (d'après 99).

Phénotype	Nombre de répétitions du triplet	Âge au début de l'expression clinique	Espérance de vie
Prémutation	37 à 50		
Forme bénigne	50 à 150	20 à 70 ans	60 ans à normale
Forme commune de l'adulte	300 à 1000	10 à 30 ans	50-55 ans
Formes juvénile et congénitale	Supérieur à 1500	In utero et dans la petite enfance	45 ans

Cette séquence répétitive aura tendance à s'allonger de génération à génération, c'est ce qu'on appelle une expansion allélique (99) ou encore une mutation instable. Cette amplification explique l'aggravation et le caractère de plus en plus précoce de l'expression de la maladie au fil des générations (21). Ainsi, pour schématiser, à la première génération, les signes cliniques seront relativement modérés, souvent résumés à une cataracte isolée. A la seconde, l'atteinte deviendra multi-systémique, réalisant typiquement la forme commune de l'adulte. Enfin, à la troisième génération, jusqu'à 10 % des mères atteintes pourront concevoir un enfant atteint d'une forme congénitale (155). Cette modalité d'évolution trans-générationnelle réalise un phénomène d'anticipation (5).

2.6 Mutation reverse :

On observe de façon empirique, lorsque le nombre de répétitions est inférieur à 100 chez le parent transmetteur, une amplification à la génération suivante plus importante en cas de transmission paternelle. Cette influence du sexe a tendance à s'inverser au-delà de 500 répétitions, avec une diminution du nombre de répétitions lors des transmissions paternelles, réalisant une « mutation reverse » (24) et en quelque sorte une guérison génétique, tandis que ce nombre augmente alors en cas de transmission maternelle.

2.7 Diagnostic moléculaire : (17, 75, 119, 132)

Si le diagnostic est suspecté sur l'histoire familiale et les signes cliniques, sa certitude est affirmée par les techniques de biologie moléculaire, après l'obtention du consentement du malade. L'expansion allélique est détectable sur les prélèvements (sang, villosités chorales, amniocytes) soit par technique de Southern Blot, soit par PCR (Polymerase Chain Reaction) qui donne une réponse plus rapide, mais ne peut être employée que pour des séquences de répétition relativement courtes, inférieures à 300 triplets.

3. Description de la forme commune de l'adulte :

L'expression clinique de la DM1 débute alors entre 30 et 40 ans et se traduit par une véritable atteinte multi-systémique. Le nombre de répétitions de triplets CTG varie entre 300 et 1000 (17, 75, 119, 132), et l'évolution est généralement lente, mais peut être précipitée, par exemple à l'occasion d'une infection ou d'une agression chirurgicale. A côté de l'atteinte des muscles striés squelettiques et respiratoires, l'atteinte cardiaque a rapidement été reconnue comme étant un problème majeur par sa fréquence et sa sévérité, engageant le pronostic vital. Par ailleurs, la maladie comporte très souvent des manifestations digestives, oculaires, auditives, endocrines, phanériennes, ostéo-articulaires, et neuropsychiques.

3.1. Atteinte musculaire :

Elle associe myotonie et atteinte dystrophique.

3.1.1. La myotonie : (17, 64, 75, 119, 132)

Elle traduit une difficulté à la relaxation musculaire après une phase de contraction volontaire ou provoquée, touchant aussi bien les muscles lisses que les muscles striés. Elle est indolore, quoique souvent décrite comme désagréable, surtout au niveau des membres inférieurs. Elle est majorée par le froid, la fatigue, les menstruations, la grossesse. Elle est diminuée par la répétition du mouvement et la chaleur et disparaît totalement lors du sommeil ou d'une anesthésie. Elle est un signe majeur à rechercher chez les patients pré-symptomatiques, qui ne s'en plaignent pas. Elle peut être alors provoquée par la percussion musculaire, ou par la stimulation électrique lors d'un EMG.

Elle prédomine au niveau :

-Des muscles du visage, et de la mâchoire. L'atteinte des muscles masticateurs (temporaux, masséters, et ptérygoïdiens) est à l'origine d'une gêne masticatoire et d'un aspect tombant de la mâchoire avec subluxation temporo-mandibulaire. L'hypotonie des muscles peauciers explique la pauvreté des mimiques. La percussion de la langue provoque une dépression persistante décrite comme un « anneau de constriction ».

-De la musculature cervicale. L'atteinte des sterno-cleïdo-mastoïdiens se traduit par une incapacité à soulever la tête du plan du lit. L'atteinte des extenseurs du cou, tardive, donne un aspect de « tête tombante ».

-Des muscles oculomoteurs, ainsi que des orbiculaires et des releveurs de la paupière supérieure, à l'origine d'un ptosis. On décrit parfois un phénomène de « lig-lag », c'est-à-dire une dissociation oculo-palpébrale dans l'abaissement rapide du regard, dû à la myotonie.

-Des muscles palato-pharyngés, de la langue, et du larynx. Les malades présentent des troubles de la déglutition à l'origine de fausses routes et de pneumopathies. La voix est quant à elle tantôt monocorde, tantôt nasonnée ou hachée.

-Des muscles de la main et des avant-bras, avec classiquement un phénomène de main accapareuse. Evidente à la percussion de l'éminence thénar, la myotonie se traduit par un mouvement d'adduction prolongée du pouce. La percussion de la face dorsale de l'avant-bras entraîne quant à elle une réponse perturbée, avec extension prolongée du poignet et des doigts.

-Des muscles de la jambe et du pied. L'atteinte y est, tout comme aux membres supérieurs, plus volontiers distale que proximale, du moins aux stades peu évolués. Le déficit musculaire, associé à un phénomène de steppage peut être à l'origine de chutes, favorisées par les troubles visuels. Dans les formes avancées, on observe parfois une perte totale de la marche.

-Des muscles respiratoires et en particulier du diaphragme.

-Des muscles abdominaux, favorisant hernies ombilicales, inguinales, et éventrations.

-Généralisée, elle donne une impression de raideur diffuse.

3.1.2. L'atteinte dystrophique des muscles striés : (17, 75, 119, 132)

Elle consiste en une atrophie et une perte progressive de la force musculaire, s'accompagnant de fatigabilité musculaire et parfois de myalgies. L'atteinte musculaire la plus évidente concerne :

-Les muscles de la face avec aspect figé et atone, inexpressif, traits et paupières tombants, absence de rides, joues creuses, prominauris, lèvre inférieure éversée, bouche entrouverte par atrophie des muscles masséters et temporaux. Cette atteinte musculaire associée à la calvitie, au prominauris, et au rétrognathisme donne au faciès un aspect très évocateur.

-La musculature cervicale avec disparition du relief des muscles sterno-cléido-mastoïdiens.

-Les membres supérieurs, prédominant en distalité, en particulier au niveau des avant-bras, des longs fléchisseurs et extenseurs des doigts, et des éminences hypothénar et thénar.

-Les membres inférieurs, avec atteinte des quadriceps limités aux vastes cruraux, des releveurs du pied et plus particulièrement des péroniers.

-Le tronc, en particulier le diaphragme et les muscles intercostaux.

Certains muscles sont en revanche épargnés. Il s'agit des muscles:

-De la ceinture scapulaire, des pectoraux, des spinaux.

-De la ceinture pelvienne, fessiers et triceps sural.

3.1.3. Examens complémentaires :

3.1.3.1. Biologie : (17, 75, 119, 132)

Les taux d'enzymes musculaires sériques (aldolases, créatine-phosphokinases musculaires, lactico-déshydrogénases) sont normaux ou modérément augmentés.

La créatininémie peut être augmentée, et la créatininurie diminuée.

3.1.3.2. Electromyographie : (91)

Elle reste d'un grand intérêt dans le dépistage des sujets à risque asymptomatiques, ou encore dans le cadre du diagnostic différentiel avec les myotonies non dystrophiques. Il existe 2 principaux aspects électromyographiques : la myotonie, et l'atteinte myogène.

3.1.3.2.1. La décharge myotonique :

Elle peut être provoquée par l'activité musculaire volontaire, ou encore par la stimulation nerveuse motrice. Elle est constituée par une série de potentiels identiques se succédant à une fréquence lente (entre 40 et 60 Hz) et stable pendant toute la décharge, tandis que leur amplitude décroît progressivement. Si l'aspect visuel est caractéristique, l'effet auditif l'est encore plus, souvent décrit comme le son d'un "bombardier en piqué". L'importance des signes électriques est corrélée à l'intensité clinique chez l'adulte. La décharge myotonique est encore plus marquée en cas de DM1 congénitale.

3.1.3.2.2. L'atteinte myogène :

Son importance dépend du stade de la maladie et du site musculaire étudié. On retrouve des potentiels d'unités motrices peu amples (de 200 à 500 μ V), brefs (de 1 à 6 ms), parfois

polyphasiques lorsqu'ils sont recueillis à l'aiguille bifilaire. Aux stades précoces, la contraction volontaire fournit des tracés trop riches pour la force développée, tandis qu'ils auront tendance à s'appauvrir aux stades plus avancés, avec une diminution du nombre d'unités motrices. On remarque une augmentation de l'activité d'insertion (activité physiologique observée lorsque l'aiguille est introduite dans le muscle ou lorsqu'elle est immobilisée) ; cette réaction exagérée à un stimulus mécanique est caractéristique et peut même masquer la myotonie. Après l'activité d'insertion, on observe un silence électrique physiologique au niveau du muscle au repos, d'intérêt diagnostique car il exclut les anomalies présynaptiques. Après une stimulation répétée du muscle, on note un réchauffement (terme électrophysiologique décrivant la décroissance des salves myotoniques), qui correspond cliniquement à la diminution de la myotonie lors de la répétition du mouvement. Le réchauffement est décrit aussi bien après l'activité volontaire qu'après la stimulation électrique, mais ne concerne pas la myotonie de percussion.

3.1.3.2.3. L'atteinte neurogène :

Une neuropathie associée peut être décelée, avec ralentissement des vitesses de conduction nerveuse motrice et/ou sensitive, et réduction de l'amplitude des différents potentiels sensitifs.

3.1.3.3. Biopsie musculaire : (17, 75, 119, 132)

Elle est tombée en désuétude, depuis l'avènement de techniques diagnostiques de biologie moléculaire fiables à 100 %. Elle peut être effectuée auprès de centres spécialisés dans l'étude des pathologies neuromusculaires.

Elle est alors réalisée au minimum 15 jours après un EMG, sur un muscle atteint modérément cliniquement et électriquement, en dehors de zones de pression, traumatiques ou immobilisées. On prélève dans la partie moyenne du chef 3 fragments (un pour analyse histologique, un autre pour examen histo-enzymologique, et un dernier pour étude en microscopie électronique) d'une longueur de 1,5 cm pour un diamètre de 4 à 5 mm, en respectant le sens des fibres et en évitant tout écrasement ou déchirure de la biopsie. C'est un examen peu douloureux, habituellement pratiqué sous anesthésie locale et parfois générale.

Les lésions observées sont peu spécifiques, mais leur association est assez évocatrice :

-Taille variable des fibres.

-Prédominance de l'atrophie sur les fibres de type I, contrastant avec des fibres de type II de taille normale ou augmentée.

-Augmentation des fibres fendues au sein de fuseaux neuro-musculaires, avec augmentation du nombre de ramifications terminales des fibres nerveuses.

-Augmentation du nombre de noyaux centralisés, et leur disposition en chaînettes.

-Présence de fibres annulaires et de masses sarcoplasmiques, faites d'un matériel inter-myofibrillaire normal mais désorganisé, ne contenant pas de myofibrilles ni d'enzymes associées, mais des agrégats de tubules et de ribosomes, ainsi que des faisceaux de myofilaments.

Certains aspects sont moins caractéristiques :

-Petites fibres anguleuses.

-Fibres « rongées aux mites ».

-Hypertrophie des fibres de type II.

-Augmentation de la fibrose.

3.2. Atteinte cardiaque :

Elle est très fréquente puisque jusqu'à 85 % des malades sont porteurs d'anomalies électrocardiographiques, le plus souvent asymptomatiques. Elle associe troubles conductifs, rythmiques, et cardiomyopathie. Elle fera l'objet d'un chapitre détaillé.

3.3. Atteinte respiratoire : (17, 75, 119, 132)

3.3.1. Les troubles respiratoires :

Ils résultent essentiellement de 3 mécanismes :

-Extension de la myotonie au diaphragme et aux autres muscles respiratoires.

-Pneumopathies de déglutition, liées à la fois au défaut de musculature pharyngo-oesophagienne et au retard de vidange gastrique.

-Probable anomalie du contrôle central de la respiration.

L'atteinte clinique se traduit essentiellement par une dyspnée d'effort liée à l'altération de la capacité vitale, des épisodes infectieux broncho-pulmonaires à répétition, et aux stades évolués par l'installation d'insuffisance respiratoire restrictive.

L'hypoventilation alvéolaire, constatée chez de nombreux patients, survenant souvent de façon précoce et pauci-symptomatique, peut avoir des implications majeures en cas d'anesthésie générale.

En dehors de cette hypoventilation alvéolaire liée à l'atteinte myotonique des muscles respiratoires, les troubles respiratoires rencontrés dans la dystrophie myotonique peuvent également consister en :

-Syndrome d'apnées obstructives du sommeil.

-Hypotonie pharyngo-laryngée.

-Pauses ventilatoires d'origine centrale.

3.3.2. Examens complémentaires :

3.3.2.1. Radiographie pulmonaire :

Elle recherche des atélectasies, fréquentes et souvent asymptomatiques. On peut observer en outre une élévation de la coupole diaphragmatique droite, résultant de l'atteinte myotonique et de l'atrophie diaphragmatique.

3.3.2.2. Gazométrie artérielle :

En cas d'hypoventilation alvéolaire, elle révèle une hypoxie avec franche hypercapnie et polyglobulie secondaire.

3.3.2.3. Exploration fonctionnelle respiratoire :

Elle peut mettre en évidence une diminution de la capacité vitale, en rapport avec les déformations thoraciques éventuelles (plus particulièrement dans les formes néonatales) ou avec les pneumopathies à répétition.

3.4. Atteinte digestive : (17, 36, 75, 119, 132)

Les troubles sont fréquents, et il est probable que les trois types d'anomalies observées, dystrophiques, myotoniques, et neurogènes, sont associées dans le dysfonctionnement des fibres musculaires lisses du tractus digestif.

3.4.1. Pharynx : (16)

L'atteinte myotonique est la cause de fausses routes et de pneumopathies de déglutition.

3.4.2. Œsophage : (48)

L'atteinte oesophagienne est à l'origine d'une dysphagie de régurgitation, sans conteste la manifestation digestive la plus fréquente de la maladie de Steinert.

La manométrie parfois pratiquée objective l'absence de péristaltisme oesophagien. Par contre les données sur le tonus du cardia diffèrent selon les études (soit normal, soit diminué).

3.4.3. Estomac :

On observe fréquemment des hernies hiatales. La manométrie met en évidence une hypokinésie gastro-jéjunale avec persistance des complexes moteurs migrants.

3.4.4. Atteinte hépatobiliaire : (1)

Un tiers des patients présentent au cours de leur vie des lithiases biliaires conduisant à une cholécystectomie. Une augmentation des gamma GT et des phosphatases alcalines, de mécanisme inconnu, est observée chez 50 % des patients, en dehors de tout éthylisme.

3.4.5. Tractus intestinal : (158)

A l'étage intestinal, des douleurs abdominales et des épisodes diarrhéiques peuvent traduire l'existence d'un colon irritable. La constipation est fréquente, avec parfois survenue de fécalomes, et jusqu'à la constitution d'un mégacôlon. On a décrit des occlusions.

3.4.6. Anus : (49)

La manométrie objective le caractère conservé du réflexe recto-anal inhibiteur.

Les études ultrasonographiques donnent à penser que la diminution de la force musculaire du sphincter anal est en partie expliquée par l'atrophie musculaire.

Les études électromyographiques suggèrent quant à elles que les anomalies de contraction s'expliquent par un défaut neurogène, outre une réponse myotonique de la musculature anale.

Néanmoins, l'incontinence anale est rare.

3.5. Atteinte oculaire : (17, 75, 119, 132, 154)

Il semble que la pénétrance des anomalies sensorielles augmente avec l'âge des patients.

3.5.1. Cataracte :

L'atteinte consiste principalement en une cataracte précoce, survenant entre 25 et 50 ans, très fréquente puisqu'elle touche 90 % des adultes, et bilatérale. Son aspect est particulier, dit « en écusson », le cristallin comportant des opacités multicolores, principalement au niveau sous-capsulaire postérieur.

3.5.2 Autres anomalies :

On constate plus rarement une hypotonie oculaire due à l'atteinte myotonique des muscles ciliaires, et une pupillotonie, avec difficultés à relâcher une convergence soutenue, une dystrophie cornéenne épithéliale, des anomalies iriennes, des troubles de la motilité oculaire, des dégénérescences tapéto-rétiniennes.

L'atteinte palpébrale associe ptosis et blépharospasme.

3.5.3. Examens complémentaires :

Ils confirment le caractère aussi bien central que périphérique de l'atteinte sensorielle.

3.5.3.1. Fond d'oeil et lampe à fente :

Ils permettent de définir le caractère sous-capsulaire postérieur de la cataracte.

3.5.3.2. Angiographie à la fluorescéine :

On peut observer soit une dégénérescence périphérique pigmentée semblable à celle observée dans la rétinite pigmentaire, soit une lésion maculaire centrale en étoile ou ayant l'aspect d'une plaque jaunâtre. Au niveau de l'iris, on observe des « touffes vasculaires », des vaisseaux tortueux et irréguliers, avec fuite de la fluorescéine. Enfin, la barrière oculo-sanguine est défectueuse avec fuite de la fluorescéine dans la chambre antérieure de l'oeil et parfois aussi dans le vitré. La cause en serait la dégénérescence des muscles ciliaires et la vascularisation irienne normale.

3.5.3.3. Electrorétinogramme :

Il est anormal chez la plupart des patients, y compris chez ceux qui ne présentent pas de symptômes oculaires, notamment les enfants. Cet examen pourrait être utilisé comme test pré-clinique au même titre que la lampe à fente, avec prudence en raison de faux positifs.

3.5.3.4. Potentiels évoqués visuels :

Ils sont parfois anormaux, même quand l'électrorétinogramme est normal et qu'il n'y a pas de rétinopathie.

3.5.3.5. Electro-oculogramme :

On retrouve une incoordination des mouvements oculaires plutôt d'origine centrale que par faiblesse musculaire périphérique.

3.5.3.6. Anatomie pathologique :

Les anatomopathologistes ont décrit par le passé diverses lésions ...

3.5.3.6.1. Rétine en microscopie optique :

Hyalinisation et fibrose des petits vaisseaux, dégénérescence pigmentaire périphérique, et/ou lésion maculaire, diminution du nombre des photorécepteurs.

3.5.3.6.2. Cristallin en microscopie électronique :

Aspects inhabituels tels que gouttelettes lipidiques, vacuoles contenant du matériel spiralé et dépôts de protéines cristalloïdes.

3.6. Atteinte auditive : (17, 75, 119, 132, 154, 156)

Elle est fréquente et se traduit par une hypoacousie, peu invalidante, souvent négligée devant la prévalence des autres atteintes.

Il s'agit le plus souvent d'une surdité de perception, qui touche à la fois les hautes et moyennes fréquences, sans facteurs extérieurs évidents responsables, tels que les bruits ou les traitements par quinidiques. Son origine semble à la fois centrale et périphérique. Elle s'aggrave avec l'âge.

Parfois il s'agit d'une surdité de transmission, en rapport avec une grande fréquence d'otites moyennes qui peuvent nécessiter paracentèses ou pose de drains tympaniques. Cette fréquence des otites moyennes pourrait s'expliquer par la faiblesse des muscles faciaux et palatins, par les déformations osseuses secondaires des structures maxillo-faciales et par la diminution du taux d'immunoglobulines.

3.7. Atteinte endocrine : (17, 46, 75, 119, 132)

3.7.1. Gonades : (112)

3.7.1.1. Chez l'homme :

Un hypogonadisme hypergonadotrope (élévation de la FSH, testostéronémie normale ou légèrement diminuée) avec atrophie testiculaire progressive s'observe dans 60 à 80 % des cas.

La lignée germinale est atteinte en premier, avec en histologie :

- Diminution de la spermatogénèse, jusqu'à une azoospermie.
- Hyalinisation et fibrose des tubes séminifères.
- Hyperplasie relative des tubes séminifères.
- Hyperplasie fréquente des cellules de Leydig.

La fonction endocrine est plus tardivement altérée.

La puberté survient normalement, et les caractères sexuels secondaires sont normaux, même quand l'atrophie gonadique est franche. Par contre, on note fréquemment une baisse de la libido, voire une impuissance sexuelle, pour lesquelles il faut également prendre en compte la participation des troubles thymiques.

3.7.1.2. Chez la femme :

L'atteinte est moins fréquente, touchant 15 à 20 % des malades. Elle se manifeste par une dysménorrhée et par une ménopause précoce. Durant la grossesse peuvent survenir plus souvent que chez les sujets sains avortements spontanés, accouchements prématurés, et présentations dystociques.

3.7.2. Hypophyse :

3.7.2.1. Anomalies biologiques :

Diverses anomalies hormonales biologiques ont été observées :

- FSH augmentée.
- LH normale ou discrètement augmentée.
- LH-RH augmentée.
- Hyper-réceptivité à la GH exogène, et altérations discrètes du taux de GH, en rapport avec les troubles insuliniques et les troubles du sommeil.
- Réponse anormale de la TSH à la TRH.
- Réponses normales de LH et FSH à la LH-RH.
- Anomalies de la fonction lactotrope, au repos et lors de l'exploration dynamique : hypoprolactinémie le plus souvent, mais l'inverse a aussi été observé. Qu'elles soient causes ou conséquences de l'insuffisance gonadique masculine, les anomalies de la fonction lactotrope pourraient être le reflet de lésions thalamiques décrites par les anatomopathologistes.

3.7.2.2. Adénomes hypophysaires :

Les adénomes hypophysaires sont rares, et seraient dus à l'hyperactivité réactionnelle à l'hypogonadisme périphérique chronique. On en a décrit deux principaux types :

-Adénome éosinophile avec acromégalie.

-Adénome chromophobe sans retentissement clinique.

En histologie, on peut observer le plus fréquemment une hyperplasie des cellules basophiles, et moins souvent des cellules éosinophiles.

3.7.3. Surrénales :

Dans l'ensemble, on peut conclure à l'intégrité de l'axe hypothalamo-hypophysaire-cortico-surrénalien. On a parfois relevé une diminution de l'excrétion des stéroïdes urinaires après stimulation par l'ACTH, alors que le test à la Métopyrone donne au contraire une réponse exagérée.

3.7.4. Thyroïde :

On ne retrouve pas plus de dysthyroïdie que dans la population générale. Des goitres ont été décrits, surtout colloïdes.

3.7.5. Pancréas :

L'intolérance aux hydrates de carbone reste plus fréquente qu'un diabète avéré, dont l'incidence reste cependant 4 fois plus élevée que dans la population générale. Elle s'associe à un hyperinsulinisme témoignant d'une résistance périphérique aux glucides, et dont le degré n'est corrélé ni à la durée, ni à la sévérité de la maladie.

3.8. Atteinte phanérienne : (17, 75, 119, 132)

Une calvitie fronto-pariétale précoce touche 80% des sujets masculins. Il est admis que son étendue est corrélée au degré de gravité de la maladie. Elle est par contre rare chez les femmes, et n'est jamais retrouvée chez les enfants.

Les autres régions pileuses, en particulier les sourcils et la région pubienne, peuvent être touchées à un moindre degré.

La peau peut prendre un aspect blanchâtre, aminci, sec, parfois rugueux et hyperkératosique.

Une atrophie unguéale est classique.

Enfin, des cas de pilomatrixome, ou épithélioma calcifié de Malherbe (61), tumeur annexielle dermo-épidermique bénigne, ont été décrits, notamment au niveau de la face.

3.9. Dysmorphie faciale : (148)

Le faciès des patients est très particulier, décrit comme figé et inexpressif, voire hébété, avec paupières tombantes, bouche ouverte et palais ogival, prominauris, calvitie chez les hommes, rétrognathisme. Il suffit à évoquer le diagnostic.

3.10. Atteinte ostéo-articulaire : (129)

Les déformations osseuses prédominent au niveau :

- Rachidien, avec cyphoscoliose.
- Thoracique, avec déformation en entonnoir ou en carène.
- Crânien, avec hyperostose frontale interne, hyper-pneumatisation des sinus frontaux, petite selle turcique.

L'atteinte myotonique et dystrophique des muscles faciaux et buccaux peut quant à elle être à l'origine de troubles de l'articulé dentaire (148) :

- Béance antérieure.
- Subluxation temporo-mandibulaire.
- Articulé molaire inversé.
- Rétrognathisme.
- Inocclusion labiale.
- Hypertélorisme.

Le bilan phosphocalcique est normal.

3.11. Atteinte du système nerveux :

3.11.1. Système nerveux central :

3.11.1.1. Troubles du sommeil : (2, 23)

Ils sont fréquents, avec hypersomnie diurne, proche de la narcolepsie, dépitée par le score de somnolence d'Epworth, responsable d'une baisse d'attention et de difficultés d'apprentissage.

Le sommeil est en général fragmenté, et il existe dans la moitié des cas des apnées et/ou des hypopnées du sommeil, surtout de type central.

Zucca (159) a évalué en 1991 en immunogénétique l'implication des gènes des régions HLA dans la susceptibilité à la somnolence diurne : les haplotypes DQW1 et particulièrement DRW6-DQW1 semblent surreprésentés.

On décrit également des syndromes d'apnées obstructives du sommeil.

3.11.1.2. Troubles cognitifs :

L'étude des fonctions cognitives des patients montre que les capacités les meilleures concernent le verbal et l'informationnel, tandis que les moins bonnes concernent la mémoire immédiate, l'abstraction, l'orientation et la manipulation spatiale (14). Cependant il n'émerge pas de profil cognitif spécifique des tests neuropsychologiques.

Certains auteurs estiment que l'atteinte cognitive est liée au degré du handicap, pour d'autres, elle semble indépendante. Sinforiani en 1991 (136) remarque que les plus mauvaises performances sont retrouvées chez les sujets nés de mère atteinte. La batterie des tests neuropsychologiques de Reitan-Halstead peut retrouver chez certains patients des anomalies évoquant un dysfonctionnement mental d'origine organique (108). Le test du Sternberg Memory Scanning ne fournit aucune preuve pour une démence sous-corticale spécifique de la dystrophie myotonique.

A l'aide de tests d'évaluation psychométrique, Portwood (123) n'a pas retrouvé de détérioration mentale significative de l'intellect ou de la mémoire. Pour d'autres auteurs au contraire, le score total à ce type de test (tel le Weschler Adult Intelligence Scale) est inférieur à la moyenne pour environ un tiers des patients, normal ou supérieur pour les autres, suivant la répartition d'une courbe de Gauss (130).

3.11.1.3. Troubles de la personnalité : (62)

Les profils de personnalité établis grâce au Minnesota Multiphasic Personality Inventory ne retrouvent de troubles sévères de la personnalité que dans environ un tiers des cas. Ces troubles sont plus fréquents chez les patients présentant de faibles capacités cognitives et un handicap physique important. Ils résulteraient d'un défaut d'adaptation du patient à sa pathologie. Cependant, on ne peut parler de profil de personnalité-type dans la DM1.

3.11.1.4. Autres anomalies :

Une étude scannographique a révélé la présence fréquente de kystes arachnoïdiens asymptomatiques chez des patients myotoniques (53). La littérature relate par ailleurs 2 cas familiaux d'hémorragie cérébrale (145) consécutive à une malformation artério-veineuse, sans qu'il soit possible d'établir la responsabilité de la dystrophie myotonique.

3.11.2. Système nerveux périphérique : (17, 75, 119, 132)

Les signes cliniques sont pauvres : réflexes ostéo-tendineux parfois diminués ou abolis, tandis que les réflexes cutanés abdominaux et cutanés plantaires sont conservés.

Dans les formes évoluées avec déficit musculaire invalidant, les neuropathies périphériques sont fréquentes.

3.11.3. Système nerveux végétatif : (38)

L'atteinte comporte :

- Acrocyanose.
- Hypersudation.
- Hypersalivation.
- Larmoiement.

3.11.4. Examens complémentaires : (17, 75, 119, 132)

3.11.4.1. Electro-encéphalogramme :

Des anomalies ne sont pas plus fréquemment rencontrées que dans une population témoin, et s'avèrent sans expression clinique particulière. Ainsi, le tracé peut être anormal dans environ 50% des cas, prenant parfois un simple aspect irritatif, tandis que d'autres fois, on peut observer une activité thêta ou delta excessive, ou des ondes pointues focales.

3.11.4.2. Scanner cérébral :

Il montre une discrète atrophie corticale, une augmentation de la taille des ventricules cérébraux, une hyperdensité de la substance blanche avec aspect "grumeleux" au niveau péri-ventriculaire. Cet aspect n'est pas spécifique, et semble indépendant du stade de la maladie.

3.11.4.3. Etudes électrophysiologiques :

L'étude menée par Cosi en 1992 (33) sur 25 sujets atteints ne retrouve pas de corrélation des altérations électrophysiologiques, ni avec l'âge des sujets, ni avec la durée de la maladie. Son étude des potentiels multimodaux a démontré que l'atteinte du système nerveux central au cours de la DM1 est fréquente, et intéresse surtout les voies visuelles et auditives.

3.11.4.4. Enregistrement polysomnographique :

Il a sa place en cas de trouble du sommeil.

3.11.4.5. Anatomie pathologique : (17)

3.11.4.5.1. Système nerveux central :

Diverses anomalies peuvent être rencontrées à l'examen anatomopathologique du cerveau des personnes malades :

-Inclusions ribonucléiques, semblables à celles trouvées dans le muscle malade, présentes dans 85% des neurones cérébraux.

-Dégénérescence neurofibrillaire, qui correspond à une accumulation de protéines tau anormales dans les neurones (40). La protéine tau appartient à la famille des protéines associées aux microtubules, et joue un rôle primordial dans la constitution du réseau des microtubules du neurone. Elle est reconnue dans plusieurs maladies neuro-dégénératives dont la maladie d'Alzheimer, et pourrait être impliquée dans les troubles cognitifs parfois rencontrés dans la DM1.

3.11.4.5.2. Biopsie du nerf périphérique :

Elle n'est plus pratiquée. Ses résultats ne sont donnés ici qu'à titre historique.

-Terminaisons nerveuses :

La coloration au bleu de méthylène révèle des anomalies semblables à celles observées dans la myasthénie :

-Alternance de zones renflées puis étroites.

-Fibres très tortueuses.

-Variation de taille des terminaisons motrices.

-Augmentation de la ramification terminale des fibres nerveuses, formant parfois un réseau à la surface de la fibre musculaire.

-Jonction neuromusculaire :

On remarque :

-Augmentation discrète du nombre de mitochondries.

-Diminution du nombre de vésicules synaptiques.

-Fibres musculaires :

Elles sont quant à elles atrophiées alors que leur innervation est normale, prouvant que le processus amyotrophique n'est pas sous la dépendance d'une anomalie nerveuse.

3.11. Atteinte hémato-immunologique : (47, 143)

On observe parfois une diminution des gammaglobulines, affectant essentiellement les fractions IgG, et respectant les IgA et IgM.

4. Description de la forme congénitale : (17, 75, 118, 119, 132)

La forme congénitale est à différencier des autres maladies myotoniques congénitales (myotonie de Thomsen, myotonie de Becker). Elle ne s'observe que chez les nouveaux-nés de mère atteinte de DM1, et le nombre de répétitions des triplets CTG est alors supérieur à 1500 (118). La mortalité néo-natale s'élève à 16 %.

4.1. Manifestations anténatales : (138, 150)

Son début anténatal s'accompagne fréquemment de manifestations obstétricales :

-Diminution des mouvements actifs fœtaux dans 50 % des cas.

-Hydramnios en fin de grossesse, parfois sévère, pouvant résulter d'une dysphagie fœtale décrite en radiologie, et imposant alors une évacuation de liquide amniotique.

-Rétractions musculo-tendineuses et pieds-bots, volontiers bilatéraux et en varus équin. La plupart nécessitent une correction chirurgicale car ils sont une cause majeure de retard de développement moteur. Un petit nombre d'enfants naissent avec des rétractions plus ou moins généralisées qualifiées d'arthrogrypose.

-Présentations dystociques et en particulier du siège. La croissance intra-utérine est cependant normale de même que le poids de naissance.

4.2. Manifestations néonatales : (150)

A la naissance, le tableau est évocateur, associant hypotonie généralisée et détresse respiratoire aigue souvent gravissime. En revanche, la myotonie est toujours absente à la naissance.

4.2.1. Hypotonie :

L'hypotonie généralisée est présente dans plus de 80 % des cas. Il n'y a pas de mobilité spontanée, et les réflexes archaïques sont abolis. Les réflexes ostéo-tendineux peuvent être présents ou absents. Cette hypotonie cède en général par la suite lorsque l'enfant survit, et est rarement présente après 3 ou 4 ans.

4.2.2. Détresse respiratoire aigue :

Elle touche un enfant sur deux à la naissance. Elle est multifactorielle, résultant à la fois :

- De l'atteinte dystrophique du diaphragme et des muscles respiratoires accessoires.
- De l'immaturité pulmonaire avec une maladie des membranes hyalines en cas de prématurité mais également chez des enfants nés à terme. Elle serait due à l'absence de mouvements respiratoires in utero.
- De pneumopathies de déglutition.
- De l'atteinte du contrôle central de la respiration, en rapport avec la constatation d'accidents neurologiques plus fréquents chez ces enfants à la naissance, tels qu'une hémorragie cérébrale, ou une anoxie.

La radiographie pulmonaire révèle parfois une élévation de la coupole diaphragmatique droite, une finesse anormale des côtes, et doit par ailleurs permettre de faire le diagnostic différentiel avec une maladie des membranes hyalines.

4.2.3. Autres manifestations :

4.2.3.1. Troubles de la succion et de la déglutition :

Ils sont observés dans les 2/3 des cas, résultant de la faiblesse des muscles des joues (temporaux et masséters), du palais, et de la langue. Les troubles de la succion régressent en quelques mois, tandis que les problèmes de déglutition évoluent plus lentement, provoquant des fausses-routes à l'origine de pneumopathies de déglutition et de morts subites.

4.2.3.2. Dymorphie faciale : (148)

Elle associe un raccourcissement de la partie médiane de la lèvre supérieure, absent chez l'adulte et qui semble être la conséquence de l'immobilité intra-utérine, et une bouche ouverte. L'aspect en "museau de carpe" est caractéristique.

4.2.3.3. Atteinte oculaire :

Elle est absente à la naissance (138), même si on a décrit de très rares cas de cataracte congénitale associée à une DM1 congénitale. Un strabisme est assez fréquent chez le nourrisson, mais rarement détecté à la naissance.

4.2.4. Examens complémentaires :

4.2.4.1. Electromyogramme : (126)

Devant un tableau néonatal évocateur, avec hypotonie massive, l'EMG est indispensable pour différencier une dystrophie myotonique congénitale d'autres maladies neuromusculaires sévères, telle une amyotrophie spinale.

Malgré la constante absence de myotonie clinique au début, on peut parfois retrouver dès la première année des signes électriques témoignant d'une atteinte infraclinique. L'association du phénomène myotonique et d'une atteinte myogène est alors comme chez l'adulte très en faveur du diagnostic. En particulier, la stimulation d'un nerf moteur par un courant long est une méthode de choix pour provoquer le phénomène myotonique dans des muscles distaux.

4.2.4.2. Biopsie musculaire : (17)

Peu d'études histologiques ont été faites dans la DM1 congénitale ; cependant les lésions observées semblent différentes de celles décrites dans la forme commune de l'adulte. Le diagnostic histologique est très difficile. L'examen post-mortem des fibres musculaires respiratoires retrouve certaines altérations :

- Atrophie prédominant sur les fibres de type I.
- Augmentation des noyaux centralisés et immaturité de différenciation.
- Présence de halos périphériques autour des fibres à la réaction oxydative DPNH.
- Absence de fibres de Wohlfart.

4.3. Evolution à long terme : (150)

4.3.1. Retard mental : (131)

Lorsque le cap de la réanimation néo-natale est franchi, l'évolution est invalidante, surtout sur le plan intellectuel avec une grande incidence de retard mental. L'échographie et le scanner cérébraux ont permis de recueillir plus d'informations sur la nature et la fréquence des anomalies cérébrales de nouveaux-nés, avec notamment une grande incidence de dilatation ventriculaire. Cette dilatation ventriculaire est un argument en faveur d'une origine prénatale du retard mental dans la dystrophie myotonique congénitale. Cependant on constate d'autres anomalies en rapport avec des dommages périnataux : hémorragie intra-ventriculaire ou méningée, infarctus cérébral, indiquant la multiplicité des facteurs responsables du retard mental de ces enfants. On connaît mal les altérations histologiques cérébrales.

4.3.2. Pronostic général :

Le pronostic rejoint quant à lui celui de la forme commune de l'adulte, grevé surtout par les complications cardio-vasculaires.

5. Description de la forme juvénile : (17, 75, 119, 132)

La maladie, également de transmission maternelle, se déclare avant 16 ans. A la différence de la forme congénitale, on n'observe pas de déformation ostéo-articulaire.

Le tableau clinique est dominé par des difficultés cognitivo-comportementales. Ainsi, un retard mental de pathogénie obscure, s'observe à des degrés divers chez 2/3 des enfants. Il est habituellement modéré, avec un QI entre 40 et 80, à l'origine d'un retard scolaire. Le discours est pauvre, et l'enfant présente en outre des troubles du schéma corporel, de l'équilibre, de la représentation spatiale. Il n'y a par contre pas de trouble thymique ni caractériel. L'insertion sociale est par ailleurs limitée par les difficultés d'élocution et les problèmes de surdité.

L'atteinte musculaire est secondaire, rarement présente cliniquement avant 5 ans, bien qu'on puisse la mettre en évidence auparavant à l'électromyogramme. L'acquisition de la marche est normale, et l'autonomie motrice excellente, s'améliorant dans la petite enfance malgré un retard dans les étapes d'acquisition. La myotonie est par contre constante après 10-11 ans, devenant de plus en plus évidente au fur et à mesure que l'enfant grandit.

Le pronostic est lié tout comme chez l'adulte à l'atteinte cardiaque, et s'avère d'autant plus sombre que l'atteinte est précoce.

6. Description de la forme bénigne : (17, 75, 119, 132)

Quand le nombre de triplets CTG est inférieur à 150, les signes cliniques se résument à une cataracte, une calvitie, tandis que le déficit musculaire est minime, voire absent.

Le risque cardiaque n'est cependant pas exclu, et une surveillance régulière là aussi s'impose.

7. Diagnostic différentiel : (17)

Le diagnostic différentiel se pose principalement avec la dystrophie myotonique de type 2, également appelée PROMM (Proximal Myotonic Myopathy), affection également multisystémique de transmission autosomique dominante. Les principales différences entre ces deux pathologies sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2.

	Dystrophie myotonique de type 1	Dystrophie myotonique de type 2
Formes cliniques	Forme congénitale Forme juvénile Début tardif	Pas de forme congénitale Forme juvénile exceptionnelle Début entre 30 et 60 ans
Signes musculaires	Myotonie franche Déficit distal Atteinte faciale et bulbaire Pas de myalgie	Myotonie fluctuante, minime Déficit proximal Pas d'atteinte faciale, ni respiratoire Myalgies fréquentes
Atteinte cardiaque	Troubles rythmiques et conductifs	Troubles rythmiques et conductifs
Cataracte	Postérieure, sous-capsulaire	Sous-capsulaire dans 50% des cas
Atteinte du système nerveux	Hypersomnie Hypoacousie Absence de tremblement	Pas de trouble du sommeil Hypoacousie rare Tremblement d'action dans 20% des cas Hyperhydrose
Génétique	Autosomique dominante Expansion du triplet CTG en 19q3.2 Anticipation	Autosomique dominante Expansion du quadruplet CCTG en 3q21 Anticipation peu fréquente

8. Suivi et prise en charge : (17, 75, 119, 132)

De Die-Smulders (37) a étudié de 1950 à 1997 une cohorte de 180 patients, permettant de dégager les causes de mortalité. Si la médiane de survie est de 60 ans chez les hommes et de 59 ans chez les femmes, les principales causes de décès (101) sont imputables aux complications infectieuses respiratoires et à la mortalité cardio-vasculaire, chacune à la hauteur de 30 %. Par ailleurs, près de la moitié des patients étaient partiellement ou totalement impotents et dépendants peu de temps avant leur décès.

8.1. Traitement :

8.1.1. Prise en charge des phénomènes musculaires :

8.1.1.1. Lutte contre la myotonie : (82, 83 149)

La myotonie ne relève d'un traitement que si elle est invalidante. Diverses molécules sont à la disposition des médecins, dont le point commun est d'inhiber la conductance au sodium. En première intention, on utilise la Méxilétine ou la Diphénylhydantoïne.

8.1.1.1.1. Méxilétine :

La Méxilétine (Mexitil®) est un anti-arythmique de classe Ib de la classification de Vaughan-Williams, utilisé dans la dystrophie myotonique à la posologie de 400 à 600 mg par jour. Cette molécule agirait par son effet stabilisateur de membrane, par blocage rapide des canaux sodiques voltage-dépendants des cellules musculaires squelettiques. Son emploi nécessite un bilan cardiologique préalable.

Son usage est en effet contre-indiqué en cas de troubles conductifs sévères non appareillés, d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance hépatique ou rénale avancée, et durant le premier trimestre de la grossesse.

Ses effets secondaires les plus fréquemment décrits sont : nausées, vomissements, troubles du goût, gastralgies, vertiges, malaises, somnolence, hypotension, tremblements. Occasionnellement surviennent : sueurs, constipation, nystagmus, ataxie, insomnie, collapsus, troubles de la conduction cardiaque. Enfin exceptionnellement, on relate : éruptions cutanées (et syndrome de Stevens-Johnson), élévation des transaminases hépatiques, fibrose pulmonaire, leucopénie.

8.1.1.1.2. Diphénylhydantoïne :

La Diphénylhydantoïne (Dihydan®) est un anticonvulsivant efficace sur la myotonie par son effet stabilisant de membranes, à la posologie de 100 à 200 mg 3 fois par jour.

Elle est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité aux dérivés de l'Hydantoïne, et également durant le premier trimestre de la grossesse.

Ses effets secondaires sont rares : hypersensibilité, nausées et vomissements, hirsutisme, hyperplasie gingivale, ataxie, aplasie médullaire. La Diphénylhydantoïne diminue l'automatisme cardiaque, sans altérer ni les temps de conduction, ni les périodes réfractaires.

8.1.1.1.3. Quinine :

La Quinine est utilisée depuis 1936 dans cette indication, et fut d'autant plus prescrite que l'on était en présence de troubles rythmiques. Elle reste utilisable, en seconde intention, à la dose de 1 à 1,5 g par jour. Elle est évidemment contre-indiquée en cas d'anomalies de la conduction.

8.1.1.1.4. Autres molécules :

Procainamide et Tocaïnide, qui ne sont pas commercialisés en France (hormis le premier, en solution injectable, pour la réalisation d'anesthésies locorégionales).

8.1.1.2. Traitement des douleurs :

Les douleurs musculaires présentes aux stades évolués peuvent nécessiter un traitement antalgique, ainsi que des myorelaxants.

8.1.1.3. Atteinte de l'appareil locomoteur :

La chirurgie pourra corriger les déformations et pieds-bots des formes congénitales. La prise en charge kinésithérapique et fonctionnelle a pour but quant à elle de lutter contre les rétractions tendineuses, avec notamment la réalisation d'orthèses.

8.1.2. Prise en charge des complications respiratoires :

Les médicaments dépresseurs respiratoires sont à proscrire (opiacés, barbituriques, benzodiazépines à fortes doses).

La kinésithérapie respiratoire, avec drainage postural, peut être nécessaire dans les formes évoluées.

8.1.3. Traitement de la cataracte :

On opère bien sûr les cataractes quand elles gênent la vision, en prenant les précautions nécessaires vis-à-vis de l'anesthésie.

8.1.4. Prise en charge des désordres endocriniens :

Les anomalies endocriniennes sont corrigées par des traitements hormonaux substitutifs.

8.1.5. Traitement des troubles du sommeil :

L'hypersomnie, dépistée à l'interrogatoire et par le score d'Epworth, et confirmée par la polysomnographie, peut conduire à l'emploi de Modafinil (134) (Provigil®, Modiodal® et Alertec®).

Un syndrome d'apnées du sommeil associé peut imposer une assistance ventilatoire nocturne.

8.1.6. Prise en charge de la morbidité cardiovasculaire :

Tous les traitements pro-arythmogènes sont bien évidemment à éviter (broncho-dilatateurs et adrénergiques).

Les troubles conductifs graves nécessitent l'implantation de stimulateurs cardiaques. Nous y reviendrons.

8.1.7. Pistes thérapeutiques : (20)

En 2003, une équipe canadienne (86, 87) est parvenue à construire un « gène-médicament » constitué de codons antisens et de ribozymes. Elle est arrivée à détruire in vitro près de 80 % des ARNm mutés présents dans une culture de myoblastes humains, permettant de restaurer le mécanisme de fusion normale des myoblastes et l'action de l'insuline. En collaboration avec des équipes françaises, ces vecteurs sont actuellement testés in vivo sur un modèle de souris DM1.

Une autre approche possible est l'utilisation d'agents pharmacologiques pour moduler l'instabilité des triplets CTG (84) dans le but de freiner la progression de la maladie. Plusieurs agents sont testés dans des modèles cellulaires avant d'être utilisés dans les modèles de souris.

Un essai clinique en phase III avec la molécule iPlex (74) est actuellement mené par entreprise de biotechnologie Insméd, l'Université de Rochester et la MDA (Muscular dystrophy Association). Ce composé est capable de restaurer et de maintenir le niveau du facteur de croissance IGF-1 (Insulin Growth Factor 1). Son utilisation dans la maladie de Steinert est basée sur des résultats préliminaires démontrant qu'IGF-1 peut restaurer et préserver la force musculaire.

Une équipe japonaise vient de conduire un essai, dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et l'efficacité de la DHEA (114) dans le traitement de la faiblesse musculaire chez des patients atteints de DM1. Les analyses des résultats sont actuellement en cours (142).

8.2. Conseil génétique : (17, 119)

Un conseil génétique est préférable au sein des familles qui présentent cette maladie. Le diagnostic prénatal est en effet possible sur biopsie de trophoblaste, ou après amniocentèse, à partir de la douzième semaine d'aménorrhée. Il est surtout proposé en cas de transmission maternelle en raison de la gravité potentielle de certaines formes néonatales.

Quant au diagnostic génétique préimplantatoire, compte tenu des difficultés liées à sa réalisation et du risque important d'échec de la procréation médicalement assistée, il n'est, en règle générale, proposé qu'aux familles déjà confrontées à une interruption thérapeutique de grossesse. Le conseil génétique est par ailleurs souvent délicat en raison de la grande variabilité d'expression clinique inter- et intrafamiliale.

8.3. Complications anesthésiques : (100, 122)

Elles sont à connaître, car même chez le patient peu symptomatique, elles peuvent être gravissimes, imposant des précautions particulières.

La période per-opératoire est en effet marquée par différents risques :

-Survenue de crises myotoniques, contractures musculaires généralisées pouvant aboutir à une rhabdomyolyse avec insuffisance rénale hyperkaliémique par nécrose tubulaire aigue. Celles-ci peuvent être déclenchées par les manipulations chirurgicales, ou par certains médicaments (Clofibrate, Propranolol, Néostigmine, potassium). Elles sont par ailleurs mal contrôlées par les curares non dépolarisants.

-Dépression respiratoire (15) prolongée du fait de la grande sensibilité des patients aux drogues anesthésiques. Cette dépression est à l'origine d'encombrements bronchiques et d'atélectasies alourdissant le geste chirurgical.

8.3.1. Bilan préopératoire :

Il comprend :

-Un bilan cardiaque incluant : électrocardiogramme de surface, Holter rythmique, échocardiographie transthoracique.

-Un bilan respiratoire avec gazométrie artérielle et exploration fonctionnelle respiratoire (15).

-La prémédication par benzodiazépines est déconseillée. On préférera l'utilisation d'Hydroxizine (Atarax®).

8.3.2. Temps per-opératoire :

Tous les facteurs pouvant déclencher des crises myotoniques doivent être contournés :

-Mise en condition du patient, avec cathéter artériel et sonde nasogastrique.

-Contrôle per-opératoire indispensable de la température, l'hypothermie ou le frisson postopératoire pouvant déclencher des contractures généralisées. On réchauffera le malade d'une part par couvertures, d'autre part par les perfusions et gaz inspirés. A l'opposé, une hyperthermie inexpliquée doit faire craindre la survenue d'une hyperthermie maligne, et l'on emploiera alors le Dantrolène (Dantrium®).

-Titration systématique des drogues anesthésiques, permettant une réduction de leur posologie.

-Alors que l'usage de la Succinylcholine (Célocurine®) est déconseillé (risque de contractions prolongées), celui des curares non dépolarisants est possible, leur dose devant être réduite en raison d'une plus grande sensibilité de ces patients. Un monitoring attentif de la curarisation,

avec titration, est donc nécessaire, mais le choix du site musculaire pour ce dernier n'est pas simple compte tenu de l'atteinte myotonique diffuse.

-Anesthésie locorégionale, lorsque la chirurgie le permet. A noter que si elle limite le risque de complications respiratoires, elle ne prévient pas la survenue de crises myotoniques.

-Anesthésie générale associée à un mélange d'oxygène et de protoxyde d'azote avec intubation orotrachéale.

L'emploi des drogues suivantes est déconseillé, voire contre-indiqué :

-Les agents halogénés, en raison du risque de survenue d'une hyperthermie maligne. Les halogénés modernes ont été proposés par certaines équipes, mais parmi eux l'Isoflurane (Forène®) est à éviter, compte tenu d'un risque également majoré de frisson postopératoire avec cet agent, ils sont de moins en moins employés.

-La Succinylcholine (Célocurine®), curare dépolarisant, en raison de plusieurs cas rapportés de contractures généralisées avec hyperkaliémie menaçante.

-Les anticholinestérasiques, car là aussi plusieurs cas de contractures généralisées sont également décrits, après antagonisation par la Prostigmine (Néostigmine®).

8.3.3. Surveillance postopératoire : (110)

La prise en charge postopératoire nécessite une surveillance d'au moins 24 heures en unité de soins intensifs, incluant :

-Lutte contre l'hypothermie.

-Gazométrie artérielle répétée.

-Kinésithérapie respiratoire.

-Maintien d'une sonde naso-gastrique.

-Aspirations orotrachéales et bronchiques fréquentes.

-Recours éventuel à la ventilation non invasive.

-Analgésie en recourant à des doses minimales d'opiacés tout en privilégiant si possible la mise en œuvre de techniques d'anesthésie locorégionale.

8.4. Surveillance :

Une surveillance annuelle multidisciplinaire est préconisée pour la prise en charge des patients atteints de DM1, comprenant :

- Un bilan musculaire analytique et fonctionnel, précisant la topographie, la sévérité, et l'évolutivité du déficit musculaire, afin de guider la prise en charge orthopédique et kinésithérapique (orthèses, lutte contre les rétractions tendineuses, etc.).
- Un bilan respiratoire (exploration fonctionnelle, gazométrie artérielle, éventuellement polysomnographie), pouvant guider la mise en place d'une assistance ventilatoire.
- Un bilan oculaire.
- Un bilan endocrinien, surtout afin de dépister un éventuel diabète.
- Une prise en charge psychologique doit être proposée.
- Un bilan cardiaque.

8.5. Bilan des complications cardiaques :

L'évolution est en effet marquée par des complications cardiaques dont le dépistage permet d'envisager un traitement préventif et donc une amélioration du pronostic. Différentes techniques de dépistage des complications ont été proposées mais leur rentabilité est inconnue. Evaluer ces techniques est donc essentiel pour définir la prise en charge d'un sujet atteint de maladie de Steinert.

Etude personnelle : Apport des techniques invasives et non invasives dans le suivi de l'atteinte cardiaque de la maladie de Steinert

Une grande incidence de blocs auriculo-ventriculaires complets et d'arythmies ventriculaires a été décrite dans la dystrophie myotonique. Le but de cette étude était d'établir les corrélations entre les résultats des examens non invasifs (électrocardiogramme de surface, électrocardiogramme haute amplification, électrocardiogramme ambulatoire avec mesure de la variabilité sinusale, échocardiographie) et l'exploration électrophysiologique.

1. Population :

102 patients atteints de DM1 ont été étudiés. Il s'agit de 54 femmes (52,9 %), et de 48 hommes (47,1 %). L'âge moyen à l'inclusion était de $40,5 \pm 13,6$ années (de 17 à 70 ans). La durée moyenne de l'étude a été de 47,4 mois (de 2 mois à plus de 22 années !).

Suivant les travaux de Colleran (32), nous avons par ailleurs départagé 2 groupes selon l'âge, inférieur (groupe 1) et supérieur ou égal à 40 ans (groupe 2).

-Le groupe 1 rassemble 48 individus, dont 29 femmes et 19 hommes. L'âge moyen est de $28,5 \pm 7,3$ années (17 à 39 ans). Tous les patients étaient asymptomatiques au plan cardio-vasculaire sauf un qui avait présenté une tachycardie ventriculaire soutenue au cours d'un effort.

-Le groupe 2 compte 54 individus, dont 25 femmes et 29 hommes. L'âge moyen est de $51,3 \pm 7,5$ années (40 à 70 ans). 2 patients étaient explorés après la survenue de syncopes.

2. Méthodes :

Les patients ont été recrutés essentiellement par le service de Médecine des maladies orphelines du CHU de Nancy (Professeur Kaminsky) et le service de neurologie (Dr Louis) et adressés au service de cardiologie pour investigations complémentaires systématiques dans le cadre du suivi de leur maladie.

Nous avons ainsi réalisé :

2.1. Electrocardiogramme de surface :

Un électrocardiogramme de surface 12 dérivations était réalisé de façon systématique en début d'étude chez la totalité des patients. Un nouvel examen était répété en fin de suivi chez 63 d'entre eux (61,8 %).

2.2. Electrocardiogramme haute amplification :

76 patients (74,5 %) bénéficiaient à l'inclusion de la réalisation d'un électrocardiogramme haute amplification (Cardionics, Fidelity). Cet enregistrement était effectué avec un filtre passe-haut de 40 Hz, avec mesure de la durée des QRS en

ms, du voltage des 40 dernières ms (RMS 40) en μV , et de la durée des potentiels terminaux d'amplitude inférieure à 40 μV (LAS) en ms.

Un second enregistrement était possible en fin de suivi chez 46 patients (60,5 % de ceux qui chez qui un premier avait été effectué, et 45,1 % de la population totale).

Nous avons retenu comme critères de positivité, en l'absence de bloc de branche associé (18) :

-Durée des QRS supérieure à 115 ms.

-Amplitude des 40 dernières ms (RMS 40) inférieure à 20 μV .

-Durée des potentiels terminaux d'amplitude inférieure à 40 μV (LAS) supérieure à 40 ms.

2.3. Holter rythmique des 24 heures, mesure de la variabilité sinusale :

93 patients (91,2 %) bénéficiaient de la réalisation d'un premier Holter électrocardiogramme à l'inclusion. Un second enregistrement était possible en fin d'étude chez 59 patients (63,4 % de ceux chez qui un premier Holter avait pu être enregistré et 57,8 % de la population totale). Les troubles de conduction et les troubles de l'excitabilité supraventriculaire et ventriculaire ont été colligés.

Par ailleurs, nous avons procédé à l'analyse spectrale et séquentielle de la variabilité sinusale (18, 19) à partir d'enregistrements électrocardiographiques des 24 heures selon la méthode de Holter, colligeant la déviation standard des intervalles RR, exprimée en ms. Rappelons que la perte de la variabilité du rythme sinusal est le témoin d'un déséquilibre entre les systèmes sympathique et parasympathique, et un marqueur du risque de mortalité cardiaque et subite des patients présentant une cardiopathie évoluée.

78 patients (76,5 %) bénéficiaient d'une mesure initiale de la variabilité sinusale. Une mesure en fin d'étude était possible chez 49 patients (62,8 % des patients chez qui une première avait été réalisée, et 48,0 % de la population totale).

2.4. Exploration électrophysiologique :

42 patients (41,2 %) bénéficiaient d'une exploration électrophysiologique. La conduite d'un tel examen, invasif, n'était effectuée qu'en présence d'anomalies lors des explorations non invasives.

Cette étude comportait l'étude de la fonction sinusale par la mesure du temps de conduction sino-atrial de façon indirecte (méthode de Strauss et Narula) et du temps de récupération sinusal.

L'étude de la conduction auriculo-ventriculaire a été faite par la mesure des temps de conduction nodal (intervalle AH), hisien et sous hisien (intervalle HV) et la détermination du point de Wenckebach a été faite par stimulation auriculaire à fréquences croissantes.

Une stimulation auriculaire programmée par 1 puis 2 extrastimuli en rythme sinusal puis sur rythme imposé (600, 400 ms) a été faite pour rechercher l'induction d'une tachycardie supraventriculaire.

Une stimulation ventriculaire programmée a été systématique. Un puis 2 extrastimuli ont été délivrés en rythme sinusal puis sur 2 rythmes imposés (600, 400 ms) dans l'apex puis l'infundibulum du ventricule droit. En cas d'absence de déclenchement d'une tachycardie ventriculaire, un troisième extrastimulus était délivré dans les sites du ventricule droit.

L'injection de 1 mg / kg d'Ajmaline a été initialement utilisée pour révéler un trouble de conduction, avant d'être abandonnée à la suite d'un effet secondaire.

Nous avons considéré les valeurs suivantes comme étant anormales :

-Anomalie de la fonction sinusale : temps de récupération sinusal corrigé > 550 ms.

-Anomalie de la conduction nodale : AH > 110 ms et point de Wenckebach < 130 / min.

-Anomalie de la conduction hisienne et sous hisienne : HV > 60 ms, point de Wenckebach sous hisien (< 160/min).

-Déclenchement d'une tachycardie supraventriculaire : tachycardie > 1 min.

-Déclenchement d'une arythmie ventriculaire : tachycardie ventriculaire (TV) soutenue (> 30 sec et nécessitant un moyen pour l'arrêter avant ce délai pour mauvaise tolérance hémodynamique) < 270 / min ou > 270 / min (flutter ventriculaire) ou TV polymorphe (fibrillation ventriculaire). Une TV non soutenue était définie comme au moins 6 ESV consécutives durant moins de 30 secondes et bien tolérées.

2.5. Echocardiographie :

Une échocardiographie trans-thoracique était réalisée en début de suivi chez 90 patients (88,2 %). Une seconde échocardiographie était effectuée en fin de suivi chez 50 d'entre eux (55,6 % des malades qui avaient déjà bénéficié d'une première échographie et 49,0 % de la population totale).

Nous avons mesuré la fraction d'éjection ventriculaire gauche en coupe parasternale grand axe en appliquant la formule de Teicholz, ou en coupes apicales 2 et 4 cavités au moyen de la formule de Simpson. Nous avons par ailleurs noté l'existence de cardiopathies éventuelles.

2.6. Répétition des examens :

Après un suivi moyen de $4 \pm 3,5$ ans, les différents examens non invasifs ont donc été répétés avec un délai variable de 1 à 5 ans.

2.7. Analyse statistique :

Les données ont été comparées suivant les cas avec un test de Student ou un test du Khi deux.

3. Résultats :

3.1. Résultats des examens non invasifs :

3.1.1. Electrocardiogramme de surface :

3.1.1.1. Analyse des données au cours du suivi :

Tableau 3.

	Début de suivi : 102 ECGs	Fin de suivi : 63 ECGs	Différence
Normal	56,9 % (N = 58)	42,9 % (N = 27)	NS
BAV 1	12,7 % (N = 13)	23,8 % (N = 15)	NS
Hémibloc	10,8 % (N = 11)	12,7 % (N = 8)	NS
Bloc de branche	4,9 % (N = 5)	1,6 % (N = 1)	NS
Hémibloc + BAV 1	5,9 % (N = 6)	7,9 % (N = 5)	NS
Bloc de branche + BAV 1	2,9 % (N = 3)	6,3 % (N = 4)	NS
FA ou flutter atrial permanents	6,9 % (N = 7) dont 3 fibrillations et 4 flutters atriaux	6,3 % (N = 4)	NS

(BAV 1 : bloc auriculo-ventriculaire du premier degré ; FA : fibrillation atriale ; NS : non significative)

En début de suivi (tableau 3) :

-L'électrocardiogramme était normal chez 56,9 % des patients (N = 58).

-Un BAV du premier degré isolé était présent dans 12,7 % des cas (N = 13) tandis qu'il était associé à un hémibloc chez 4,9 % (N = 5) et à un bloc de branche chez 5,9 % (N = 6) des patients.

-Un hémibloc isolé était présent dans 10,8 % des cas (N = 11) et un bloc de branche isolé chez 4,9 % des patients (N = 5).

-Un trouble du rythme supraventriculaire était observé dans 6,9 % des cas (N = 7), à savoir une fibrillation atriale et un flutter atrial commun dans respectivement 3 % (N = 3) et 4 % (N = 4) des cas.

En fin de suivi (tableau 3) :

-On notait 42,9 % d'électrocardiogrammes normaux (N = 27).

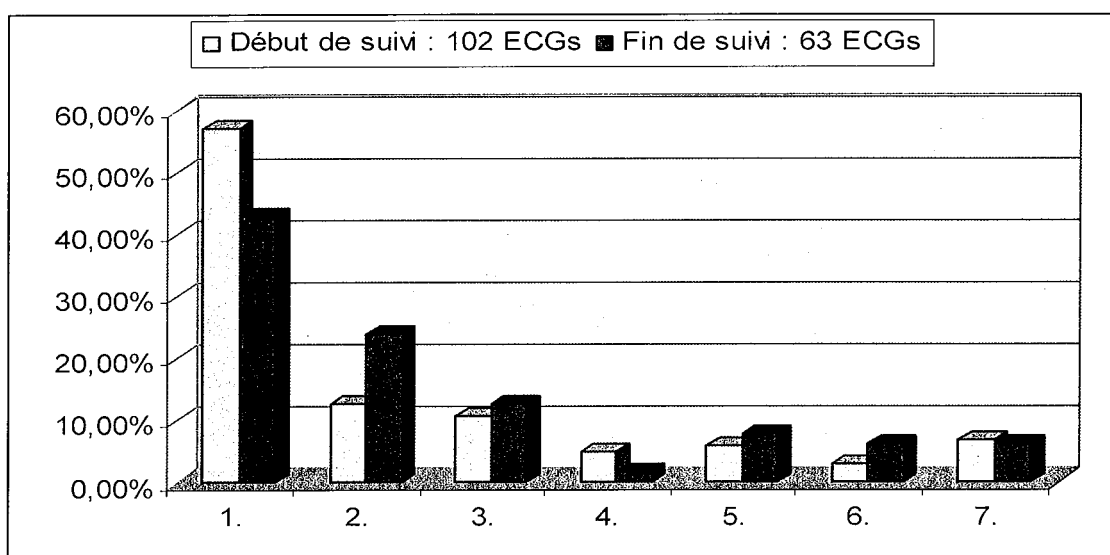
-Un BAV du premier degré isolé était présent dans 23,8 % des cas (N = 15) tandis qu'il était associé à un hémibloc chez 7,9 % (N = 5) et à un bloc de branche chez 6,3 % (N = 4) des patients.

-Un hémibloc isolé était présent dans 12,7 % des cas (N = 8) et un bloc de branche isolé chez 1 seul patient (1,6 %).

-Une fibrillation atriale était notée dans 6,3 % des cas (N = 4).

Les fréquences des différents événements en début et en fin de suivi sont comparées sur l'histogramme du tableau 4.

Tableau 4.



(1 : Normal ; 2 : BAV 1 isolé ; 3 : Hémibloc ; 4 : Bloc de branche ; 5 : Hémibloc + BAV 1 ; 6 : Bloc de branche + BAV 1 ; 7 : FA ou flutter atrial permanents)

-Les anomalies électrocardiographiques étaient donc très fréquentes puisque 43,1 % (N = 44) des enregistrements initiaux s'avéraient pathologiques.

-27 des 39 patients chez qui un premier électrocardiogramme avait été réalisé et était normal en début de suivi présentaient un second enregistrement normal.

-La fréquence des BAV du premier degré tendait à augmenter en cours de suivi, passant de 12,7 % (N = 13) à 23,8 % (N = 15) de même que celle des hémiblocs (qu'ils soient associés ou non à la présence d'un BAV ou d'un bloc de branche droit) passant de 16,7 % (N = 11) à 20,6 % (N = 13), mais les différences ne sont pas significatives. La fréquence des blocs de branche (associés ou non à d'autres troubles conductifs) ne changeait pas

significativement (7,8 %, N = 8 contre 7,9 %, N = 5). Les troubles conductifs avaient par ailleurs tendance à s'aggraver dans le temps, puisque 5 patients sur 9 présentant en fin d'étude des troubles conductifs sévères associant hémibloc et / ou bloc de branche, et un BAV du premier degré, ne présentaient en début de suivi qu'un BAV du premier degré, voire un électrocardiogramme de surface strictement normal.

-La fréquence des tachyarythmies supraventriculaires observées à l'électrocardiogramme, ne changeait pas significativement en cours de suivi (6,9 %, N = 7 en début contre 6,3 % ; N = 4 en fin).

3.1.1.2. Analyse des données en fonction de l'âge :

48 électrocardiogrammes étaient enregistrés dans le groupe 1 contre 54 dans le groupe 2. Les données sont résumées dans le tableau 5 et comparées sur l'histogramme du tableau 6.

Tableau 5.

	Groupe 1 : 48 ECGs	Groupe 2 : 54 ECGs	Différence
Normal	68,8 % (N = 33)	46,3 % (N = 25)	<0,05
BAV 1	14,6 % (N = 7)	11,1 % (N = 6)	NS
Hémibloc	10,4 % (N = 5)	11,1 % (N = 6)	Ns
Bloc de branche	0 % (N = 0)	9,3 % (N = 5)	NS
Hémibloc et BAV 1	2,1 % (N = 1)	9,3 % (N = 5)	NS
Bloc de branche et BAV 1	2,1 % (N = 1)	3,7 % (N = 2)	NS
FA ou flutter atrial permanents	4,2 % (N = 2) dont 2,1 % de flutter (N = 1) et 2,1 % de FA (N = 1)	9,3 % (N = 5) dont 5,6 % de flutter (N = 3) et 3,7 % de FA (N = 2)	NS

(BAV 1 : bloc auriculo-ventriculaire du premier degré ; FA : fibrillation atriale ; NS : non significative)

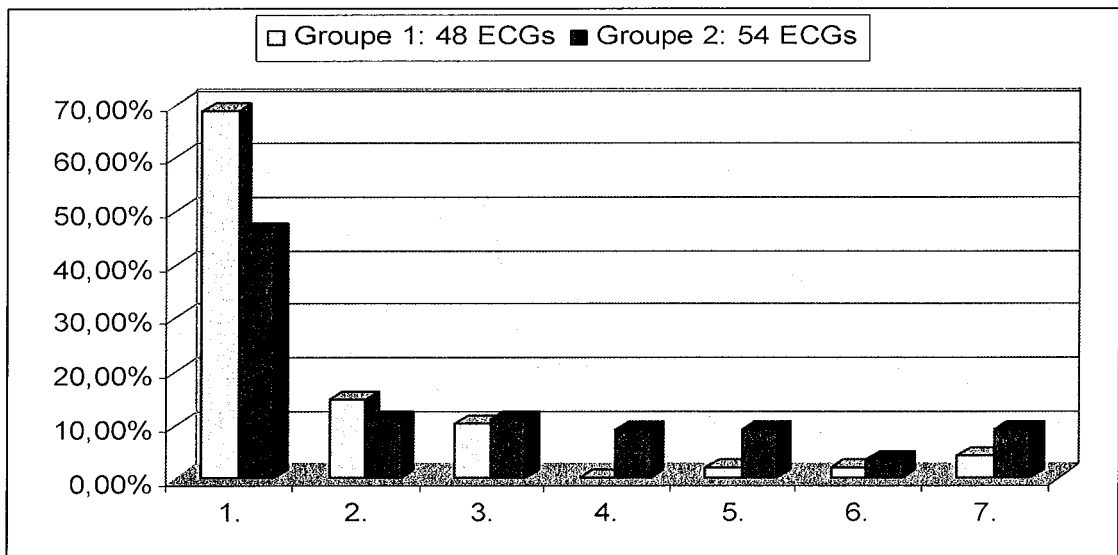
-On observait ainsi une proportion moins importante d'électrocardiogrammes normaux dans le groupe 2 (46,3 %) par rapport au groupe 1 (68,8 %) ($p < 0.05$).

-La fréquence des blocs auriculo-ventriculaires du premier degré, qu'ils soient ou non associées à d'autres troubles conductifs, s'élevait non significativement avec l'âge, passant 18,8 % (N = 9) dans le groupe 1 à 24,1 % (N = 13) dans le groupe 2, de même que celles des hémiblocs, associées ou non à d'autres troubles conductifs, passant de 12,5 % (N = 6) dans le groupe 1 à 20,4 % (N = 11) dans le groupe 2, et que celle des blocs de branche, isolés ou non, passant de 2,1 % (N = 1) dans le groupe 1 à 13,0 % (N = 7) dans le groupe 2.

-Les troubles de conduction significatifs à l'ECG (bloc de branche seul ou associé avec un BAV du 1^{er} degré, hémibloc associé à un BAV du 1^{er} degré) étaient plus fréquents dans le groupe 2 que dans le groupe 1 ($p < 0,05$).

-La fréquence des tachycardies supraventriculaires augmentait également avec l'âge, passant de 4,2 % (N = 2) dont 2,1 % de flutter atrial commun (N = 1) et 2,1 % de fibrillation atriale (N = 1) dans le groupe 1 à 9,3 % (N = 5) dont 5,6 % de flutter atrial commun (N = 3) et 3,7 % de fibrillation atriale (N = 2) dans le groupe 2.

Tableau 6.



(1 : Normal ; 2 : BAV 1 isolé ; 3 : Hémibloc ; 4 : Bloc de branche ; 5 : Hémibloc + BAV 1 ; 6 : Bloc de branche + BAV 1 ; 7 : FA ou flutter atrial permanents)

3.1.2. Electrocardiogramme haute amplification :

3.1.2.1. Analyse des données au cours du suivi :

-La présence de potentiels tardifs ventriculaires (tableau 7) était notée en début de suivi dans 28,9 % des cas (N = 22) contre 34,8 % des cas en fin de suivi (N = 16).

-La durée moyenne des QRS ne changeait pas significativement durant le suivi ($103,6 \pm 19,2$ ms vs $104,8 \pm 17,2$ ms). L'amplitude moyenne des 40 dernières ms (RMS 40) s'abaissait significativement de $26,5 \pm 14,9$ μ v à $20,4 \pm 15,7$ μ v ($p < 0,005$) et la durée des potentiels terminaux d'amplitude inférieure à 40 μ V (LAS) augmentait significativement de $31,5 \pm 15,4$ ms à $38,2 \pm 18,7$ ms ($p < 0,01$).

-Des potentiels tardifs ventriculaires étaient retrouvés à un moment ou un autre durant le suivi chez 29 patients ; seulement un d'entre eux avait présenté une tachycardie ventriculaire documentée, 20 ans plus tôt ; les autres patients n'avaient pas de tachycardie ventriculaire ni

spontanée sur le holter ECG, ni inductible lors de l'exploration électrophysiologique parmi ceux qui en avaient bénéficié.

Tableau 7.

	1^{er} enregistrement	2^{ème} enregistrement	Différence
Durée des QRS (moyenne et écart-type)	103.6 ± 19.2 ms	104,8 ± 17.2	NS
RMS 40 (moyenne et écart-type)	26.5 ± 4.96 µv	20.4 ± 15.7	<0,005
LAS (moyenne et écart-type)	31.5 ± 15.4 ms	38.2 ± 18.7	<0,01
Présence de PTV	28.9 % (N = 22)	34.8 % (N = 16)	NS

(RMS 40 : amplitude des 40 dernières ms ; LAS : durée des potentiels terminaux d'amplitude inférieure à 40 µV ; PTV : potentiels tardifs ventriculaires ; NS : non significative)

3.1.2.2. Analyse des données en fonction de l'âge :

39 enregistrements étaient réalisés dans le groupe 1 contre 38 dans le groupe 2. Les résultats sont présentés dans le tableau 8.

Tableau 8.

	Groupe 1 : 39 enregistrements	Groupe 2 : 38 enregistrements
Durée des QRS (moyenne et écart-type)	101,3 ± 19,9 ms	106,1 ± 18,3 ms
RMS 40 (moyenne et écart-type)	29,0 ± 13,4 ms	23,9 ± 16,1 ms
LAS (moyenne et écart-type)	30,0 ± 15,7 ms	33,1 ± 15,2 ms
Présence de PTV	25,6 % (N = 10)	31,5 % (N = 12)

(RMS 40 : amplitude des 40 dernières ms ; LAS : durée des potentiels terminaux d'amplitude inférieure à 40 µV ; PTV : potentiels tardifs ventriculaires)

-Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne la durée des QRS (101,3 ± 19,9 ms dans le groupe 1 contre 106,1 ± 18,3 ms dans le groupe 2), l'amplitude des 40 dernières ms (RMS 40, passant de 29,0 ± 13,4 ms dans le groupe 1 à 23,9 ± 16,1 ms dans le groupe 2), et la durée des potentiels terminaux d'amplitude inférieure à 40 µV (LAS, en moyenne à 30,0 ± 15,7 ms dans le groupe 1 contre 33,1 ± 15,2 ms dans le groupe 2).

-Une recherche de potentiels tardifs ventriculaire positive semblait un peu plus fréquente dans le groupe 2 (31,5 %, N = 12) par rapport au groupe 1 (25,6 %, N = 10).

3.1.3. Holter rythmique des 24 heures :

3.1.3.1. Analyse des données au cours du suivi :

Tableau 9.

	Début de suivi : 93 Holters	Fin de suivi : 59 Holters	Différence
Normal	74,2 % (N = 69)	69,5 % (N = 41)	NS
ESA abondante	4,3 % (N = 4)	0 % (N = 0)	NS
ESV abondante	1,1 % (N = 1)	1,7 % (N = 1)	NS
BSA ou grande bradycardie sinusale	5,4 % (N = 5)	15,3 % (N = 9)	NS
BAV 2	2,2 % (N = 2)	3,4 % (N = 2)	NS
TVNS	4,3 % (N = 4)	3,4 % (N = 2)	NS
TSVNS	6,5 % (N = 6)	5,1 % (N = 3)	NS
FA ou flutter atrial permanents	5,4 % (N = 5)	5,1 % (N = 3)	NS

(ESA : extrasystolie atriale ; ESV : extrasystolie ventriculaire ; BSA : bloc sino-atrial ; BAV 2 : BAV du deuxième degré ; TVNS : tachycardie ventriculaire non soutenue ; TSVNS : tachycardie supraventriculaire non soutenue ; FA : fibrillation atriale ; NS : non significative))

En début de suivi (tableau 9) :

-74,2 % des enregistrements étaient normaux (N = 69).

-Une extrasystolie atriale abondante (supérieure à 1 %) était notée chez 4,3 % des patients (N = 4) tandis qu'un seul (1,1 %) présentait une extrasystolie ventriculaire abondante (supérieure à 1 %).

-Des tachycardies supraventriculaires paroxystiques étaient observées dans 6,5 % des cas (N = 6) et une fibrillation atriale permanente chez 5,4 % des patients (N = 5).

-Des salves de TV non soutenues étaient présentes chez 4,3 % des patients (N = 4).

-Un BAV du second degré paroxystique était détecté dans 2,2 % des cas (N = 2) et un bloc sino-atrial, ou une grande bradycardie sinusale, chez 5,4 % des patients (N = 5).

-La variabilité sinusale initiale était normale chez la totalité des sujets, en moyenne à $129,19 \pm 40,81$ ms.

En fin de suivi (tableau 9) :

-69,5 % des enregistrements (N = 41) étaient normaux.

-Aucun patient ne présentait d'extrasystolie atriale abondante (supérieure à 1 %) et un seul (1,7 %) une extrasystolie ventriculaire abondante (supérieure à 1 %).

-Des tachycardies supraventriculaires paroxystiques étaient observées dans 5,1 % des cas (N = 3) et une fibrillation atriale permanente chez 5,1 % des patients (N = 4).

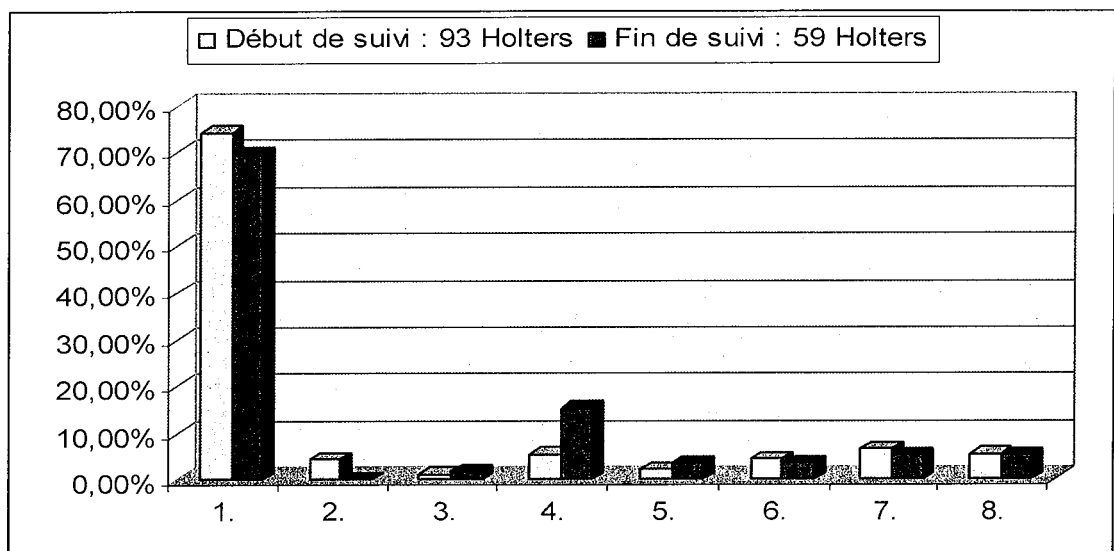
-Des salves de tachycardie ventriculaire non soutenues étaient présentes chez 3,4 % des patients (N = 2).

-Un BAV du deuxième degré paroxystique était détecté dans 3,4 % des cas (N = 2) et un bloc sino-atrial, ou une grande bradycardie sinusale, chez 15,3 % des patients (N=9). 1 patient présentait un rythme électro-entraîné.

-La variabilité sinusale en fin de suivi était également normale chez l'ensemble des patients, en moyenne à $133,59 \pm 54,40$ ms.

Les fréquences des différents événements constatés en début et en fin de suivi sont comparées sur l'histogramme du tableau 10.

Tableau 10.



(1 : Normal ; 2 : Extrasystolie atriale > 1 % ; 3 : Extrasystolie ventriculaire > 1 % ; 4 : Bloc sino-atrial ou grande bradycardie sinusale ; 5 : BAV du second degré ; 6 : Tachycardie ventriculaire non soutenue ; 7 : Tachycardie supraventriculaire non soutenue ; 8 : Fibrillation atriale ou flutter atrial permanent)

-41 des 45 patients dont un premier enregistrement holter était normal en début d'étude présentaient un second enregistrement normal également.

-Une dysfonction sinusale était mise en évidence au cours du suivi grâce au holter chez 11 patients différents, survenant aussi bien avant qu'après 40 ans (5 contre 6). L'incidence de cette dysfonction semble plus importante en fin de suivi, retrouvée sur 15,3 % des enregistrements (N = 9) contre 5,4 % à l'inclusion (N = 5).

-Parmi les 7 dont l'enregistrement avait révélé une fibrillation atriale paroxystique, seul un avait développé une fibrillation atriale permanente au cours du suivi.

3.1.3.2. Analyse des données en fonction de l'âge :

47 enregistrements étaient réalisés dans le groupe 1, contre 46 dans le groupe 2. Les résultats sont présentés dans le tableau 11 et comparés sur l'histogramme du tableau 12.

-La proportion d'enregistrements normaux diminuait significativement avec l'âge (85,1 %, N = 40 dans le groupe 1 contre 63,0 %, N = 29 dans le groupe 2).

-La survenue d'une dysfonction sinusale semblait plus fréquente avec l'âge (6,5 %, N = 3 dans le groupe 2 contre 4,3 %, N = 2 dans le groupe 1). On observait paradoxalement une fréquence plus importante de BAV du second degré chez les patients jeunes (4,3 %, N = 2 contre 0%) dont les circonstances de survenue n'étaient par contre pas précisées (période d'hypertonie vagale ?).

-Une extrasystolie atriale abondante était significativement plus fréquente dans le groupe 2 par rapport au groupe 1 (6,5 %, N = 3 contre 2,1 %, N = 1) de même qu'une extrasystolie ventriculaire abondante (2,2 %, N = 1 contre 0 %), que la survenue de tachyarythmies supraventriculaires paroxystiques (6,5 %, N = 3 contre 2,1 %, N = 1) et surtout de tachycardies ventriculaires non soutenues (13,0 %, N = 6 contre 0 %), et que la présence d'une fibrillation atriale ou d'un flutter atrial commun permanent (6,5 %, N = 3, contre 4,3 %, N = 2).

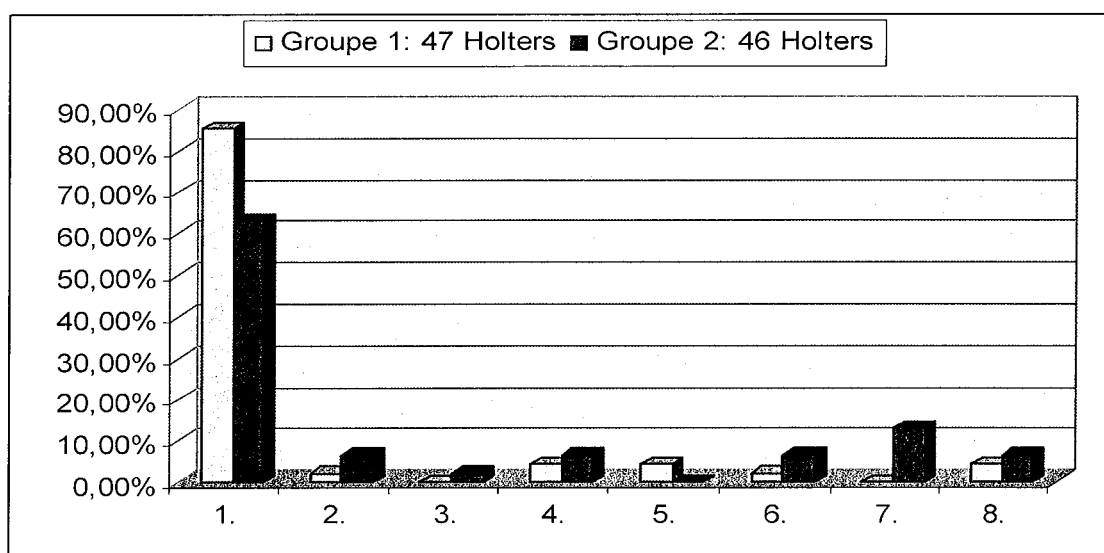
Une mesure de la variabilité sinusale était possible chez 38 patients du groupe 1 contre 40 dans le groupe 2. La variabilité sinusale s'abaissait physiologiquement et significativement avec l'âge, passant de $137,9 \pm 44,6$ dans le groupe 1 à $120,9 \pm 35,4$ dans le groupe 2 ($p < 0,07$).

Tableau 11.

	Groupe 1 : 47 Holters	Groupe 2 : 46 Holters	Différence
Normal	85,1 % (N = 40)	63,0 % (N = 29)	<0,05
ESA abondante	2,1 % (N = 1)	6,5 % (N = 3)	NS
ESV abondante	0 % (N = 0)	2,2 % (N = 1)	NS
BSA ou grande bradycardie sinusale	4,3 % (N = 2)	6,5 % (N = 3)	NS
BAV 2	4,3 % (N = 2)	0 % (N = 0)	NS
TVNS	2,1 % (N = 1)	6,5 % (N = 3)	NS
TSVNS	0 % (N = 0)	13,0 % (N = 6)	< 0,05
FA ou flutter atrial permanents	4,3 % (N = 2)	6,5 % (N = 3)	NS

(ESA : extrasystolie atriale ; ESV : extrasystolie ventriculaire ; BSA : bloc sino-atrial ; BAV 2 : BAV du deuxième degré ; TVNS : tachycardie ventriculaire non soutenue ; TSVNS : tachycardie supraventriculaire non soutenue ; FA : fibrillation atriale ; NS : non significative))

Tableau 12.



(1 : Normal ; 2 : Extrasystolie atriale > 1 % ; 3 : Extrasystolie ventriculaire > 1 % ; 4 : Bloc sino-atrial ou grande bradycardie sinusale ; 5 : BAV du second degré ; 6 : Tachycardie ventriculaire non soutenue ; 7 : Tachycardie supraventriculaire non soutenue ; 8 : Fibrillation atriale ou flutter atrial permanent)

3.1.4. Echocardiographie :

3.1.4.1. Analyse des données au cours du suivi :

La fraction d'éjection ventriculaire gauche en début de suivi était mesurée en moyenne à $60,8 \pm 10,8$ %. Elle était inférieure à 45 % dans 7 cas (rassemblant 6 cardiopathies dilatées, 1 cardiopathie ischémique, et 1 cardiopathie valvulaire). Les anomalies rencontrées étaient les suivantes :

-6 patients présentaient une cardiomyopathie dilatée hypokinétique.

-2 autres, une cardiomyopathie ischémique.

-Un patient souffrait d'une cardiomyopathie hypertrophique non obstructive.

-Une patiente présentait un rétrécissement aortique calcifié.

En fin de suivi, la fraction d'éjection ventriculaire gauche était mesurée en moyenne à $51,0 \pm 10,5$ %. Elle était altérée à moins de 45 % dans 3,3 % des cas (N = 3), incluant 2 cas de cardiopathie dilatée et 1 cardiopathie ischémique.

3.1.4.2. Analyse des données en fonction de l'âge :

46 échocardiographies ont été réalisées dans le groupe 1 contre 44 dans le groupe 2.

-La fraction d'éjection ventriculaire gauche était significativement plus basse dans le groupe 2 ($63,5 \pm 6,2$ % dans le groupe 1 contre $57,9 \pm 13,6$ % dans le groupe 2, $p < 0,05$). Elle était normale (supérieure à 45 %) chez la totalité des patients du groupe 1, mais inférieure à 45 % chez 11,1 % (N = 6) des patients du groupe 2.

-On n'observait qu'une cardiopathie hypertrophique au sein du groupe 1, tandis qu'on observait dans le groupe 2 6 cardiopathies dilatées hypokinétiques, 1 rétrécissement aortique serré, et 2 cardiopathies ischémiques.

Jamais, et contrairement aux données de la littérature, on ne notait de prolapsus valvulaire mitral.

3.2. Anomalies de l'exploration électrophysiologique :

3.2.1. Analyse des données au cours du suivi :

42 explorations endocavitaires étaient réalisées. Les résultats sont résumés dans le tableau 13.

Tableau 13.

	42 explorations
Normal	7,1 % (N = 3)
Bloc supra-Hissien	38,1 % (N = 16)
Bloc infra-Hissien	45,2 % (N = 19)
TSV inductible	33,3 % (N = 14)
TV inductible	16,7 % (N = 7)
Bloc sino-atrial	23,8 % (N = 10)

(TSV : tachycardie supraventriculaire ; TV : tachycardie ventriculaire)

-L'exploration électrophysiologique était strictement normale dans 7,1 % des cas (N = 3).

-Un allongement de AH était mis en évidence dans 38,1 % des cas (N = 16) et de HV dans 42,2 % des cas (N = 19).

-Une tachycardie supraventriculaire était inductible dans 33,3 % des cas (N = 14) et l'on pouvait déclencher une tachycardie ventriculaire non soutenue (n=6) ou soutenue chez le patient dans 16,7 % des cas (N = 7).

-Un allongement du temps de récupération sinusal corrigé (TRSC), en faveur d'une dysfonction sinusale, était présent chez 26,8 % des patients (N = 10).

-4 patients présentaient un bloc bi-nodal, associant un bloc infra-hissien et un allongement du TRSC.

3.2.2. Analyse des données en fonction de l'âge :

Une exploration électrophysiologique était possible chez 12 patients dans le groupe 1 contre 30 dans le groupe 2. Les résultats sont présentés dans le tableau 14 et comparés sur l'histogramme du tableau 15.

-Aucune exploration n'était ainsi normale chez les patients du groupe 1, contre 10,0 % (N = 30) dans le groupe 2.

-Un allongement du AH était noté dans 50,0 % des cas (N = 6) dans le groupe 1 contre 33,3 % (N = 10) dans le groupe 2, et un allongement du HV dans 41,7 % des cas (N = 5) dans le groupe 1 contre 46,7 % (N = 14) dans le groupe 2.

-Une tachycardie supraventriculaire s'avérait inductible dans 41,7 % des cas (N = 5) dans le groupe 1 et 30,0 % des cas (N = 9) dans le groupe 2, tandis qu'une tachycardie ventriculaire était déclenchable dans 16,7 % des cas (N = 2) dans le groupe 1 et 16,7 % des cas (N = 5) dans le groupe 2.

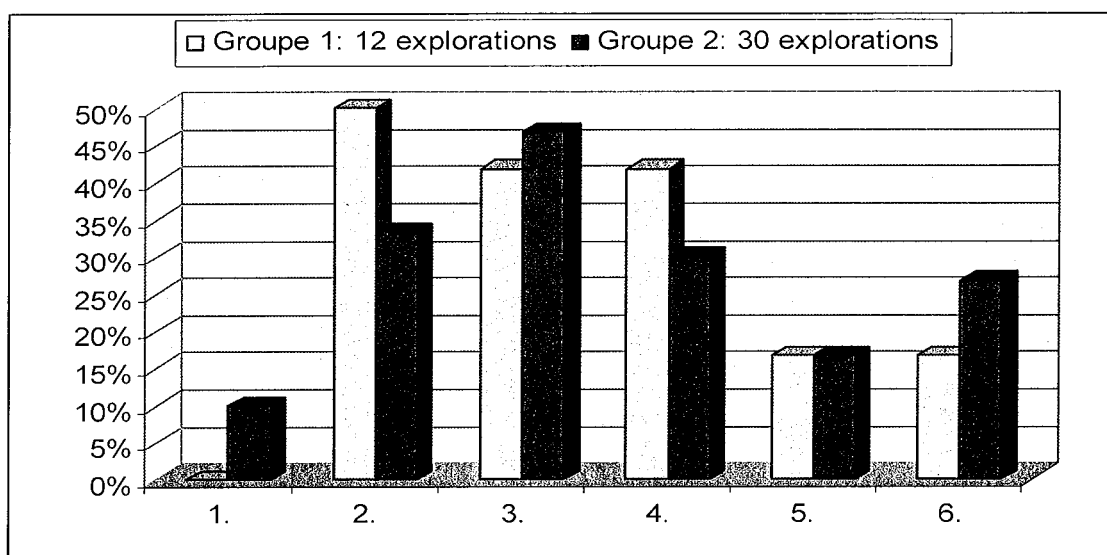
-Enfin, un allongement du temps de récupération sinusale corrigé (TRSC) était noté, en faveur d'une dysfonction sinusale, dans 16,7 % des cas (N = 2) dans le groupe 1 contre 26,7 % des cas (N = 8) dans le groupe 2.

Tableau 14.

	Groupe 1 : 12 explorations	Groupe 2 : 30 explorations	Différence
Normal	0 % (N = 0)	10,0 % (N = 3)	NS
Bloc supra-hisien	50,0 % (N = 6)	33,3 % (N = 10)	NS
Bloc infra-hisien	41,7 % (N = 5)	46,7 % (N = 14)	NS
TSV inductible	41,7 % (N = 5)	30,0 % (N = 9)	NS
TV inductible	16,7 % (N = 2)	16,7 % (N = 5)	NS
BSA	16,7 % (N = 2)	26,7 % (N = 8)	NS

(TSV : tachycardie supraventriculaire ; TV : tachycardie ventriculaire ; BSA : bloc sino-atrial ; NS : non significative)

Tableau 15.



(1 : Normal ; 2 : Bloc supra-hisien ; 3 : Bloc infra-hisien ; 4 : Tachycardie supraventriculaire inductible ; 5 : Tachycardie ventriculaire inductible ; 6 : Bloc sino-atrial)

Ces résultats ne permettent de tirer aucune conclusion concernant les caractéristiques électrophysiologiques des patients atteints de DM1 avant et après 40 ans, en raison d'un important biais de sélection. En effet, seuls n'ont été explorés que les patients présentant des anomalies lors des explorations non invasives.

3.3. Corrélations entre les anomalies électrophysiologiques et les données des examens non invasifs :

3.3.1. Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire :

Un allongement de l'intervalle HV était retrouvé :

-Chez 1 seul des 9 patients explorés et dont l'électrocardiogramme de surface était normal (alors qu'un BAV supra-hisien était présent chez 2 d'entre eux).

-Chez 5 des 13 patients porteurs d'un BAV du premier degré (associé ou non à d'autres troubles conductifs électrocardiographiques) et âgés de plus de 40 ans (mais normal chez chacun des 2 patients explorés présentant un BAV du premier degré isolé et âgés de moins de 40 ans).

-Chez 8 des 10 patients porteurs d'un hémibloc.

-Chez 5 des 8 patients porteurs d'un bloc de branche.

-Chez 2 des 5 patients en fibrillation atriale permanente (et chez lesquels une mesure avait tout de même été possible).

Les valeurs de sensibilité et de spécificité des différents troubles conductifs rencontrés sur l'électrocardiogramme de surface pour la détection d'un bloc infra-hissien sont retranscrites dans le tableau 16.

Tableau 16. Sensibilité et spécificité des troubles conductifs rencontrés sur l'électrocardiogramme pour la détection d'un bloc infra-hissien dans la DM.

(Sensibilité / Spécificité)	Population globale	Age inférieur à 40 ans	Age supérieur ou égal à 40 ans
BAV 1	Se 30,0 % Sp 63,6 %	Se 8,3 % Sp 71,4 %	Se 33,3 % Sp 66,7 %
Hémibloc	Se 40,0 % Sp 90,9 %	Se 80,0 % Sp 71,4 %	Se 26,7 % Sp 86,7 %
Bloc de branche	Se 25,0 % Sp 86,3 %	Se 0 % Sp 85,7 %	Se 33,3 % Sp 86,7 %
Hémibloc et BAV 1	Se 15 % Sp 90,9 %	Se 20,0 % Sp 100 %	Se 13,3 % Sp 86,7 %
Bloc de branche Et BAV 1	Se 5,0 % Sp 90,9 %	Se 0 % Sp 85,7 %	Se 6,7 % Sp 93,3 %

(BAV 1 : bloc auriculo-ventriculaire du premier degré ; Se : sensibilité ; Sp : spécificité)

Les anomalies électrocardiographiques ne sont donc ou ni suffisamment sensibles ou ni suffisamment spécifiques pour permettre à elles seules de prédire un allongement de HV (hormis l'existence d'un hémibloc chez un patient de moins de 40 ans, ou les valeurs de sensibilité et de spécificité sont respectivement de 80,0 % et 71,4 %).

3.3.2. Tachycardies supraventriculaires :

Une tachycardie supraventriculaire (fibrillation atriale paroxystique ou permanente, ou flutter atrial commun) étaient présente à l'électrocardiogramme chez 7 patients (6,9 % de la population), et à l'enregistrement holter chez 11 patients (11,9 % des enregistrements).

Une fibrillation atriale était très fréquemment inducible, soit chez 15 des 42 patients (36 %) explorés. 3 des 9 patients explorés et dont l'électrocardiogramme de surface était normal étaient inducibles.

3.3.3. Tachycardies ventriculaires :

Une tachycardie ventriculaire, non soutenue, était notée au Holter chez 4 patients (4,3 % de la population).

Une TV était inducible chez 7 des 42 malades explorés (16,7 %).

-Il s'agissait d'une TV monomorphe soutenue chez un seul patient qui avait présenté une TV spontanée au cours d'un effort et la TV était induite sous Isuprel. Il n'avait pas d'atteinte de sa fonction ventriculaire gauche ni de troubles de conduction et il ne reféra aucun épisode au bout d'un suivi de 22 ans.

-Chez les autres patients il s'agissait de TV qui s'arrêtaient spontanément en moins de 30 sec. L'un deux âgé de 60 ans avait présenté un infarctus du myocarde, avait une atteinte sévère de sa fonction ventriculaire gauche et était exploré pour syncope. Il décédera subitement quelques mois après. Ce patient vu il y a plusieurs années aurait actuellement bénéficié de l'implantation d'un défibrillateur. Les 5 autres patients n'avaient pas d'atteinte de leur fonction ventriculaire gauche.

Parmi ces 7 malades inducibles :

-Seuls 4 avaient bénéficié d'électrocardiogrammes haute amplification. La recherche de potentiels tardifs ventriculaires était positive dans 3 cas (sur 22 cas positifs au total).

-Aucun n'avait d'extrasystolie ventriculaire abondante au Holter.

-La variabilité sinusale était toujours normale.

-1 était porteur d'une cardiopathie dilatée avec FEVG basse (15 % en échocardiographie) et 1 d'une cardiopathie ischémique avec FEVG altérée (30 %).

2 des 9 patients explorés et dont l'électrocardiogramme de surface était normal étaient inducibles.

3.3.4. Dysfonction sinusale :

Parmi les 42 patients explorés au total, 10 (26,8 %) présentaient un allongement du temps de récupération sinusal corrigé (TRSC).

Parmi les 11 patients chez lesquels une dysfonction sinusale avait pu être mise en évidence au Holter à un moment ou à un autre du suivi, 4 bénéficieront

d'une exploration endocavitaire, retrouvant dans 3 cas un allongement du temps de récupération sinusale corrigé (TRSC), et permettant également dans 3 cas d'induire une tachycardie supraventriculaire. La mise en évidence de ces maladies rythmiques de l'oreillette conduira à l'implantation de stimulateurs cardiaques.

Enfin, 4 patients présentaient un bloc bi-nodal (allongement significatif de l'intervalle HV et du TRSC).

3.4. Evènements cliniques durant le suivi :

Initialement, la plupart des patients étaient asymptomatiques. 97 ne présentaient initialement strictement aucun symptôme cardiovasculaire.

4 des 5 patients symptomatiques appartenaient tous au groupe 2 :

-2 étaient explorés après la survenue d'une syncope.

-2 hommes étaient porteurs d'une cardiopathie ischémique avec des antécédents d'infarctus du myocarde.

Un seul patient avait présenté une tachycardie ventriculaire soutenue symptomatique à l'âge de 30 ans mais il ne sera revu que 12 ans plus tard pour des troubles de conduction à l'ECG apparu sous Flecaïne. Avec un recul de près de 20 ans, il n'a jamais représenté de tachycardie ventriculaire.

3.4 1. Troubles du rythme :

36 patients développeront une fibrillation atriale chronique, et 5 un flutter atrial commun conduisant dans 2 cas à une réduction par overdrive, et dans 3 à une procédure d'ablation par radiofréquence. 1 patient, porteur d'une cardiopathie dilatée hypokinétique en fibrillation atriale chronique, présentera un arrêt cardiaque récupéré.

Dans le groupe 1, on note 3 événements (6,3 % des cas) non létaux :

-Installation d'une fibrillation atriale chronique chez 2 patients.

-Flutter atrial commun amenant à une ablation par radiofréquence de l'isthme cavo-tricuspidien chez 1 autre.

Dans le groupe 2, on l'en dénombre 9 (16,7 % des cas) :

-4 fibrillations atriales chroniques.

-Flutter atrial commun amenant à une réduction par overdrive chez 2 patients et à une ablation par radiofréquence de l'isthme cavo-tricuspidien chez 2 autres.

-Un arrêt cardiaque sur fibrillation ventriculaire, récupéré, chez un patient porteur d'une cardiopathie dilatée hypokinétique.

3.4.2 : Stimulation cardiaque :

23 patients seront implantés d'un stimulateur cardiaque définitif au cours du suivi :

-Dans 16 cas après mise en évidence d'un bloc infra-hisien à l'exploration endocavitaire (indication de classe IIa).

-Dans 7 cas après mise en évidence d'une dysfonction sinusale lors de l'enregistrement Holter ou de l'exploration électrophysiologique.

-4 patients présentaient un bloc bi-nodal (allongement de l'intervalle HV et du TRSC ; indication de classe IIb).

-Chez 2 patients en raison de troubles conductifs mineurs (bloc de branche, bloc bi-fasciculaire) à l'électrocardiogramme de surface, coexistant avec des troubles rythmiques supraventriculaires imposant le recours à un traitement anti-arythmique (indication de classe IIb).

-Chez 2 patients, implantés dans les années 90, porteurs d'un BAV du premier degré, la pile du pacemaker était depuis longtemps épuisée lorsque nous les vîmes en consultation et les inclûmes dans notre étude. Aucun trouble conducteur n'était mis en évidence lors des explorations non invasives.

Les troubles conductifs sous-jacents, tels qu'ils ont pu être mis en évidence lors de l'exploration électrophysiologique systématique avant l'implantation de stimulateur, sont donnés dans le tableau 17.

Tableau 17.

	Groupe 1 : 7 pacemakers	Groupe 2 : 16 pacemakers
BAV supra Hisien	57,1 % (N = 4)	25,0 % (N = 4)
BAV infra Hisien	71,4 % (N = 5)	75,0 % (N = 12)
Bloc sino-atrial	14,3 % (N = 1)	31,3 % (N = 5)

-14,6 % (N = 7) des patients du groupe 1 ont bénéficié de l'implantation d'un stimulateur cardiaque définitif, contre 29,6 % (N = 16) dans le groupe 2.

-Il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne la responsabilité des troubles conductifs infra-hisiens dans la décision d'implantation entre le groupe 1 (71,4 %, N = 5) et le groupe 2 (75,0 %, N = 12).

-Par contre, la responsabilité de la dysfonction sinusale est significativement plus importante après 40 ans, puisqu'elle est présente

dans seulement 14,3 % des cas (N = 1) dans le groupe 1 contre 31,3 % (N= 5) dans le groupe 2.

3.4.3. Décès :

Durant le suivi, 7 patients sont décédés.

-Tous les décès, à l'exception d'un qui est iatrogène (survenu à la suite d'un orage rythmique compliquant l'injection d'Ajmaline lors de l'exploration électrophysiologique chez une jeune patiente de 20 ans asymptomatique), survenaient au sein du groupe 2.

-Un décès était imputable à une insuffisance respiratoire chronique évoluée.

-Un autre survenait des suites d'un œdème pulmonaire aigu chez un patient porteur d'une cardiomyopathie dilatée hypokinétique en fibrillation atriale permanente.

-Un décès par mort subite touchait un patient aux antécédents d'infarctus du myocarde.

Discussion

1. Résumé des données de cette étude :

Cette étude fait apparaître une incidence relativement plus faible de troubles du rythme graves dans la maladie de Steinert que celle qui a été rapportée dans la littérature et une évolution apparemment assez lente rendant probablement inutile un suivi rapproché de ces patients.

Une grande proportion d'électrocardiogrammes de surface s'avéraient anormaux, des anomalies étant retrouvées dans près de 43,1 % des cas. On rejoint les données de la littérature (où des anomalies sont rencontrées dans 40 à 85 % des cas). Après un suivi moyen de 47,4 mois, la fréquence des troubles conductifs électrocardiographiques (BAV du premier degré, hémiblocs, blocs de branche) semble augmenter, et les troubles conductifs s'aggraver dans le temps (5 patients sur 9 présentant en fin d'étude des troubles conductifs sévères associant hémibloc et/ou bloc de branche, et un BAV du premier degré, ne présentaient en début de suivi qu'un BAV du premier degré, voire un électrocardiogramme de surface strictement normal), mais les différences pour chaque anomalie ne sont pas significatives. Notre étude suggère également que les troubles conductifs semblent plus fréquents et plus sévères après 40 ans (comme en témoigne la présence de blocs bi- ou tri-fasciculaires plus importante dans le groupe 2) de même que les troubles rythmiques supraventriculaires (4,2 % dans le groupe 1 contre 9,3 % dans le groupe 2).

L'électrocardiogramme haute amplification permettait d'identifier la présence de potentiels tardifs ventriculaires dans jusqu'à 34,8 % des cas. On rejoint ici les chiffres de la littérature (46 % dans la série de Babuty) (7). Après un suivi moyen de 47,4 mois, un allongement des complexes QRS avec une durée des signaux de faible amplitude au delà de 40 ms semble plus fréquent (passant de 28,9 % à près de 34,8 % des cas). La présence de potentiels tardifs ventriculaire semble également un petit peu plus fréquente après 40 ans (25,6 % des cas dans le groupe 1 contre 31,5 % des cas dans le groupe 2). Il faut mettre en parallèle le fait qu'on trouve des cardiopathies plus sévères dans cette tranche d'âge (FEVG mesurée à $63,5 \pm 6,2$ % dans le groupe 1 contre $57,9 \pm 13,6$ % dans le groupe 2 ($p < 0,05$); présence de 6 cardiopathies dilatées hypokinétiques, 1 rétrécissement aortique serré, et 2 cardiopathies ischémiques dans le groupe 2).

Jusqu'à 30,5 % des enregistrements Holters montraient des anomalies à type de troubles de la conduction ou de la repolarisation. Les troubles du rythme les plus couramment rencontrés consistaient en des troubles rythmiques supraventriculaires (avec jusqu'à 6,5 % de tachycardie supraventriculaire non soutenue, dont une fibrillation atriale dans 5,4% des cas), et ventriculaires (avec jusqu'à 4,3 % d'enregistrements visualisant des salves de tachycardie ventriculaire non soutenues). Après un suivi moyen de 47,4 mois, peu de différences étaient notées dans les enregistrements (seule la dysfonction sinusale semblait plus fréquente, passant de 5,4 % à 15,3 % des cas). Quant à la mesure de la variabilité sinusale, étant normale dans la totalité des cas, elle n'a strictement aucun intérêt dans la discrimination des malades à risque de troubles rythmiques.

L'échocardiographie trans-thoracique était la plupart du temps dans les limites de la normale (FEVG estimée en moyenne à $60,8 \pm 10,8$ %, inférieure à 45 % dans seulement 7 cas).

L'intervalle HV était la plupart du temps normal quand l'électrocardiogramme de surface était normal (8 patients sur 9), ou quand il ne comportait qu'un BAV du premier degré avant l'âge

de 40 ans (2 cas sur 2). On notait par contre l'existence d'un bloc infra-hisien chez près de la moitié des patients présentant un hémibloc ou un bloc de branche, quel que soit leur âge. Une dysfonction sinusale était notée au Holter chez 4 patients, et 6 sur 42 (14,3 %) présentaient un allongement du TRSC.

Les troubles du rythme les plus fréquemment rencontrés durant le suivi étaient la fibrillation atriale (inductible jusque dans 33,3 % des cas) et le flutter atrial, potentiellement à l'origine de cardiopathies dilatées et de morts subites (un patient ayant développé une fibrillation atriale présentait un arrêt cardio-circulatoire récupéré, tandis qu'un autre porteur d'une cardiopathie dilatée devait décéder d'un œdème pulmonaire aigu).

Les arythmies ventriculaires rapides restaient rares. Un seul patient avait présenté une TV spontanée qui n'a jamais récidivé avec un recul de 22 ans. Si une tachycardie ventriculaire non soutenue était notée au Holter dans 4 cas et était inductible chez 5 des 42 patients explorés, seul un devait présenter une mort subite, en rapport avec une autre pathologie (il présentait un antécédent d'infarctus du myocarde).

L'importance de l'atteinte cardiaque est connue depuis plusieurs années, et a fait l'objet de nombreux travaux.

2. Etude de la littérature :

2.1. Historique :

En 1909, dans sa description princeps de la maladie dans « Über das klinische und anatomische bild des muskelschwundes der myotoniker », H. Steinert (141) mettait l'accent sur l'association au phénomène myotonique d'une dilatation des cavités cardiaques et d'une insuffisance tricuspидienne fonctionnelle. En 1911, Griffith (64) décrivait des anomalies du pouls chez ces patients.

En 1920, Maas et Zondek (95) observaient pour la première fois un patient bradycarde porteur d'un bloc atrio-ventriculaire du premier degré. La fréquence importante des troubles conductifs était par la suite étudiée (128) à l'occasion de nombreuses études électrocardiographiques, notamment celles de Dewind et Jones (39) en 1950 qui notaient 68 % d'anomalies électriques parmi 98 patients, de Fish et Evans en 1951 qui en retrouvaient 68 % parmi 85, de Schindler et Forster la même année, de Legrand en 1953, de Kilpatrick et Caughey en 1955, de Gfeller et Roux en 1963, de Welsch puis de Laurent en 1964 (64). En 1967, Church (30) rapportait une série de 263 patients dont 85 % présentaient des anomalies électrocardiographiques. Il insistait sur le risque de mort subite, et évoquait la possibilité d'exploration endocavitaire afin de dépister précocement ces anomalies en vue de les appareiller.

En 1973, mon père (59, 95, 133) consacrait sa thèse à l'étude des troubles de la conduction intracardiaque dans la dystrophie myotonique, profitant de l'individualisation récente des lésions des hémibranches antérieure et postérieure gauche du faisceau de His, et de la mise au point des techniques d'enregistrement électrocardiographique endocavitaires.

Les études électrocardiographiques se poursuivront, avec celles de Motta en 1979 (113), de Prystowsky puis de Palcoux en 1979 (124), de Komadja en 1980 (80, 81), de Perloff en 1984 (120), d'Oloffson en 1987 (116), de Nguyen en 1988 (115).

Il est désormais depuis longtemps établi que le risque de développer un trouble de la conduction auriculo-ventriculaire sévère est très élevé. Mais existe-t-il des moyens simples et non invasifs de prédire ce dernier ? Qu'en est-il réellement des troubles rythmiques ventriculaires et de leur implication dans les morts subites, dont l'incidence s'élève jusqu'à 11% dans certaines séries ?

2.2. Physiopathologie :

A côté des classiques troubles de la conduction auriculo-ventriculaires et intraventriculaires ainsi que de l'hyperexcitabilité atriale et ventriculaire coexiste une atteinte myocardique qui, si elle ne conduit qu'assez rarement à l'insuffisance cardiaque, s'accompagne très fréquemment d'une dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique.

Kaliman (78) a démontré que la Myotonin Protein Kinase jouait un rôle dans la régulation des flux entrants de calcium dans le réticulum sarcoplasmique des cardiomyocytes.

Si le plus souvent la fonction ventriculaire est normale au repos, Perloff (120) a pu montrer en 1984 grâce à la scintigraphie myocardique au Technetium 99m, parmi une série de 11 patients, l'absence d'augmentation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche à l'effort. En 1996, Duboc (42) observe que lors de l'exercice, la plupart des patients présentent des troubles de la cinétique segmentaire ou une fraction d'éjection ventriculaire gauche altérée. Les gros troncs coronaires sont la plupart du temps indemnes de sténose, et le mécanisme de cette atteinte myocardique reste alors inconnu.

A l'aide de la tomographie à émission de positons, Annane (3) a pu démontrer en 1997 l'existence d'une anomalie du métabolisme myocardique du glucose, présente à un stade infra-clinique, à savoir un défaut de phosphorylation. L'importance de ce désordre métabolique apparaît corrélé à la longueur de la répétition du triplet CTG (51). Ceci suggère une dysrégulation, gène-dépendante, d'une protéine kinase impliquée dans l'activation de l'hexokinase myocardique. Il a également pu montrer (4) que si la perfusion myocardique basale est normale, la réserve de perfusion coronaire, testée par la Persantine, est effondrée, ce qui suggère une atteinte des microvaisseaux et/ou un trouble de la vasomotricité. Au cours du stress, l'atteinte de la microcirculation et l'incapacité du cœur à utiliser le glucose pourraient conduire à des phénomènes ischémiques, potentiellement responsables de la dysfonction ventriculaire et/ou d'arythmies.

En utilisant un modèle de souris où l'ARN muté était inductible, Yadava (157) a montré début 2008 que le phénotype dystrophique était associé à une augmentation de l'expression d'un facteur de transcription cardiaque, NKX2-5. Il a ainsi confirmé la toxicité de l'ARN dans le tissu cardiaque et identifié le premier gène modificateur de la dystrophie dans ce dernier.

2.3. Description de l'atteinte cardiaque :

On estime que 90 % des patients atteints de DM1 souffrent d'une atteinte infra-clinique (44). Les hommes semblent plus touchés que les femmes. Phillips (121) remarque que la vitesse de progression de l'atteinte cardiaque diffère beaucoup entre les individus, ce qui la rend extrêmement difficile à prévoir.

L'évolutivité de l'atteinte cardiaque semble dissociée de celle des autres manifestations de la maladie. Maloysel (98) insiste sur 3 points :

-Il n'y a pas de corrélation entre la sévérité de l'atteinte cardiaque et la durée d'évolution de la maladie.

-Un état neuromusculaire stable ne préjuge en rien de l'atteinte cardiaque.

-Le pronostic vital est en grande partie lié à l'atteinte cardiaque.

Un lien éventuel entre la taille de la mutation et la sévérité de l'atteinte cardiaque n'est pas clairement établi :

-Finsterer (51), parmi une série de 21 patients, semble trouver des corrélations après l'âge de 20 ans entre la taille de la mutation d'une part, et la sévérité de l'atteinte cardiaque d'autre part (qu'il détermine dans son étude par la taille du PR et du QT à l'électrocardiogramme de surface, par la fraction de raccourcissement et le diamètre télédiastolique du ventricule gauche en échocardiographie, et par la fréquence cardiaque moyenne à l'électrocardiogramme ambulatoire).

-Cependant Lazarus (90) n'a trouvé dans une série de 83 patients aucun lien entre les anomalies électrocardiographiques ou électrophysiologiques d'une part, et la taille de la mutation ou la sévérité de l'atteinte musculaire d'autre part.

Hawley (67) a pour sa part en 1983 analysé 30 patients symptomatiques et 17 asymptomatiques rassemblant 18 familles, mettant en évidence une progression plus rapide des troubles conductifs dans certaines lignées. Melillo (105) rapporte quant à lui la survenue de 3 morts subites dans la même famille, dont l'un des membres avait présenté des passages en flutter supra-ventriculaire et des salves de tachycardie ventriculaire non soutenues à l'enregistrement Holter.

Les troubles du rythme (bradycardie sinusale, flutter et fibrillation atriale, tachycardies ventriculaires) et de la conduction (blocs auriculo-ventriculaires, surtout intra- et infra-hisiens) sont à l'origine de dyspnée, de lipothymies et syncopes, et de morts subites (44). Ces morts subites, pour la majorité rapportées aux troubles conductifs, ont aussi été décrites après implantation de stimulateurs, et peuvent donc être également imputables aux troubles rythmiques ventriculaires graves.

2.3.1. Anomalies électrocardiographiques :

Les séries électrocardiographiques concernant la DM1 abondent dans la littérature, dont celles de Dewind et Jones (39) en 1950, de Church (30) en 1967, celle de la thèse de mon père (95) en 1973 publiée avec les Professeurs Gilgenkrantz (59) et Schmitt (133) l'année suivante, de Fearrington ainsi que de Griggs (66) en 1975, de Motta (113) en 1979, de Prystowsky puis de Palcoux en 1979 (124), de Komadja (81) en 1980, de Perloff (120) en 1984, d'Oloffson (116) en 1987, de Nguyen (115) en 1988, de Colleran (32) en 1997. Parmi ces séries portant sur près de 600 patients, des anomalies électrocardiographiques sont observées dans 40 à 85 % des cas.

Colleran (32) recommande un suivi attentif dès lorsque l'espace PR se trouve allongé à plus de 240 ms, et chez les patients âgés de plus de 40 ans. Ceux-ci semblent en effet présenter une morbi-mortalité cardiovasculaire plus importante.

Phillips (121) en 1997 préconise la réalisation d'un électrocardiogramme annuel. Pour Duboc (43), l'électrocardiogramme doit être systématique, et répété 1 à 2 fois par an :

- Chez tout patient atteint de DM1, dans le cadre des bilans diagnostiques, de prise en charge, de suivi.

- Lors du dépistage, chez les patients pré-symptomatiques, ou supposés l'être.

2.3.1.1. Troubles conductifs : (50, 109, 121)

L'atteinte des voies de conduction est évolutive dans le temps, lente, et incertaine. Les troubles conductifs sont d'abord intermittents avant de devenir permanents. Les patients présentent des blocs fasciculaires avant de développer des blocs complets.

2.3.1.1.1. Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire :

- Un bloc auriculo-ventriculaire (BAV) du premier degré peut être observé suivant les séries dans 65 à 80 % des cas. Il a été décrit dans 4 cas sur 13 par Palcoux (124), 17 cas sur 26 par Griggs (66), 9 cas sur 12 par Komadja (81), 8 cas sur 10 par Himbert (70), 9 cas sur 10 par Hiromasa (73), 8 cas sur 11 par Rey (127).

- BAV complet et chronique avec bradycardies et syncopes.

2.3.1.1.2. Troubles de la conduction intra-ventriculaire :

-Blocs de branche dans 10 à 15 % des cas, les blocs de branche gauche semblent plus fréquents que les blocs droits.

-Hémibloc antérieur gauche dans 9 % des cas.

2.3.1.1.3. Troubles de la conduction sino-atriale : (73, 104)

-Bloc sino-atrial, présent dans jusqu'à 20 % des cas dans la série d'Hiromasa.

-Bradycardies sinusales notées dans 15 % des cas dans cette même série.

2.3.1.2. Troubles du rythme :

2.3.1.2.1. Troubles du rythme supraventriculaires : (50, 109, 117, 121)

Ils sont rencontrés dans 10 à 30 % des cas selon les auteurs.

-Flutter atrial dans 7 à 10 % des cas (139). Mon père (95) rapportait en 1971 le cas d'une malade de 47 ans présentant un flutter atrial commun, à l'époque réduit par cardioversion électrique. Rey (127) a quant à lui observé 3 patients jeunes (29, 31, et 35 ans) chez lesquels un flutter atrial sans étiologie évidente précédait de plusieurs années le diagnostic de maladie de Steinert.

-Fibrillation atriale dans 5 à 10 % des cas. Elle peut être complètement isolée et parfois l'unique manifestation de la maladie.

-Extrasystoles supraventriculaires.

-Wandering pacemaker (92).

-Rythme réciproque nodal incessant. Maury (103) a rapporté le cas d'un patient présentant des tachycardies supraventriculaires incessantes. L'exploration a montré qu'il s'agissait d'une réentrée nodale commune de type slow-fast, rendue incessante par l'existence d'importants troubles conductifs sur la voie rapide et sur la voie lente antérograde. L'implantation d'un pacemaker, rendue nécessaire en raison des troubles conductifs présents, a par la suite permis la disparition complète des tachycardies, sans qu'il soit recouru à une procédure ablative.

-Maladie rythmique de l'oreillette (6, 28, 114).

2.3.1.2.2. Troubles du rythme ventriculaire : (13,

Leur fréquence est variable suivant les séries. Ils sont rares dans la série de Church (30) en 1967, tandis que Palcoux (124) signale la survenue parmi une série de 13 patients de 2 tachycardies ventriculaires induites lors de l'exploration électrophysiologique.

-Extrasystoles ventriculaires, dans 7 % des cas dans la série de Dewind et Jones (39).

-Tachycardie ventriculaire :

.Cannom (27) rapporte un cas de tachycardie ventriculaire mal supporté chez un patient de 20 ans.

.Tamura (144) publie 2 cas de tachycardies ventriculaires soutenues, chez des patients avec altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche.

.Hiromasa (71) retrouve parmi une série de 10 patients, à l'enregistrement holter, un cas de tachycardie ventriculaire soutenue par la suite déclenchable à la stimulation ventriculaire programmée, et un patient avec des salves de tachycardie ventriculaire non soutenues.

.Tachycardies ventriculaires par réentrée de branche à branche :

Celles-ci sont rares, favorisées par l'association d'une cardiomyopathie et de troubles conductifs infra-hisiens fréquents chez ces malades. En cours de tachycardie, un potentiel hisien précède chaque QRS, dont l'aspect est habituellement celui d'un retard gauche, plus rarement d'un retard droit. Ces tachycardies disparaissent après ablation par radiofréquence de la branche incriminée (125).

Lagrange (85) a décrit 2 cas familiaux de tachycardie ventriculaire de branche à branche, chez un fils et sa mère, chez lesquels le diagnostic de dystrophie myotonique a pu être posé a posteriori.

Merino (106) a également pu démontrer ce mécanisme à l'exploration électrophysiologique chez 6 patients, avant de procéder à l'ablation de la branche gauche du faisceau de His dans 5 cas et de la branche droite dans le cas restant, sans récurrence clinique après un suivi moyen de 13 mois.

L'association de ce type d'arythmie ventriculaire à la maladie de Steinert est si importante qu'une tachycardie à QRS larges chez un patient atteint de DM1 doit faire évoquer en premier lieu une réentrée de branche à branche, et que de la même façon une réentrée de branche à branche sans cardiopathie évidente doit faire rechercher une maladie de Steinert (106).

.Cohen (31) propose en 1996 l'utilisation du Sotalol dans la prévention secondaire des tachycardies ventriculaires soutenues.

.Les tachycardies ventriculaires documentées peuvent parfois bénéficier de procédures d'ablation par radiofréquence (135).

-Torsades de pointe. Umeda (153) a rapporté l'observation d'un patient de 53 ans, atteint d'une forme sévère avec 760 répétitions du triplet CTG et insuffisance cardiaque congestive, porteur d'un bloc atrio-ventriculaire du premier degré et d'un allongement spontané de l'intervalle QT, également retrouvé chez d'autres membres de sa famille. Ce patient présentait plusieurs accès de torsades de pointe durant son séjour hospitalier.

-Fibrillation ventriculaire parfois inaugurale. Bharati (13) décrit un cas de fibrillation ventriculaire mortelle chez une patiente de 36 ans.

2.3.1.3. Mort subite :

L'incidence de la mort subite dans la DM1 est estimée entre 2 à 11 % suivant les séries, notamment dans celles de Himbert (70) en 1970 ou de Mathieu (102) en 1999.

Grigg (65) et Hiromasa (71) ont décrit des morts subites par arythmie ventriculaire.

L'étiologie des morts subites dans la DM1 peut être rythmique, par BAV complet ou trouble du rythme ventriculaire grave, mais également non rythmique, respiratoire ou par embolie pulmonaire par exemple (37).

Dans l'étude française menée par Lazarus (88), 10 décès survenaient, dont 4 subits, et parmi ceux-ci -qui ne pouvaient être imputables à un trouble conducteur puisque les malades étaient tous porteurs de stimulateurs- l'interrogation de l'appareil permettait d'exclure une arythmie dans 2 des cas.

Se pose la question du meilleur choix thérapeutique afin de les éviter : stimulateur cardiaque ? Amiodarone ? Défibrillateur implantable ?

2.3.1.4. Autres anomalies électrocardiographiques :

Diverses anomalies, peu spécifiques, peuvent également être rencontrées (70, 95, 109) :

- Fausses ondes Q de nécrose dans 28 à 50% des cas, notamment dans les dérivations latérales hautes.

- Déviation axiale gauche ; hypertrophie ventriculaire gauche électrique.

- Déviation axiale droite ; hypertrophie ventriculaire droite électrique.

- Augmentation du voltage des QRS.

- Troubles de la repolarisation ventriculaire avec aplatissement ou inversion de l'onde T.

- Aplatissement des ondes P, diffus, décrit par Linquette en 1966.

2.3.2. Cardiomyopathie :

Bhakta (12) en 2003 retrouvait parmi une série de 283 patients :

-Hypertrophie ventriculaire gauche dans 19,8 % des cas.

-Dilatation ventriculaire gauche dans 18,6% des cas.

-Altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche dans 18,6 % des cas.

-Troubles de la cinétique segmentaire ventriculaire gauche dans 11,2% des cas.

-Dilatation de l'oreillette gauche dans 6,3 % des cas.

-L'insuffisance cardiaque congestive restait rare, puisque ne touchant qu'1,8 % des patients.

Ces anomalies étaient corrélées avec l'âge des malades, le nombre de répétitions du triplet CTG, la largeur des QRS (29).

2.3.2.1. Insuffisance cardiaque :

Elle reste relativement rare, survenant dans 7% des cas dans la série de Orndahl (117) en 1964.

2.3.2.2. Souffles cardiaques :

Dés 1909, Steinert (141) avait décrit l'association d'un souffle d'insuffisance tricuspide au tableau de DM1.

Divers auteurs, parmi lesquels Dewind et Jones (39), Rimbaud (128), et Himbert (70), ont eu l'occasion de décrire des souffles systoliques anorganiques, habituellement perçus à la pointe, parfois méso-cardiaques ou latéro-sternaux gauches, et plus rarement des souffles diastoliques d'insuffisance aortique.

2.3.2.3. Prolapsus valvulaire mitral :

Noté dans 20 à 30% de cas pour Gottdiener (60), Hawley (67), ou Moorman (111). Hiromasa (72) en rapporte jusqu'à 6 cas parmi une série de 10 patients. Winters (155) a même décrit des cas familiaux de Steinert associés à un prolapsus valvulaire.

Les patients de la série de Bhakta (12) présentaient un prolapsus de la valve mitrale dans 13,7 % des cas.

Nous n'en avons pas observé dans notre propre série.

2.3.2.4. Syndrome d'hypertrabéculation du ventricule gauche :

En 2001, Finsterer (52) a observé en échocardiographie, chez un patient atteint de DM1 âgé de 42 ans, un cas de non-compaction du ventricule gauche.

2.4. Examens complémentaires (hors ECG) :

2.4.1. Holter ECG : (54, 73, 113)

Suivant les séries, des troubles rythmiques et conductifs sont mis en évidence dans 45 à 90 % des cas.

Hiromasa (73) note ainsi à l'électrocardiogramme ambulatoire, parmi une série de 10 patients, 8 BAV du premier degré, un BAV du second degré type Lucciani-Wenckebach, 2 blocs de branche gauches complets, un hémibloc antérieur gauche, 6 bradycardies sinusales, 2 dysfonctions sinusales, 4 patients avec plus de 1 % d'extrasystoles ventriculaires, 2 patients présentant des tachycardies ventriculaires soutenues. Ces résultats soulignent la fréquence très importante dans la maladie de Steinert des troubles conductifs. Les arythmies ventriculaires semblent ici également fréquentes.

Le rythme de répétition des examens n'est pas clairement défini dans la littérature. Cependant, après une étude portant sur de jeunes patients âgés de 10 à 18 ans, Bassez (10) a proposé la réalisation d'un enregistrement holter ECG tous les deux ans.

2.4.2. ECG haute amplification (potentiels tardifs ventriculaires) :

Baciarello (9) enregistre pour la première fois dans la dystrophie myotonique, en 1986, chez un patient présentant des salves de tachycardie ventriculaire non soutenues la présence de potentiels tardifs ventriculaires.

Millner (107) a décrit en 1991 24 patients indemnes d'anomalies à l'électrocardiogramme de surface, et n'ayant jamais présenté de tachycardie ventriculaire. 75 % présentaient un critère de positivité, 67 % en présentaient 2, et 26 % les 3. Ces chiffres sont comparables à ceux rencontrés parmi les patients indemnes de la maladie de Steinert, mais porteurs d'une cardiopathie et chez lesquels une tachycardie ventriculaire était inductible à l'exploration électrophysiologique.

En 1999, Babuty (8) a étudié 39 patients consécutifs, avec entre autres la réalisation d'un électrocardiogramme haute amplification ainsi que d'une exploration électrophysiologique. 51 % présentaient un allongement du HV, et 46 % des potentiels tardifs ventriculaires, tandis que les tachycardies ventriculaires inductibles restaient rares (seulement 3 patients).

Ceci suggère que dans la maladie de Steinert, l'allongement des complexes QRS avec une durée des signaux de faible amplitude au delà de 40 ms est

corrélé non pas à l'existence de vrais potentiels tardifs ventriculaires, mais à un retard d'activation du faisceau de His et du réseau de Purkinje.

A l'opposé, l'électrocardiogramme haute amplification ne semble pas utilisable pour dépister les sujets à risque d'arythmie ventriculaire.

2.4.3. Explorations électrophysiologiques : (13, 60, 77, 115, 146, 152)

Dés 1973, Uemura (152) remarquait qu'un électrocardiogramme de surface normal n'excluait pas une altération de la conduction, imposant une exploration électrophysiologique quasi systématique des patients atteints de DM1.

A fortiori, une anomalie de l'électrocardiogramme de surface doit conduire à une exploration du faisceau de His.

Diverses études électrophysiologiques dans la dystrophie myotonique sont disponibles dans la littérature : Uemura (152) en 1973, celle de mon père (95) publiée par Gilgenkrantz (59) en 1974, Griggs (66) en 1975, Motta (113) en 1979, Prystowsky (124) en 1980, Gottdiener (60) en 1982, Perloff (120) en 1984, Hiromasa (72) en 1986.

Un allongement des intervalles AH et HV est très fréquemment noté dans la maladie de Steinert.

Plus d'un tiers des patients présentant une altération de la conduction infra-hisienne ($HV > 70\text{ms}$) développeront un BAV complet paroxystique dans les trois ans.

Les études de Thery (146) en 1975, puis de Dujardin (45) en 1980, ont établi une corrélation entre l'importance des lésions anatomopathologiques, à savoir la fibrose infiltrant le faisceau de His et le réseau de Purkinje, et les anomalies électriques rencontrées lors des explorations endocavitaires..

Lazarus (89) a coordonné une étude prospective auprès de 49 patients présentant un intervalle HV supérieur à 70ms, implantés dans les suites de l'exploration électrophysiologique d'un stimulateur cardiaque avec algorithmes permettant le diagnostic de bradycardies ou de tachycardies a posteriori. Après un suivi de 54 ± 27 mois, 84 % avaient présenté un évènement rythmique, soit 51 % de BAV complet, 10 % de bloc sino-atrial, 61 % de tachycardie supraventriculaire, et 31 % de tachycardie ventriculaire non soutenue.

L'étude de Babuty (7) a montré que les troubles conductifs infra-hisiens, fréquents, pouvaient être corrélés à l'électrocardiogramme haute amplification, méthode non invasive.

2.4.4. Echocardiographie :

Les premières études échocardiographiques dans la myotonie de Steinert remontent à 1979 avec la série de Palcoux (124), puis de Gottdiener (60) en 1982, de Sonaglioni (137) en 1984, de Moorman en 1985 (111), et d'Hiromasa (73) en 1987.

Ces 5 séries rassemblent 103 patients, et font état d'un prolapsus valvulaire mitral dans 32 % des cas, d'une cardiomyopathie dilatée dans 4 % des cas, d'une altération des paramètres de la fonction systolique dans 11,5 % des cas, d'une hypertrophie concentrique du ventricule gauche dans 4 % des cas. A l'opposé, l'échocardiographie se situe dans les limites de la normale dans près de 48 % des cas.

Fung (55) a étudié en 2005 une série de 22 patients ne présentant pas d'atteinte cardiaque clinique, à l'aide du doppler tissulaire. Les pics de vélocité systolique au niveau des segments antéro-latéro-basal et inféro-septo-basal du ventricule gauche s'avéraient diminués par rapport à des sujets sains, de même que les vélocités moyennes. Le pic de vélocité systolique était par ailleurs inversement corrélé avec l'importance de l'atteinte neurologique, mais pas du tout avec la longueur de la répétition du triplet CTG.

Nous ne reviendrons pas sur les aspects de cardiomyopathie et les prolapsus valvulaires mitraux décrits précédemment. Aucun des signes échocardiographiques n'est spécifique à la maladie de Steinert.

2.4.5. Coronarographie :

Les anomalies des gros troncs coronaires ne semblent pas plus fréquentes que dans la population générale (41). En revanche, l'étude de la réserve de dilatation coronaire par la Persantine est effondrée. Pour Duboc (42), cette atteinte de la microcirculation coronaire est liée à une altération de la musculature lisse vasculaire.

2.4.6. Scintigraphie myocardique :

Perloff (120) en 1984 a mesuré la fraction d'éjection ventriculaire gauche isotopique dans une série de 11 patients, démontrant une absence d'élévation de celle-ci à l'effort.

Monségu (109) a publié en 1993 une série de 40 patients, dont l'âge moyen était de 39 ans, et dont 24 bénéficiaient d'une scintigraphie myocardique au thallium 201. Une altération de la fraction d'éjection isotopique était décrite dans 20 % des cas, tandis que la scintigraphie s'avérait toujours anormale, avec des hétérogénéités de fixation, voire une hypofixation, sans systématisation.

Duboc (42) en 1997 remarque que la plupart des patients présentent une altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche à l'effort.

2.4.7. IRM :

De Ambrogi (35) a étudié une série de 14 patients en 1995, en imagerie par résonance magnétique, mettant en évidence une hypertrophie ventriculaire gauche chez 7 patients, droite dans 2 cas, une dilatation des cavités droites chez 6 patients, une infiltration fibro-adipeuse du ventricule droit chez 6, et des 2 ventricules chez 2.

La fréquence de ces anomalies semblait corrélée avec l'importance de l'atteinte clinique, ainsi qu'avec la présence de troubles conductifs à l'électrocardiogramme.

2.4.8. Anatomie pathologique :

Diverses études anatomopathologiques ont été réalisées, d'abord post-mortem, puis sur des pièces de biopsie myocardique (94, 113, 115, 146, 152). Les anomalies histologiques rencontrées sont variées, et ont été décrites en microscopie optique et électronique tant au niveau myocardique qu'au niveau du tissu nodal. Elles ne sont pas du tout spécifiques.

2 4.8.2. Microscopie optique :

On notera principalement :

- Prolifération du tissu interstitiel.
- Infiltration graisseuse du myocarde.
- Fibrose et infiltration lymphocytaire du tissu nodal.
- Altération des myofibrilles avec irrégularités des lignes Z.
- Hypertrophie myocytaire.

2.4.8.2. Microscopie électronique :

Les principales anomalies rencontrées sont :

- Vacuolisation du réticulum sarcoplasmique.
- Dégénérescence mitochondriale.

2 5. Stimulation cardiaque :

Entre 1993 et 1996, Lazarus (88, 89) a coordonné une étude auprès d'une série de 49 patients, symptomatiques ou non, présentant un intervalle HV supérieur à 70 ms, bénéficiant de l'implantation de stimulateurs double chambre dotés d'algorithmes diagnostiques. Ceux-ci ont par la suite été suivis pendant une durée moyenne de 53,5 ± 27,2 mois.

Des anomalies paroxystiques ont pu ainsi être enregistrées chez 41 patients (83,7 %), consistant en BAV complets (21 patients), blocs sino-auriculaires (4 patients), tachycardies supraventriculaires (25 patients) et tachycardies ventriculaires (13 patients). Comme nous l'avons déjà signalé précédemment, 10 décès survinrent durant

le suivi, dont 4 morts subites. Une étiologie rythmique a pu être exclue dans 2 cas à l'interrogation post-mortem de l'enregistrement électrographique du stimulateur.

Cette étude souligne l'intérêt, face à la fréquence importante dans la DM1 des troubles conductifs potentiellement graves, d'une implantation prophylactique lorsque l'intervalle HV est allongé au delà de 70 ms, que les malades soient symptomatiques ou non. Par ailleurs, un stimulateur incluant des fonctions diagnostiques avancées peut également faciliter le diagnostic et la prise en charge des troubles rythmiques paroxystiques fréquents.

Ainsi Gregoratos (93) en 2002, dans les guidelines américaines relatives aux indications de stimulation cardiaque, recommande l'implantation des patients atteints de DM1 et présentant :

-BAV du 3^e degré, symptomatique ou non (classe I).

-BAV du 2^e degré symptomatiques (classe I) ; blocs du second degré asymptomatiques : Mobitz 2, et Mobitz 1 de siège tronculaire ou infrahisien découverts fortuitement (classe IIa) ; autres blocs du second degré (classe IIb).

-BAV du 1^{er} degré (classe IIb).

-Blocs bi- ou trifasciculaires, même asymptomatiques (classe IIb).

Quant à l'étude de cohorte de Lazarus (88, 89), elle plaide en faveur de l'implantation des patients asymptomatiques, et ce même si aucun trouble conducteur ne grève l'électrocardiogramme de surface, dès lors qu'un trouble conducteur infra-hisien a pu être mis en évidence.

3. Comparaison de notre étude avec les données de la littérature :

La comparaison de notre étude avec ces différents travaux fait apparaître des discordances mais aussi des similitudes.

3.1. Certaines différences avec les études sont présentes :

Certaines études ont montré des troubles de la conduction et du rythme ventriculaires fréquents et sévères. L'anomalie de notre étude la plus fréquente était la présence d'un BAV du premier degré (jusqu'à 23,8% des cas). Cette incidence est nettement inférieure aux incidences rapportées dans la littérature (65 à 80 % des cas dans les séries électrocardiographiques). Ceci peut s'expliquer par le fait que très peu de nos malades étaient symptomatiques (seuls 5 patients, âgés de plus de 40 ans).

Jusqu'à 30,5 % des enregistrements Holters montraient des anomalies à type de troubles de la conduction ou de la repolarisation. On est là aussi loin des 45 à 90 % décrits dans la littérature.

Les arythmies ventriculaires rapides étaient rares dans notre étude et la seule mort subite était imputable au développement d'une autre cardiopathie. Dans l'étude française menée par Lazarus (88), 10 décès survenaient, dont 4 étaient subits.

L'échocardiographie trans-thoracique était la plupart du temps dans les limites de la normale dans notre étude et jamais contrairement aux données de la littérature on ne constatait de prolapsus valvulaire mitral (pourtant décrit jusqu'à hauteur de 32 % des cas). Les anomalies étaient apparemment plus fréquentes dans la série de Bhakta (12) en 2003 qui retrouvait, parmi une série de 283 patients, une hypertrophie ventriculaire gauche dans 19,8 % des cas, une dilatation ventriculaire gauche dans 18,6% des cas, une altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche dans 18,6 % des cas, des troubles de la cinétique segmentaire ventriculaire gauche dans 11,2% des cas et une dilatation de l'oreillette gauche dans 6,3 % des cas.

Pour Duboc (44), l'électrocardiogramme doit être systématique, et répété 1 à 2 fois par an. Notre étude permet de montrer qu'en réalité l'évolution est lente, qu'un suivi annuel n'est pas nécessaire, que le risque de tachycardie ventriculaire est très faible ou uniquement corrélé au développement d'une autre cardiopathie, et que le risque d'arythmie supraventriculaire est le plus important et probablement le plus redoutable.

3.2. Par contre notre étude confirme certaines données :

La présence de potentiels tardifs ne prédit pas un risque de tachycardie ventriculaire et la fréquence des anomalies est plus grande après l'âge de 40 ans. En effet l'électrocardiogramme haute amplification permettait d'identifier la présence de potentiels tardifs ventriculaires dans jusqu'à 34,8 % des cas. On rejoint ici les chiffres de la littérature (46 % dans la série de Babuty) (8). Cependant, les tachycardies ventriculaires inductibles restent relativement rares (16,7% des explorations) et les troubles conductifs infra-hisiens fréquents (45,2% des explorations). Dès lors, comme le suggère Babuty, l'allongement des complexes QRS avec une durée des signaux de faible amplitude au delà de 40 ms dans la DM1 peut être corrélé non pas à l'existence de vrais potentiels tardifs ventriculaires, mais à un retard d'activation du faisceau de His et du réseau de Purkinje.

Elle montre aussi que certaines arythmies considérées généralement comme bénignes sont fréquentes dans cette affection. Une dysfonction sinusale était notée au Holter chez 4 patients, et 6 sur 42 (14,3 %) présentaient un allongement du TRSC. Dans la série d'Hiromasa (73), un bloc sino-atrial était présent dans jusqu'à 20 % des cas.

Les troubles du rythme les plus fréquemment rencontrés durant le suivi étaient le flutter et la fibrillation. Notre série concorde donc avec les données de la littérature qui font état de troubles rythmiques supraventriculaires dans 10 à 30 % des cas.

3.3. Notre étude fait cependant apparaître la gravité potentielle des arythmies supraventriculaires :

Ceci n'avait jamais été noté : un patient ayant développé une fibrillation atriale présentait un arrêt cardio-circulatoire récupéré, tandis qu'un autre porteur d'une cardiopathie dilatée devait décéder d'un œdème pulmonaire aigu.

Conclusion

En conclusion, le suivi avec Holter rythmique et électrocardiogrammes haute amplification chez les patients porteurs de DM1 n'a pas permis de prédire d'événement clinique. La survenue de potentiels tardifs ventriculaires était fréquente (34,8 %) mais sans signification clinique particulière.

Le simple suivi de l'électrocardiogramme semble suffisant. Si cet électrocardiogramme reste normal, la probabilité de la présence d'un trouble de conduction ou d'une arythmie est très faible (7%).

L'évènement clinique le plus fréquent est le développement d'une arythmie supraventriculaire qui peut être à l'origine d'un pronostic très défavorable en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche associée. Une arythmie ventriculaire est rare et principalement corrélée avec le développement d'une cardiopathie associée dont l'apparition change le pronostic.

Le suivi des patients doit donc être déterminé en fonction de l'âge et de la présence ou non d'anomalies au premier électrocardiogramme.

Bibliographie :

- 1) Achiron A, Barak Y, Magal N. Abnormal liver test results in myotonic dystrophy. *J Clin Gastroenterol.* 1998; 26: 292-5.
- 2) Annane & coll. Psychostimulants for hypersomnia (excessive daytime sleepiness) in myotonic dystrophy. *Cochrane Database of Systematic Reviews.*3:CD003218 (2006).
- 3) Annane D, Duboc D, Merlet P, Fardeau M, Guerin F, Syrota A. Correlation between decreased myocardial glucose phosphorylation and the DNA mutation size in myotonic dystrophy. *Circulation* 1994 ; 90 : 2629-34.
- 4) Annane D, Merlet P, Fardeau M, Syrota A, Duboc D. Blunted coronary reserve in myotonic dystrophy : an early and gene related phenomenon. *Circulation* 1996 ; 94 : 973-7.
- 5) Ashizawa T, Dubel JR, Dunne PW, Dunne CJ, Fu Y, Pizutti A. Anticipation in myotonic dystrophy. Complex relationships between clinical findings and structure of the CTG repeat. *Neurology.* 1992; 42: 1877-83.
- 6) Atarashi H, Saito H, Aoki H, Hayakawa H. A case of myotonic dystrophy associated with sick sinus syndrome. *Pn Circ J.* 1981 Jul;45(7):763-8.
- 7) Babuty D, Fauchier L, Tena-Carbi D, Poret P, Leche J, Raynaud M, Fauchier JP, Cosnay P. Is it possible to identify infrahisian cardiac conduction abnormalities in myotonic dystrophy by non-invasive methods? *Heart.* 1999 Nov;82(5):634-7.
- 8) Babuty D, Fauchier L, Tena-Carbi D, Poret P, Leche J, Raynaud M, Fauchier JP, Cosnay P. Significance of late ventricular potentials in myotonic dystrophy. *Am J Cardiol.* 1999 Nov 1;84(9):1099-101, A10.
- 9) Baciarello G, Villani M, Di Maio F, Sciacca A. Late surface potentials in myotonic dystrophy with ventricular tachycardia. *Am Heart J.* 1986 Feb;111(2):413-4.
- 10) Bassez G, Lazarus A, Desguerre I, Varin J, Laforêt P, Bécane HM, Meune C, Arne-Bes MC, Ounnoughene Z, Radvanyi H, Eymard B, Duboc D. Severe cardiac arrhythmias in young patients with myotonic dystrophy type 1. *Neurology.* 2004 Nov 23;63(10):1939-41.
- 11) Batten FE, Gibb HP Myotonia atrophica. *Brain* (1909) 32:187-205.
- 12) Bhaktah D, Lowe MR, Groh JG. Prevalence of structural cardiac abnormalities in patients with myotonic dystrophy type I. *Am Heart J* 2004 ; 147 :224-7.
- 13) Bharati S, Bump FT, Bauernfeind R, Lev M. Dystrophica myotonia. Correlative electrocardiographic, electrophysiologic, and conduction system study. *Chest.* 1984 Sep; 86(3):444-50.
- 14) Bird TD, Follett C, Griep E. Cognitive and personality function in myotonic muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1983 Nov;46(11):971-80.

- 15) Blanloeil Y, Rochedreux A, Arnould JF, Souron R, Dixneuf B. Postoperative respiratory complications of myotonia dystrophica (Steinert's disease). *Ann Fr Anesth Reanim.* 1984;3(4):303-5.
- 16) Bosma JF, Brodie DR. Cineradiographic demonstration of pharyngeal area myotonia in myotonic dystrophy patients. *Radiology.* 1969 Jan;92(1):104-9 passim.
- 17) Bouhour F, Bost M, Vial Ch. La maladie de Steinert. *Encyclopédie Orphanet - La Presse Médicale,* Avril 2007.
- 18) Brembilla-Perrot B, Chopat A, Allam S, Thiel B, Djaballah K, Jacquemin L, Claudon O, Beurrier D, Houplon P, Preiss JP. Evaluation of high amplification ECG and the study of sinus variability in the detection of patients at risk of sudden death. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 1998 May;47(5):329-33.
- 19) Brembilla-Perrot B, Ross M, Jacquemin L, Beurrier D, Houplon P, Danchin N. Analysis of heart rate variability before and at the moment of cardiac death. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1997 Nov;90(11):1477-84.
- 20) Brignol TN, Urtizbera JA. Dystrophie myotonique de Steinert. Juin 2006, copyright AFM. Disponible sur http://www.afm-france.org/ewb_pages/f/fiche_maladie_Dystrophie_myotonique_de_Steinert.php (consulté le 12.05.2008).
- 21) Brisson D, Tremblay M, Prevost C, Laberge C, Puymirat J, Mathieu J. Sibship stability of genotype and phenotype in myotonic dystrophy. *Clin Genet.* 2002; 62: 220-5.
- 22) Brook J.D., McCurrach M., Harley H.G., Buckler A.J., Church D., Aburatani H., Hunter K., Stanton V.P., Thirion J.-P., Hudson T., Sohn R., Zemelman B., Snell R.G., Rundle S.A., Crow S., Davies J., Shelbourne P., Buxton J., Jones C., Juvonen V., Johnson K., Harper P.S., Shaw D.J., Housman D.E. Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell* 68:799-808(1992).
- 23) Broughton R, Stuss D, Kates M, Roberts J, Dunham W. Neuropsychological deficits and sleep in myotonic dystrophy. *Can J Neurol Sci.* 1990 Nov;17(4):410-5.
- 24) Brunner HG, Jansen G, Nillesen W, Nelen MR, de Die CE, Höweler CJ, van Oost BA, Wieringa B, Ropers HH, Smeets HJ. Brief report: reverse mutation in myotonic dystrophy. *N Engl J Med.* 1993 Feb 18;328(7):476-80.
- 25) Bush E.W., Helmke S.M., Birnbaum R.A., Perryman M.B. Myotonic dystrophy protein kinase domains mediate localization, oligomerization, novel catalytic activity, and autoinhibition. *Biochemistry* 39:8480-8490(2000).
- 26) Buxton J, Shelbourne P, Davies J, Jones C, Van Tongeren T, Aslanidis C. Detection of an unstable fragment of DNA specific to individuals with myotonic dystrophy. *Nature.* 1992; 55: 547-8.
- 27) Cannom DS, Wyman MG, Goldreyer BN. Clinical and induced ventricular tachycardia in a patient with myotonic dystrophy. *J Am Coll Cardiol.* 1984 Sep;4(3):625-8.

- 28) Chagnon A, Vidal ME. Maladie rythmique auriculaire au cours d'une maladie de Steinert. A propos d'un cas avec enquête familiale. *Sem. Hop. Paris.* 1983, 59, 556-558.
- 29) Chebel S, Ben Hamda K, Boughammoura A, Frih Ayed M, Ben Farhat MH. Cardiac involvement in Steinert's myotonic dystrophy. *Rev. neurol* 2005, vol. 161, no10, pp. 932-939
- 30) Church SC. The heart in myotonia atrophica. *Arch. Intern. Med.* 1967, 119, 176-181.
- 31) Cohen MB, Snow JS, Merkatz KA, Kholwadwala D, Jadonath RL, Goldner BG, Cohen TJ. Suppression of ventricular tachycardia by sotalol in myotonic dystrophy. *Am Heart J.* 1996 Aug; 132(2 Pt 1):446-9.
- 32) Colleran JA, Hawley RJ, Pinnow EE, Kokkinos PF, Fletcher RD. Value of the electrocardiogram in determining cardiac events and mortality in myotonic dystrophy. *Am J Cardiol.* 1997 Dec 1;80(11):1494-7.
- 33) Cosi V, Bergamaschi R, Versino M, Callieco R, Sandrini G, Ruiz L. Multimodal evoked potentials in myotonic dystrophy (MyD). *Neurophysiol Clin.* 1992 Mar;22(1):41-50.
- 34) Damian M, Berlach B, Schmidt F, Lehmann E, Reichmann H. Modafinil for excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy. *Neurology.* 2001; 56: 794-6.
- 35) De Ambroggi L, Raisaro A, Marchianó V, Radice S, Meola G. Cardiac involvement in patients with myotonic dystrophy: characteristic features of magnetic resonance imaging. *Eur Heart J.* 1995 Jul;16(7):1007-10.
- 36) De Koninck X, Fiasse R, Jonard P, Demelenne J, Pringot J, Dive C. Digestive system manifestations in Steinert's disease. Analysis of 19 cases of which 10 with digestive symptoms. *Acta Gastroenterol Belg.* 1990 Jan-Feb;53(1):3-15.
- 37) De Die-Smulders CE, Höweler CJ, Thijs C, Mirandolle JF, Anten HB, Smeets HJ, Chandler KE, Geraedts JP. Age and causes of death in adult-onset myotonic dystrophy. *Brain.* 1998 Aug;121 (Pt 8):1557-63.
- 38) Den Heijer JC, van Dijk JG, Bollen WL, Bos JE, Wintzen AR. Assessment of autonomic function in myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991 Jun;54(6):531-4.
- 39) Dewind LT., Jones RJ. Cardiovascular observation in dystrophia myotonica. *J. Amr. Med. Assoc.*, 1950, 144, 299-303.
- 40) Dhaenens CM, Schraen-Maschke S, Tran H, Vingtdoux V, Ghanem D, Leroy O, Delplanque J, Vanbrussel E, Delacourte A, Vermersch P, Maurage CA, Gruffat H, Sergeant A, Mahadevan MS, Ishiura S, Buée L, Cooper TA, Caillet-Boudin ML, Charlet-Berguerand N, Sablonnière B, Sergeant N. Overexpression of MBNL1 fetal isoforms and modified splicing of Tau in the DM1 brain: Two individual consequences of CUG trinucleotide repeats. *Exp Neurol.* 2008 Apr;210(2):467-78. Epub 2007 Dec 4.

- 41) Doshi SN, Sharma SK, Kim MC. Normal coronary arteries and isolated, regional, left ventricular dysfunction in myotonic dystrophy: a case report. *Int J Cardiol.* 2002 May;83(2):191-3.
- 42) Duboc D, Annane D, Becane HM, et al. Quantification of coronary flow reserve is a reliable predictor of cardiac events in myotonic dystrophy. *AHA 1998 (abstract in Circulation).*
- 43) Duboc D, Bonne G, Becane HM, et al. Clinical presentation and genetic localisation of a new form of autosomal dominant dilated cardiomyopathy. *AHA 1998 (abstract in Circulation).*
- 44) Duboc D. Cardiomyopathies. Signs, course, treatment. *Rev Prat.* 1997 Sep 15;47(14):1617-20.
- 45) Dujardin JJ, They C, Gosselin B, Lekieffre J, Demarcq JM, Saudemont M, Samaille PP, Masure C. Atrophic myotonia complicated by A-V block. A new case with an electrophysiological study of the conduction fibres. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 1980 Apr-May;29(3):197-200.
- 46) Duquenne M, Ortega F, Guérin V, Bricchet B, Weryha G, Klein M, Leclère J, Weber W, Hartemann P. Steinert's disease and endocrine diseases. *Ann Med Interne (Paris).* 1991;142(8):609-18.
- 47) Duquenne M, Weryha G, Masson I, Kaminsky P, Bene MC, Leclère J. Immunologic changes in Steinert disease. *Presse Med.* 1993 Jun 5;22(20):965.
- 48) Eckardt VF, Nix W, Kraus W, Bohl J. Esophageal motor function in patients with muscular dystrophy. *Gastroenterology.* 1986 Mar;90(3):628-35.
- 49) Eckardt VF, Nix W. The anal sphincter in patients with myotonic muscular dystrophy. *Gastroenterology.* 1991 Feb;100(2):424-30. PMID: 1985039.
- 50) Fauchier L, Babuty D, Pellieux S, Toutain A, Cosnay P. Troubles conductifs et troubles du rythme dans les myopathies périphériques. *Arch des mal du cœur et des vaisseaux.* 2004; 97: 25-33.
- 51) Finsterer J, Gharehbaghi-Schnell E, Stöllberger C, Fheodoroff K, Seiser A. Relation of cardiac abnormalities and CTG-repeat size in myotonic dystrophy. *Clin Genet.* 2001; 59: 350-5.
- 52) Finsterer J, Stöllberger C, Wegmann R, Jarius C, Janssen B. Left ventricular hypertrabeculation in myotonic dystrophy type 1. *Herz.* 2001 Jun;26(4):287-90.
- 53) Fiorelli M, Duboc D, Pappatà S, Tran-Dinh S, Eymard B, Fardeau M. Intracranial arachnoid cysts in myotonic dystrophy. *Neuroradiology.* 1991;33(3):258-9.
- 54) Fragola PV, Ruscitti GC, Autore C, Antonini G, Capria A, Fiorito S, Vichi R, Pennisi E, Cannata D. Ambulatory electrocardiographic monitoring in myotonic dystrophy (Steinert's Disease). A study of 22 patients. *Cardiology.* 1987;74(5):362-8.

- 55) Fung KC, Corbett A, Kritharides L. Myocardial tissue velocity reduction is correlated with clinical neurologic severity in myotonic dystrophy. *Am J Cardiol.* 2003 Jul 15;92(2):177-81.
- 56) Fu Y.-H., Friedman D.L., Richards S., Pearlman J.A., Gibbs R.A., Pizzuti A., Ashizawa T., Perryman M.B., Scarlato G., Fenwick R.G. Jr., Caskey C.T. Decreased expression of myotonin-protein kinase messenger RNA and protein in adult form of myotonic dystrophy. *Science* 260:235-238(1993).
- 57) Fu Y.-H., Pizzuti A., Fenwick R.G. Jr., King J., Rajnarayan S., Dunne P.W., Dubel J., Nasser G.A., Ashizawa T., de Jong P.J., Wieringa B., Korneluk R., Perryman M.B., Epstein H.F., Caskey C.T.; An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy. *Science* 255:1256-1258(1992).
- 58) Gennarelli M., Lucarelli M., Zelano G., Pizzuti A., Novelli G., Dallapiccola B. Different expression of the myotonin protein kinase gene in discrete areas of human brain. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 216:489-494(1995).
- 59) Gilgenkrantz JM, Schmitt J, Hua G, Luporsi D. Intracardiac conduction disorders in Steinert's disease. *n Cardiol Angeiol (Paris).* 1974 Mar-Apr;23(2):121-9.
- 60) Gottdiener JS, Hawley RJ, Gay JA, DiBianco R, Fletcher RD, Engel WK. Left ventricular relaxation, mitral valve prolapse, and intracardiac conduction in myotonia atrophica: assessment by digitized echocardiography and noninvasive His bundle recording. *Am Heart J.* 1982 Jul;104(1):77-85.
- 61) Graells J, Servitje O, Badell A, Notario J, Peyri J. Multiple familial pilomatricomas associated with myotonic dystrophy. *Int J Dermatol.* 1996 Oct;35(10):732-3.
- 62) Granier F, Girard M, Schmitt L, Arnal-Alcaras F, Escande M. Psychiatric manifestations of Steinert's disease. *Ann Med Psychol (Paris).* 1986 May;144(5):504-15.
- 63) Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, Freedman RA, Hayes DL, Hlatky MA, Kerber RE, Naccarelli GV, Schoenfeld MH, Silka MJ, Winters SL, Gibbons RI, Antman EM, Alpert JS, Hiratzka LF, Faxon DP, Jacobs AK, Fuster V, Smith SC Jr; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines American College of Cardiology/American Heart Association/North American Society for Pacing and Electrophysiology Committee. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2002 Nov;13(11):1183-99.
- 64) Griffith TW. On Myotonia. *Q J Med* : 1911; 5, 229.
- 65) Grigg LE, Chan W, Mond HG, Vohra JK, Downey WF. Ventricular tachycardia and sudden death in myotonic dystrophy: clinical, electrophysiologic and pathologic features. *J Am Coll Cardiol.* 1985 Jul;6(1):254-6.

- 66) Griggs RC, Davis RJ, Anderson DC, Dove JT. Cardiac conduction in myotonic dystrophy. *Am J Med.* 1975 Jul;59(1):37-42.
- 67) Hawley RJ, Gottdiener JS, Gay JA, Engel WK. Families with myotonic dystrophy with and without cardiac involvement. *Arch Intern Med.* 1983 Nov; 143(11):2134-6.
- 68) Hernández-Hernández O, Bermúdez-de-León M, Gómez P, Velázquez-Bernardino P, García-Sierra F, Cisneros B. Myotonic dystrophy expanded CUG repeats disturb the expression and phosphorylation of tau in PC12 cells. *J Neurosci Res.* 2006 Sep;84(4):841-51.
- 69) Hillman R.T., Green R.E., Brenner S.E. An unappreciated role for RNA surveillance. *Genome Biol.* 5:008.1-008.16(2004).
- 70) Himbert J. L'atteinte cardiaque dans les myopathies. *Rev. Prat.*, 1970, 20, 217-223.
- 71) Hiromasa S, Ikeda T, Kubota K, Hattori N, Coto H, Maldonado C, Kupersmith J. Ventricular tachycardia and sudden death in myotonic dystrophy. *Am Heart J.* 1988 Apr;115(4):914-5.
- 72) Hiromasa S, Ikeda T, Kubota K, Takata S, Hattori N, Nishimura M, Watanabe Y. A family with myotonic dystrophy associated with diffuse cardiac conduction disturbances as demonstrated by His bundle electrocardiography. *Am Heart J.* 1986 Jan;111(1):85-91.
- 73) Hiromasa S, Ikeda T, Kubota K, Hattori N, Nishimura M, Watanabe Y, Maldonado C, Palakurthy PR, Kupersmith J. Myotonic dystrophy: ambulatory electrocardiogram, electrophysiologic study, and echocardiographic evaluation. *Am Heart J.* 1987 Jun; 113(6):1482-8.
- 74) Insmad Inc. Insmad Receives FDA Orphan Drug Designation For IPLEX(TM) In The Treatment Of Myotonic Muscular Dystrophy. Janvier 2007. Disponible sur <<http://www.medicalnewstoday.com/articles/92188.php>> (consulté e 12.05.2008).
- 75) Jaeger C. Dystrophie myotonique de Steinert, Myoline, AFM, mai 1993.
- 76) Jansen G., Mahadevan M.S., Amemiya C., Wormskamp N., Segers B., Hendriks W., O'Hoy K., Baird S., Sabourin L., Lennon G., Jap P.L., Iles D., Coerwinkel M., Hofker M., Carrano A.V., de Jong P.J., Korneluk R.G., Wieringa B. Characterization of the myotonic dystrophy region predicts multiple protein isoform-encoding mRNAs. *Nat. Genet.* 1:261-266(1992).
- 77) Josephson ME, Caracta AR, Gallagher JJ, Damato AN. Site of conduction disturbances in a family with myotonic dystrophy. *Am J Cardiol.* 1973 Jul;32(1):114-8.
- 78) Kaliman P., Catalucci D., Lam J.T., Kondo R., Gutierrez J.C., Reddy S., Palacin M., Zorzano A., Chien K.R., Ruiz-Lozano P. Myotonic dystrophy protein kinase phosphorylates phospholamban and regulates calcium uptake in cardiomyocyte sarcoplasmic reticulum. *J. Biol. Chem.* 280:8016-8021(2005).

- 79) Kanadia & coll. Reversal of RNA missplicing and myotonia after muscleblind overexpression in a mouse poly(CUG) model for myotonic dystrophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2006 103(31):11748-53.
- 80) Komajda M, Frank R, Vedel J, Fontaine G, Petitot JC, Grosogeat Y. Conduction disturbances in Steinert's disease. Electrophysiologic study of 12 cases. *Nouv Presse Med.* 1979 Apr 14;8(17):1433-4.
- 81) Komajda M, Frank R, Vedel J, Fontaine G, Petitot JC, Grosogeat Y. Intracardiac conduction defects in dystrophia myotonica. Electrophysiological study of 12 cases. *Br Heart J.* 1980 Mar;43(3):315-20.
- 82) Kurihara T. New classification and treatment for myotonic disorders. *Intern Med.* 2005 Oct;44(10):1027-32.
- 83) Kwieciński H, Ryniewicz B, Ostrzycki A. Treatment of myotonia with antiarrhythmic drugs. *Acta Neurol Scand.* 1992 Oct;86(4):371-5.
- 84) Laforet P, De Toma C, Becane HM, Fardeau M, Duboc D. Cardiac involvement in genetically confirmed facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 1998 ; 51 : 1454-6.
- 85) Lagrange A, Lagrange P, Boveda S, Espaliat E, Penot JP, Defaye P, Arentz T, Tabaraud F, Virot P, Blanc P. Ventricular tachycardia by branch to branch re-entry. Familial case with Steinert's disease. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2000 Jun;93(6):743-9.
- 86) Langlois MA, Boniface C, Wang G, Alluin J, Salvaterra PM, Puymirat J, Rossi JJ, Lee NS. Cytoplasmic and nuclear retained DMPK mRNAs are targets for RNA interference in myotonic dystrophy cells. *J Biol Chem.* 2005 Apr 29;280(17):16949-54. Epub 2005 Feb 18.
- 87) Langlois MA, Lee NS, Rossi JJ, Puymirat J. Hammerhead ribozyme-mediated destruction of nuclear foci in myotonic dystrophy myoblasts. *Mol Ther.* 2003 May;7(5 Pt 1):670-80.
- 88) Lazarus A, Babuty D, Varin J, et al. Multicentric study about sudden death in myotonic dystrophy : results at two years. *NASPE 1998* (abstract in *Pace*).
- 89) Lazarus A, Varin J, Babuty D, Anselme F, Coste J, Duboc D. Long-term follow-up of arrhythmias in patients with myotonic dystrophy treated by pacing: a multicenter diagnostic pacemaker study. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Nov 6;40(9):1645-52.
- 90) Lazarus A, Varin J, Laforet P, Weber S, Duboc D. Electrophysiologic testing in myotonic dystrophy : correlation with heart function and extent of DNA mutation. *Circulation* 1999.
- 91) Lenman JAR, Ritchie AE. *Electromyographie clinique.* Ed. Masson. 1985.
- 92) Liandrat S, Veyrat A, Bellemin JP, Boubee M, Convert G. Anomalies cardiaques dans la maladie de Steinert. *Ann. Cardiol. Angeiol.,* 1990, 39 (8) ; 471-477.
- 93) Lin & coll. Failure of MBNL1-dependent post-natal splicing transitions in myotonic dystrophy. *Human Molecular Genetics* 2006, 15(13):2087-97.

- 94) Ludatscher RM, Kerner H, Amikam S, Gellei B. Myotonia dystrophica with heart involvement: an electron microscopic study of skeletal, cardiac, and smooth muscle. *J Clin Pathol.* 1978 Nov;31(11):1057-64.
- 95) Luporsi D. Contribution à l'étude des troubles de la conduction intracardiaque dans la maladie de Steinert. 65 pages. Thèse pour l'obtention du grade de docteur en médecine. Université de Nancy I. 1973.
- 96) Mahadevan M.S., Amemiya C., Jansen G., Sabourin L., Baird S., Neville C.E., Wormskamp N., Segers B., Batzer M., Lamerdin J., de Jong P.J., Wieringa B., Korneluk R.G. Structure and genomic sequence of the myotonic dystrophy (DM kinase) gene. *Hum. Mol. Genet.* 2:299-304(1993).
- 97) Mahadevan M.S. & coll. Reversible model of RNA toxicity and cardiac conduction defects in myotonic dystrophy. *Nat Genet* 2006, 38(9):1066-70.
- 98) Maloisel F, Wolff F, Chauvin M, Zimmerman C, Brechenmacher C. Steinert's disease and conduction disorders. Apropos of a familial study. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 1988 Jul-Sep;37(7):357-60.
- 99) Marchini C, Lonigro R, Verriello L, Pellizzari L, Bergonzi P, Damante G. Correlations between individual clinical manifestations and CTG repeat amplification in myotonic dystrophy. *Clin Genet.* 2000; 57: 74-82.
- 100) Mathieu J, Allard P, Gobeil G, Girard M, De Braekeleer M, Bégin P. Anesthetic and surgical complications of 219 cases of myotonic dystrophy. *Neurology.* 1997; 49: 1646-50.
- 101) Mathieu J, Allard P, Potvin L, Prévost C, Bégin P. A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology.* 1999 May 12;52(8):1658-62.
- 102) Mathieu J, De Braekeleer M, Prévost C. Genealogical reconstruction of myotonic dystrophy in the Saguenay-Lac-Saint-Jean area (Quebec, Canada). *Neurology.* 1990 May;40(5):839-42.
- 103) Maury P, Raczka F, Ferrière M, Rodier V, Bécassis P, Piot C, Pagès M, Davy JM. Rythme réciproque nodal incessant et maladie de Steinert : traitement par stimulation double chambre. A propos d'un cas. *Arch. Mal. Du cœur et des vais.* 95, 9, 838-842.
- 104) Meilhac B, Fleury G, Caspi G, d'Arcy FF, Heulin A, Di Matteo J. Disorders of sino-atrial and auriculo-ventricular conduction in Steinert's disease. Apropos of one case. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1976 May;69(5):547-52.
- 105) Melillo G, Ruggieri MP, Magni G, Fragola PV, Antonini G, Vichi R, Cannata D, Fenici RR. Malignant cardiac involvement in a family with myotonic dystrophy. *G Ital Cardiol.* 1996 Aug; 26(8):853-61.
- 106) Merino JL, Carmona JR, Fernández-Lozano I, Peinado R, Basterra N, Sobrino JA. Mechanisms of sustained ventricular tachycardia in myotonic dystrophy: implications for catheter ablation. *Circulation.* 1998 Aug 11;98(6):541-6.

- 107) Milner MR, Hawley RJ, Jachim M, Lindsay J Jr, Fletcher RD. Ventricular late potentials in myotonic dystrophy. *Ann Intern Med.* 1991 Oct 15;115(8):607-13.
- 108) Modoni A, Silvestri G, Pomponi MG, Mangiola F, Tonali PA, Marra C. Characterization of the pattern of cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1. *Arch Neurol.* 2004; 61: 1943-7.
- 109) Monségu J, Duboc D, Freychet L, Eymard B, Fardeau M, Becane HM, Willig TN, Guérin F. Cardiac involvement in certain muscular diseases. Apropos of 216 cases. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1993 Oct;86(10):1421-6.
- 110) Moore JK, Moore AP. Postoperative complications of dystrophia myotonica. *Anaesthesia.* 1987 May;42(5):529-33.
- 111) Moorman JR, Coleman RE, Packer DL, Kisslo JA, Bell J, Hettleman BD, Stajich J, Roses AD. Cardiac involvement in myotonic muscular dystrophy. *Medicine (Baltimore).* 1985 Nov;64(6):371-87.
- 112) Morel J, Genton P, Dousset B, Morel O, Thomas JL, Leclere J, Hartemann P. La fonction gonadique dans la maladie de Steinert. *Rev. Franç. Endocrinol. Clin.* 1985, 26 (3), 219-228.
- 113) Motta J, Guilleminault C, Billingham M, Barry W, Mason J. Cardiac abnormalities in myotonic dystrophy. Electrophysiologic and histopathologic studies. *Am J Med.* 1979 Sep;67(3):467-73.
- 114) Nakazora H, Kurihara T. The effect of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) on myotonia: intracellular studies. *Intern Med.* 2005 Dec;44(12):1247-51.
- 115) Nguyen HH, Wolfe JT 3rd, Holmes DR Jr, Edwards WD. Pathology of the cardiac conduction system in myotonic dystrophy: a study of 12 cases. *J Am Coll Cardiol.* 1988 Mar;11(3):662-71.
- 116) Olofsson BO, Forsberg H, Andersson S, Bjerle P, Henriksson A, Wedin I. Electrocardiographic findings in myotonic dystrophy. *Br Heart J.* 1988 Jan;59(1):47-52.
- 117) Orndahl G, Thulesius O, Enestroem S, Dehlin O. The heart in myotonic disease. *Acta Med Scand.* 1964 Oct; 176:479-91.
- 118) Paris G, Laframboise R, Bouchard JP. La mère et l'enfant atteints de dystrophie myotonique de Steinert. *Can. J. Neurol. Sci.* 1989 ; 16 : 109-113.
- 119) Penisson-Besnier I. Maladie de Steinert. *Encyclopédie Médico-chirurgicale.* Editions scientifiques et Médicales Elsevier SAS; 1999 (Tome 6, 17-178B10).
- 120) Perloff JK, Stevenson WG, Roberts NK, Cabeen W, Weiss J. Cardiac involvement in myotonic muscular dystrophy (Steinert's disease): a prospective study of 25 patients. *Am J Cardiol.* 1984 Nov 1; 54(8):1074-81.

- 121) Phillips MF, Harper PS. Cardiac disease in myotonic dystrophy. *Cardiovasc Res.* 1997 Jan; 33(1):13-22.
- 122) Plaud B, Le Corre F. Anesthésie et maladies neuromusculaires, à l'exclusion de l'hyperthermie maligne. *Conférences d'actualisation* 1996, p.289-303.
- 123) Portwood MM, Wicks JJ, Lieberman JS, Fawler WM Jr. Psychometric evaluation in myotonic muscular dystrophy. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1984 Sep;65(9):533-6.
- 124) Prystowsky EN, Pritchett EL, Roses AD, Gallagher J. The natural history of conduction system disease in myotonic muscular dystrophy as determined by serial electrophysiologic studies. *Circulation.* 1979 Dec;60(6):1360-4.
- 125) Ramírez CJ, Rodríguez DA, Velasco VM, Rosas F. Myotonic dystrophy and bundle-branch re-entrant tachycardia. *Rev Esp Cardiol.* 2002 Oct;55(10):1093-7.
- 126) Renault F, Fedida A. Early electromyographic signs in congenital myotonic dystrophy. A study of ten cases. *Neurophysiol Clin.* 1991 Aug;21(3):201-11.
- 127) Rey JL, Tribouilloy C, Marek A, Slama MA, Cimino L, Bernasconi P, Quiret JC, Lesbre JP. Auricular flutter preceding by several years the discovery of Steinert's disease. 3 cases. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 1989 May; 38(5):255-9.
- 128) Rimbaud L., Serre M., Passouant P. Le cœur dans la maladie de Steinert. *Arch. Mal. Cœur,* 1947, 40, 37-38.
- 129) Rodriguez JR, Castillo J, Leira R, Pardo J, Lema M, Noya M. Bone anomalies in myotonic dystrophy. *Acta Neurol Scand.* 1991 Jun;83(6):360-3.
- 130) Rosman NP, Kakulas BA. Mental deficiency associated with muscular dystrophy. A neuropathological study. *Brain.* 1966 Dec;89(4):769-88.
- 131) Rousselot JP, Martinet M, Charlin A. Psychiatric aspects of Steinert's disease with neonatal onset. *Ann Med Psychol (Paris).* 1976 Jul;2(2):256-9.
- 132) Samson F, Tome FMS, Fardeau M. Dystrophie myotonique de Steinert. *EMC.* 1990 ; 17178 : 10-90.
- 133) Schmitt J, Schmidt C, Clerget, Luporsi D. Cardiac disorders in Steinert's disease. Endocavitary exploration of the bundle of His activity in a series of 8 cases *Ann Med Interne (Paris).* 1974 Feb;125(2):195-9.
- 134) Segawa I, Kikuchi M, Tashiro A, Hiramori K, Sato M, Satodate R. Association of myotonic dystrophy and sick sinus syndrome, with special reference to electrophysiological and histological examinations. *Intern Med.* 1996 Mar; 35(3):185-8.
- 135) Shiraishi H, Shirayama T, Inoue K, Tanaka H, Kuwabara H, Inoue D, Nakagawa M. Successful catheter ablation against ventricular tachycardia associated with myotonic dystrophy. *Intern Med.* 2000 Jan;39(1):39-44.

- 136) Sinfioriani E, Sandrini G, Martelli A, Mauri M, Uggetti C, Bono G, Mappi G. Cognitive and neuroradiological findings in myotonic dystrophy. *Funct. Neurol.* 1991 Oct-dec;6(4):377-84.
- 137) Sonaglioni G, Curatola L, Bollettini G, Agostini L, Franchetta G, Palestini N, Pignotti M, Floris B. Echocardiographic findings in dystrophia myotonica (Steinert's disease). *G Ital Cardiol.* 1984 Aug;14(8):551-6.
- 138) Speer MC, Pericak-Vance MA, Yamaoka L, Hung WY, Ashley A, Stajich JM, Roses AD. Presymptomatic and prenatal diagnosis in myotonic dystrophy by genetic linkage studies. *Neurology.* 1990, 40: 671-676.
- 139) Spurny OM, Wolf JW. Prolonged atrial flutter in myotonic dystrophy. *Am J Cardiol.* 1962 Dec; 10:886-9.
- 140) Shaw D.J., McCurrach M., Rundle S.A., Harley H.G., Crow S.R., Sohn R., Thirion J.-P., Hamshere M.G., Buckler A.J., Harper P.S., Housman D.E., Brook J.D. Genomic organization and transcriptional units at the myotonic dystrophy locus. *Genomics* 18:673-679(1993).
- 141) Steinert H. Über das klinische und anatomische bild des muskelschwundes der myotoniker. *Dtsch. Zschr. New.*, 1909, 37-38.
- 142) Sugino M. Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) therapy for myotonic dystrophy type 1 and myotonia. *Intern Med.* 2005 Dec;44(12):1213-4.
- 143) Suzumura A, Yamada H, Matsuoka Y, Sobue I. Immunoglobulin abnormalities in patients with myotonic dystrophy. *Acta Neurol Scand.* 1986 Aug;74(2):132-9.
- 144) Tamura K, Tsuji H, Matsui Y, Masui A, Hikosaka M, Karakawa M, Iwasaka T, Inada M. Sustained ventricular tachycardias associated with myotonic dystrophy. *Clin Cardiol.* 1996 Aug;19(8):674-7.
- 145) Tendan R, Mohire MD, Dorwart MH. Intracranialarterioveinose malformations in two brothers with myotonic dystrophy. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 1991; 93 (2): 143-7.
- 146) Théry C, Ketelers JY, Gosselin B, Likieffre J, Bethouart M, Warembourg H. Atrio-ventricular block in Steinert's disease. Electrophysiologic and histologic study of the conduction system. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1975 Oct;68(10):1087-93.
- 147) To-Nga D. Fécondité et mortalité infantile dans la dystrophie myotonique au Saguenay-Lac-St-Jean. 85 pages. Mémoire présenté pour l'obtention du grade de maître es sciences (M.Se.). Ecole des gradués. Université Laval. Mars 1992.
- 148) Touzet C, Dumas P, Freidel M, Cros P, Roche M. The stomatological complications of Steinert's disease. Apropos of a case. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 1984;85(1):28-33.
- 149) Trip J, Drost G, van Engelen B, Cg F. Drug treatment for myotonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.*(1):CD004762, 2006.

- 150) Trocque F, Corvaisier F. Dystrophie myotonique (maladie de Steinert) néonatale, étude clinique, diagnostic anténatal. Thèse de doctorat en médecine. Université de Caen. 1990.
- 151) Tsilfidis C, Mac Kenzie AE, Mettler G, Barcelo J, Korneluk RG. Correlation between CTG nucleotide repeat length and frequency of severe congenital myotonic dystrophy. *Nat Genet.* 1992; 1: 192-5.
- 152) Uemura N, Tanaka H, Niimura T, Hashiguchi N, Yoshimura M, Terashi S, Kanehisa T. Electrophysiological and histological abnormalities of the heart in myotonic dystrophy. *Am Heart J.* 1973 Nov;86(5):616-24.
- 153) Umeda Y, Ikeda U, Yamamoto J, Fukazawa H, Hayashi Y, Fujikawa H, Shimada K. Myotonic dystrophy associated with QT prolongation and torsade de pointes. *Clin Cardiol.* 1999 Feb;22(2):136-8.
- 154) Verhagen WI, ter Bruggen JP, Huygen PL. Oculomotor, auditory, and vestibular responses in myotonic dystrophy. *Arch Neurol.* 1992 Sep;49(9):954-60.
- 155) Winters SJ, Schreiner B, Griggs RC, Rowley P, Nanda NC. Familial mitral valve prolapse and myotonic dystrophy. *Ann Intern Med.* 1976 Jul;85(1):19-22.
- 156) Wright RB, Glantz RH, Butcher J. Hearing loss in myotonic dystrophy. *Ann Neurol.* 1988 Feb;23(2):202-3.
- 157) Yadava RS, Frenzel-McCardell CD, Yu Q, Srinivasan V, Tucker AL, Puymirat J, Thornton CA, Prall OW, Harvey RP, Mahadevan MS. RNA toxicity in myotonic muscular dystrophy induces NKX2-5 expression. *Nat Genet.* 2008 Jan;40(1):61-8. Epub 2007 Dec 16.
- 158) Yoshida MM, Krishnamurthy S, Wattchow DA, Furness JB, Schuffler MD. Megacolon in myotonic dystrophy caused by a degenerative neuropathy of the myenteric plexus. *Gastroenterology*, 1988; 95; 820-7.
- 159) Zucca C, Martinetti M, Ottolini A, Lanzi G, Tartara A. Hypersomnia in dystrophia myotonica : a neurophysiological and immunogenetic study. *Acta. Neurol. Scand.* 1991 Dec;84(6):498-502.

VU

NANCY, le 16 juin 2008

Le Président de Thèse

Professeur E. ALIOT

NANCY, le 26 juin 2008

Le Doyen de la Faculté de Médecine
Par délégation

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 1^{er} juillet 2008

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY I

Professeur J.P. FINANCE

RESUME

Après un rappel sur la maladie de Steinert consacré à l'épidémiologie, aux bases génétiques et à la description clinique de cette pathologie et de son traitement, l'étude personnelle est basée sur le recrutement de 102 patients. Issus des services des Maladies Orphelines et de neurologie du CHU de Nancy, ils ont été adressés au service de cardiologie pour investigations systématiques non invasives dans le cadre du suivi de leur dystrophie myotonique. Une comparaison de ce travail personnel a été effectuée avec les données de la littérature, illustrant la ressemblance de ces résultats avec certains éléments déjà publiés, mais également quelques originalités.

SUMMARY

The first part of this personal work is a review focused on epidemiology, genetic bases, clinical description and treatment of Steinert's disease. The second part exposes a personal trial based on the recruitment of 102 patients coming from the orphan diseases and the neurology departments of the Nancy university hospital, who are then sent to the cardiology department for systematic non-invasive investigations in the framework of their myotonic dystrophy. A comparison is made between our results and literature data illustrating their similarities but also a few differences with some previously published results.

TITRE EN ANGLAIS

Interest of Non-Invasive Studies for the Cardiac Follow-Up in Myotonic Dystrophy

THESE: MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2008

MOTS CLEFS:

Dystrophie myotonique ; atteinte cardiaque ; électrocardiogramme de surface ; électrocardiogramme haute amplification ; Holter rythmique des 24 heures ; échocardiographie ; exploration électro-physiologique ; troubles conductifs ; troubles du rythme ; tachycardie supraventriculaire ; tachycardie ventriculaire ; stimulation cardiaque

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

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

RESUME

Après un rappel sur la maladie de Steinert consacré à l'épidémiologie, aux bases génétiques et à la description clinique de cette pathologie et de son traitement, l'étude personnelle est basée sur le recrutement de 102 patients. Issus des services des Maladies Orphelines et de neurologie du CHU de Nancy, ils ont été adressés au service de cardiologie pour investigations systématiques non invasives dans le cadre du suivi de leur dystrophie myotonique. Une comparaison de ce travail personnel a été effectuée avec les données de la littérature, illustrant la ressemblance de ces résultats avec certains éléments déjà publiés, mais également quelques originalités.

SUMMARY

The first part of this personal work is a review focused on epidemiology, genetic bases, clinical description and treatment of Steinert's disease. The second part exposes a personal trial based on the recruitment of 102 patients coming from the orphan diseases and the neurology departments of the Nancy university hospital, who are then sent to the cardiology department for systematic non-invasive investigations in the framework of their myotonic dystrophy. A comparison is made between our results and literature data illustrating their similarities but also a few differences with some previously published results.

TITRE EN ANGLAIS

Interest of Non-Invasive Studies for the Cardiac Follow-Up in Myotonic Dystrophy

THESE: MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2008

MOTS CLEFS:

Dystrophie myotonique ; atteinte cardiaque ; électrocardiogramme de surface ; électrocardiogramme haute amplification ; Holter rythmique des 24 heures ; échocardiographie ; exploration électro-physiologique ; troubles conductifs ; troubles du rythme ; tachycardie supraventriculaire ; tachycardie ventriculaire ; stimulation cardiaque

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

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