

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	iii
ABSTRACT	iii
TABLE DES MATIÈRES	vii
LISTE DES TABLEAUX	xv
LISTE DES FIGURES	xv
LISTE DES ABRÉVIATIONS	xv
DÉDICACE.....	xv
REMERCIEMENTS.....	xvii
AVANT-PROPOS.....	xix
CHAPITRE 1 – INTRODUCTION.....	2
CHAPITRE 2 – LA DYSTROPHIE MYOTONIQUE DE TYPE 1.....	3
2.1 – Épidémiologie	3
2.2 - Génétique	7
2.3 – Fondements moléculaires de la DM1.....	8
2.4 – Histoire naturelle de la DM1.....	9
2.5 – Atteintes multisystémiques de la DM1	11
2.5.1 - Affaiblissement et perte musculaire.....	11
2.5.2 - Troubles neuropsychologiques.....	13
2.5.3 - Atteintes du système endocrinien.....	15
2.5.4 - Troubles gastro-intestinaux	17
2.5.5 - Atteintes cardiaques.....	17
2.5.6 - Atteintes oculaires	19
2.5.7 - Troubles respiratoires.....	19
2.5.8 - Myotonie.....	20
2.5.9 - Atteintes du système immunitaire.....	21
2.6 – Aspects psychosociaux dans la DM1	22
2.7 – Conclusion	24
CHAPITRE 3 – LA NUTRITION ET LA DYSTROPHIE MYOTONIQUE DE TYPE 1	25
3.1 – Rôle de la nutrition dans le maintien de la santé et dans le contexte des maladies neuromusculaires.....	25
3.2 – Dénutrition protéino-énergétique et maladies neuromusculaires	28
3.3 – Embonpoint, obésité, problèmes métaboliques et maladies neuromusculaires.....	32
3.4 – Dépense énergétique réduite, sédentarité et maladies neuromusculaires	36

3.5 – Carences en micronutriments, apport insuffisant en fruits et légumes et DM1	38
3.6 – Statut socioéconomique, malnutrition et DM1	40
3.7– Atteintes de la DM1 et nutrition inadéquate	42
3.8 – Conclusion	42
CHAPITRE 4 – OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES.....	45
4.1 – Les connaissances relatives aux habitudes alimentaires et au statut nutritionnel des personnes aux prises avec la DM1.....	45
4.2 – Objectifs et hypothèses.....	46
CHAPITRE 5 – ARTICLE SCIENTIFIQUE	47
CHAPITRE 6 – CONCLUSION	71
BIBLIOGRAPHIE.....	75

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Phénotypes de la DM1	5
Tableau 2. Facteurs individuels et environnementaux favorisant une piètre participation sociale	23
Tableau 3. Recommandations du Guide alimentaire canadien en fonction des groupes alimentaires, de l'âge et du sexe.....	27
Table 1 (a): Characteristics of women and men with DM1	65
Table 2 (a): Energy and macronutrient intakes of women and men with DM1	66
Table 3 (a): Vitamin intakes of women and men with DM1	67
Table 4 (a): Mineral intakes of women and men with DM1	68
Table 5 (a): Dietary intakes of women and men with DM1 according to the Canada's Food Guide	69
(a): article scientifique	

LISTE DES FIGURES

Figure 1. L'effet fondateur	3
Figure 2. Transmission d'une maladie autosomique dominante	7

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique

ANREF : Apports nutritionnels de référence

ARN : Acide ribonucléique

ARN/ARNm : Acide ribonucléique/Acide ribonucléique messenger

ATPases : Pompes à ions adénosine-triphosphatase

CIUSS : Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux

CMNM : Clinique des maladies neuromusculaires

CO₂ : Dioxyde de carbone

CTG : Trinucléotide cytosine-thymine-guanine

(CTG)n: Trinucléotide cytosine-thymine-guanine instable en expansion

CUG : Trinucléotide cytosine-uridine-guanine

CUG-BP: Cytosine-uridine-guanine-binding protein

(CUG)n : Trinucléotide cytosine-uridine-guanine instable en expansion

DM1 : Dystrophie myotonique de type 1

DMD : Dystrophie musculaire de Duchenne

DMPK: Dystrophia myotonica protein kinase

EMG : Électromyographie

GAC : Guide alimentaire canadien

GRIMN : Groupe de recherche interdisciplinaire sur les maladies neuromusculaires

HDL : Lipoprotéines de haute densité

IgA : Immunoglobuline A

IgG : Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobuline M

IMC : Indice de masse corporelle

LDL : Lipoprotéines de faible densité

MBNL: Muscleblind-like

OPDQ: Ordre professionnel des diététistes du Québec

PKC: Protéine kinase C

Pré-ARNm : Pré-acide ribonucléique messenger

SLA : Sclérose latérale amyotrophique

SLSJ : Saguenay–Lac-Saint-Jean

VO₂max : Capacité aérobie maximal

DÉDICACE

Je dédie ce mémoire à ma mère qui a quitté ce monde trop tôt, qui m'a aimée de tout son cœur et qui m'a fait sentir que ma sœur et moi étions le monde à ses yeux, à mon conjoint qui m'a aimée, supportée et comprise dans les moments difficiles depuis plusieurs années, à ma sœur qui m'aime et avec qui j'ai tant partagé, à ma tante et à ma grand-mère qui m'ont aimée, beaucoup donné et qui ont pris soin de moi bien plus qu'une tante et qu'une grand-mère, à mon père qui m'a aimée dans des circonstances difficiles et à toutes les autres personnes qui ont pris soin de moi, ont été mes ami(e)s ou m'ont fait grandir.

Je dédie également ce mémoire à toutes les personnes qui font face à la maladie, à diverses difficultés d'ordres psychosociales ou autres. Ne cessez jamais de croire en vos rêves en raison de votre situation actuelle. Tout le monde mérite d'accéder au bonheur, à l'amour et à la santé.

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer mes remerciements à plusieurs personnes sans qui la réalisation du présent projet de recherche n'aurait pas pu être possible.

Je tiens tout d'abord à remercier ma directrice de maîtrise, Dre Patricia Blackburn, directrice et professeure au programme de maîtrise en médecine expérimentale de l'Université du Québec à Chicoutimi (UQAC) pour m'avoir supervisée tout au long de ce projet d'études, pour avoir répondu à mes questions, pour sa disponibilité, pour m'avoir donné plusieurs opportunités enrichissantes en milieu universitaire, pour m'avoir donné la chance de présenter à l'International Myotonic Dystrophy Consortium 9th edition (IDMC-9) et au 82ième congrès de l'Association francophone pour le savoir (ACFAS), pour son humanité et sa flexibilité et finalement, pour m'avoir permis de réaliser le présent projet de recherche.

Je souhaite également remercier ma codirectrice de maîtrise, Dre Maud-Christine Chouinard, professeure à l'UQAC, pour sa supervision tout au long de ma maîtrise, pour avoir répondu à mes questions, pour avoir fait le lien entre mon projet de recherche et le Groupe de recherche interdisciplinaire sur les maladies neuromusculaires (GRIMN), pour avoir permis le financement de ma recherche, pour m'avoir permis de participer à l'IDMC-9 et sans qui le présent projet de recherche n'aurait pas pu voir le jour.

Mes remerciements vont également à la Dre Cynthia Gagnon, professeure à l'École de réadaptation de l'Université de Sherbrooke et directrice du GRIMN pour m'avoir donné l'opportunité d'intégrer ce groupe de recherche.

Je tiens également à remercier le Dr Jean Mathieu, professeur agrégé à l'École de réadaptation de l'Université de Sherbrooke et neurologue à la Clinique des maladies neuromusculaires (CMNM) de Jonquière pour m'avoir donné l'opportunité d'intégrer le GRIMN.

Je souhaite également exprimer ma reconnaissance envers monsieur Éric Gagnon, ergothérapeute et responsable de la banque de données du projet d'étude longitudinal sur la DM1, pour sa disponibilité, pour avoir répondu à plusieurs de mes questions relatives à la banque de données et pour avoir recueilli les données des journaux alimentaires qui sont à la base des résultats de ma recherche.

Mes remerciements vont également à toutes les personnes qui ont accepté de participer à cette étude. Elles sont les représentantes de la raison d'être de cette recherche. Ces personnes ont généreusement offert leur

temps, leur implication et leur confiance. Sans leur précieuse participation, cette recherche n'aurait jamais pu être tenue.

Je voudrais, de plus, adresser mes remerciements à la FUQAC, à la Corporation de recherche et d'action sur les maladies héréditaires (CORAMH) ainsi qu'au Décanat des études de cycles supérieurs et de la recherche de l'UQAC pour avoir supporté financièrement ce projet de recherche.

Finalement, je tiens à exprimer ma gratitude envers mes proches et envers toutes les personnes qui m'ont offert leur support émotionnel et leur compréhension au cours de mes études. Sans votre précieux soutien, mon projet d'études n'aurait sans doute pas su être.

AVANT-PROPOS

La présente étude portant sur les habitudes alimentaires et les apports nutritionnels des personnes souffrant de DM1 s'inscrit dans le contexte d'une étude longitudinale plus vaste s'étant déroulée en deux étapes. En effet, en 2001, le GRIMN du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Saguenay–Lac-Saint-Jean entamait une recherche intitulée *Consequences of neuromuscular genetic disorders: determinants of disabilities, social participation and quality of life in myotonic dystrophy* (financement des Instituts de recherche en santé du Canada). Cette étude visait à décrire l'histoire naturelle de la DM1 ainsi qu'à cibler les déterminants majeurs de la participation sociale, du bien-être et de la qualité de vie des personnes aux prises avec cette maladie et de leurs proches. Cette étude visait également à établir des stratégies globales de gestion de cette pathologie et à améliorer les capacités pronostiques des médecins.

Neuf ans plus tard, la même équipe de recherche a obtenu une autre subvention des Instituts de recherche en santé du Canada pour un projet intitulé *Évaluation de la participation motrice, multisystémique et sociale dans la dystrophie myotonique de type 1 : étude longitudinale de 9 ans* pour poursuivre les observations faites dans le projet de 2001 auprès des mêmes patients de façon longitudinale. Lors de la première phase de cette recherche, un portrait très exhaustif des atteintes multisystémiques et sociales de la DM1 avait été dressé avec un échantillon représentatif de 200 participants. Neuf ans plus tard, la deuxième phase de l'étude devant s'étaler de 2010 – 2013 visait à réévaluer les multiples variables relatives aux atteintes multisystémiques et sociales rencontrées dans la DM1 évaluées en 2001, et ce, au sein du même échantillon en vue de décrire l'évolution naturelle de la maladie. Toutefois, lors de la première phase de cette recherche, une variable essentielle, soit l'alimentation des personnes souffrant de DM1 n'avait pas été évaluée, faute d'expert en nutrition affilié au GRIMN. Détentrice d'un baccalauréat en nutrition et membre de l'Ordre professionnel des diététistes du Québec, je me suis jointe à l'équipe du GRIMN pour la deuxième phase du projet. Mon projet de maîtrise représente donc le volet nutritionnel de cette étude longitudinale.

C'est suite à la réalisation de plusieurs travaux que j'ai pu rédiger le présent mémoire. La saisie et l'analyse nutritionnelle de l'entièreté des données des journaux alimentaires complétés par les participants ont été les premières tâches que j'ai réalisées. J'ai également recueilli les données anthropométriques des participants ainsi qu'un portrait détaillé de leurs atteintes et de leur profil psychosocial auprès des autres membres de l'équipe de recherche. Par la suite, en collaboration avec ma directrice de maîtrise, j'ai procédé aux analyses statistiques de mes données puis j'ai rédigé la première version d'un article scientifique concernant les apports nutritionnels des personnes atteintes par la DM1, article dont je suis l'auteure principale. Cet article sera soumis sous peu à une revue scientifique pour fins de publication. Le journal *Neuromuscular Disorders* est

envisagé en ce sens, mais la revue à laquelle cet article sera soumis n'est pas encore officiellement déterminée.

Voici la présentation et la contribution de chaque coauteur de l'article scientifique.

D^{re} Patricia Blackburn, directrice de maîtrise et directrice et professeure du programme de maîtrise en médecine expérimentale à l'UQAC. Elle a fait la révision de l'article scientifique et a guidé l'ensemble des travaux reliés à l'étude ainsi que les analyses statistiques.

D^{re} Maud-Christine Chouinard, codirectrice de maîtrise et professeure au département des sciences de la santé de l'UQAC. Elle a révisé l'article scientifique, a participé à la gestion du projet de recherche et a rédigé les demandes de subvention du projet à la Fondation de l'Université du Québec à Chicoutimi (FUQAC).

D^{re} Cynthia Gagnon, professeure à l'École de réadaptation de l'Université de Sherbrooke et directrice du GRIMN. Elle a codirigé l'étude *Évaluation de la participation motrice, multisystémique et sociale dans la dystrophie myotonique de type 1 : étude longitudinale de 9 ans*, étude dans laquelle s'insère le présent projet de recherche. La D^{re} Gagnon a également partagé plusieurs variables de la banque de données du GRIMN pour fins d'analyses dans le cadre de la présente étude, a partagé son expertise de la DM1 pour le bénéfice de l'étude et a révisé l'article scientifique.

D^r Jean Mathieu, professeur agrégé à l'École de réadaptation de l'Université de Sherbrooke et neurologue à la Clinique des maladies neuromusculaires (CMNM) de Jonquière. En collaboration avec la D^{re} Gagnon, il a orchestré le projet d'étude longitudinal sur la DM1 dont origine le présent projet de recherche et il a révisé l'article scientifique en y apportant son expertise auprès des patients avec la DM1.

CHAPITRE 1 – INTRODUCTION

La nutrition constitue un aspect critique de la gestion des maladies neuromusculaires qui sont également des maladies chroniques [1]. La littérature scientifique rapporte que des interventions nutritionnelles appropriées peuvent ralentir la progression naturelle de ces maladies et améliorer la qualité de vie des personnes qui en sont atteintes [1]. Par opposition, dans le cas de certaines pathologies neuromusculaires, telle que la sclérose latérale amyotrophique (SLA), il a été démontré que la malnutrition affectait négativement le pronostic [2].

Les intervenants de la CMNM du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSS) du Saguenay–Lac-Saint-Jean ont constaté à maintes reprises que les habitudes alimentaires des personnes atteintes de DM1 ne semblaient pas correspondre aux recommandations pour une saine alimentation [3]. En effet, tout comme observé au sein de la population canadienne en général, les patients suivis à cette clinique rapportaient souvent consommer une faible quantité de fruits et de légumes, avoir fréquemment recours aux aliments préparés commercialement et avoir une consommation importante de boissons gazeuses et d'aliments peu nutritifs [4-6]. Outre ces habitudes alimentaires similaires à celles de la population canadienne générale, les patients avec DM1 de cette clinique rapportaient de plus faire une seule épicerie par mois et ne consommer qu'un seul repas par jour. Ceci laissait croire que plusieurs individus aux prises avec la DM1 pouvaient avoir une alimentation inadéquate sans que l'on ait de données scientifiques probantes pour appuyer cette hypothèse.

De plus, bien qu'il soit établi que la nutrition joue un rôle important dans le cadre des maladies neuromusculaires, la littérature scientifique concernant la nutrition et la DM1 se veut extrêmement limitée [1]. En effet, l'étude de Motlagh et al. [7] est la seule à avoir été publiée sur le sujet. Suite à ces constats, l'équipe du GRIMN a convenu de la pertinence d'évaluer les habitudes alimentaires des personnes atteintes de DM1 afin d'avoir un portrait encore plus complet de la situation et éventuellement, de pouvoir s'intéresser au lien entre la nutrition et l'évolution ou la prise en charge de la DM1.

Ce mémoire est réparti sur six chapitres, incluant la présente introduction. Les deuxième et troisième chapitres présentent une brève revue de la littérature relative à la DM1 ainsi qu'à la nutrition et aux maladies neuromusculaires, respectivement. Le quatrième chapitre fait état des hypothèses et des objectifs de la présente étude. Le cinquième chapitre est constitué de l'article scientifique. Le sixième chapitre correspond à la conclusion.

CHAPITRE 2 – LA DYSTROPHIE MYOTONIQUE DE TYPE 1

La DM1 est une maladie neuromusculaire héréditaire [8]. Les atteintes de cette pathologie sont multisystémiques [9]. Le présent chapitre offre une description détaillée de cette maladie. À tour de rôle, y seront présentés l'épidémiologie, les aspects génétiques, le fondement moléculaire, l'histoire naturelle, les atteintes multisystémiques ainsi que les aspects psychosociaux propres à la DM1.

2.1 – Épidémiologie

La DM1 est la maladie neuromusculaire la plus fréquente à l'âge adulte [10]. Sa prévalence dans le monde varie entre 2,1 et 14,3 individus atteints sur 100 000 personnes [11]. Cependant, la prévalence de la DM1 est beaucoup plus élevée dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean (SLSJ) au Québec [10]. En effet, en 2010, 158 individus sur 100 000 habitants souffraient de DM1 au SLSJ [12]. Cette forte prévalence résulte d'un effet fondateur [10]. Il y a création d'un effet fondateur lorsqu'un groupe restreint d'individus d'une population déjà existante (population mère) migre pour former une nouvelle population [13]. Dans la plupart des cas, le groupe de migrants ne possède qu'une variété génétique limitée de sa population mère [13]. Il en résulte une nouvelle population au bagage génétique moins diversifié [13]. La Figure 1 schématise l'effet fondateur.

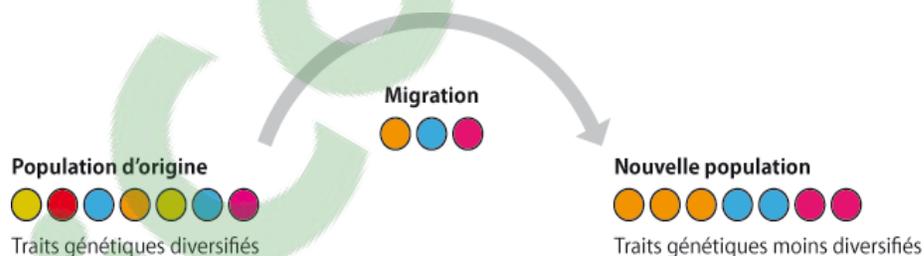


Figure 1 - Effet fondateur [13]

En raison de l'isolement de la région du SLSJ et d'un taux de natalité élevé, l'effet fondateur y a été amplifié [13]. C'est pourquoi certaines maladies héréditaires, telles que la DM1 sont plus fréquentes au sein de cette région [13].

Entre 1985 et 2000, un vieillissement significatif de la population aux prises avec la DM1 au SLSJ a été constaté [12]. En effet, l'âge médian des personnes atteintes de cette maladie est passé de 34,5 ans à 49,0 ans [12]. Au cours de cette même période, la proportion des personnes atteintes du phénotype adulte de la DM1 a chuté significativement, passant de 78 % à 58 %, alors que la proportion des gens souffrant du phénotype léger de la DM1 a augmenté, passant de 6 % à 26 % [12]. Les différents phénotypes de la DM1 sont détaillés au tableau 1 de la page suivante.

Le vieillissement de la population aux prises avec la DM1 et le changement dans la répartition des phénotypes de la maladie s'expliquent par une variété de facteurs [12]. Parmi ceux-ci, on compte une diminution globale des naissances au Québec et au SLSJ au cours des dernières décennies, une réduction des naissances à risque en raison des consultations génétiques et des diagnostics prénataux ainsi qu'une augmentation du nombre de patients diagnostiqués avec le phénotype léger de la DM1 à un âge plus avancé [12]. De tels diagnostics tardifs sont réalisés à l'aide des tests génétiques prédictifs et d'analyses moléculaires [12].

Tableau 1. Phénotypes de la DM1 [14-16]

Phénotype	Génotype (nombre de répétitions CTG)	Présentation clinique	Âge d'apparition des symptômes	Espérance de vie moyenne
Prémutation	• 35 à 49	• Aucune	Non applicable	Espérance de vie normale
Léger	• 50 à environ 150	• Cataractes • Faible myotonie	Entre 20 et 70 ans	Entre 60 ans et l'espérance de vie normale
Adulte	• Environ 100 à 1000	• Faiblesse • Myotonie • Cataractes • Perte capillaire • Arythmie cardiaque • Autres symptômes	Entre 10 et 30 ans	De 48 à 55 ans
Infantile	• Environ 1000 à 1500	• Faiblesse des muscles faciaux et du cou sans la présence des traits dysmorphiques typiques observés dans la forme congénitale • Faiblesse des muscles distaux • Handicap mental • Myotonie • Douleurs abdominales récurrentes (rares) • Troubles audiolologiques (rares) • Troubles cardiaques (plus souvent manifestés dans la 2 ^{ème} décennie de vie) • Symptômes du phénotype adulte (manifestés plus tard au cours de la vie)	Entre la naissance et 10 ans	45 ans

Congénital	Plus de 1500 environ	<u>Caractéristiques prénatales et post-natales</u>	Entre la naissance et 10 ans	45 ans
		<ul style="list-style-type: none"> • Mouvements fœtaux réduits • Hydrops fœtal • Hydramnios • Hypotonie • Détresse et déficits respiratoires • Faiblesse faciale bilatérale • Difficultés à se nourrir, à sucer et à mastiquer • Pieds bots et autres contractures 		
		<u>Symptômes se manifestant durant l'enfance</u>		
		<ul style="list-style-type: none"> • Traits dysmorphiques typiques de la DM1 en raison de la faiblesse faciale • Handicap mental • Myotonie • Retard de développement du langage • Retard du développement moteur • Atteintes psychologiques • Problèmes cardiovasculaires (rares) 		

2.2 - Génétique

La DM1 est une maladie neuromusculaire d'origine génétique [8]. Elle présente un caractère autosomique dominant [8]. La Figure 2 illustre le mode de transmission d'une maladie autosomique dominante.

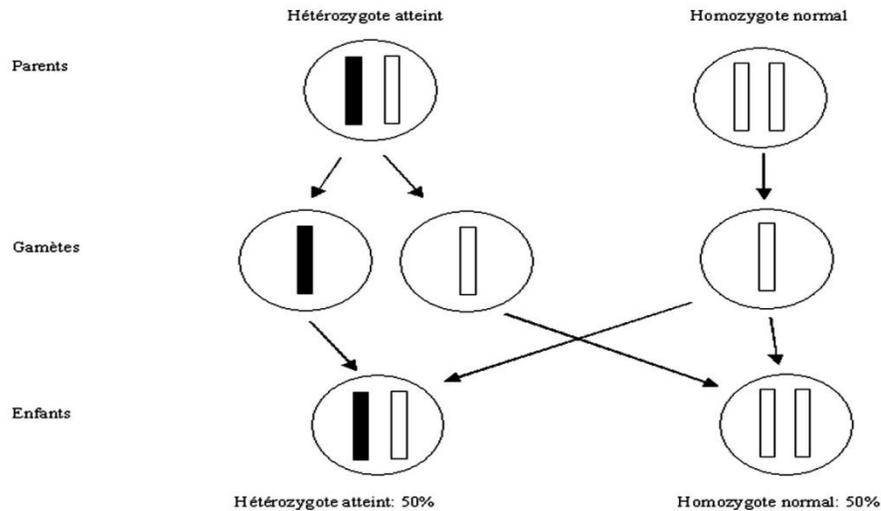


Figure 2 - Transmission d'une maladie autosomique dominante [17]

Une maladie autosomique correspond à une maladie génétique pour laquelle le gène qui en est responsable se retrouve sur un autosome, par opposition à un allosome qui est un chromosome sexuel. Cela signifie donc que la DM1 apparaîtra autant chez l'homme que chez la femme puisqu'elle n'est pas liée au sexe. Le caractère dominant, quant à lui, est causé par le fait que l'allèle mutant responsable de la maladie domine l'allèle dit « sauvage », soit non mutant [17]. Par conséquent, pour exprimer la maladie, la personne doit être porteuse d'un seul allèle muté [17]. La maladie peut donc être hétérozygote ou homozygote [17].

La DM1 est causée par la répétition d'un trinucéotide (cytosine-thymine-guanine) n (CTG) n instable à l'extrémité 3' du gène *dystrophia myotonica protein kinase* (DMPK), sur le chromosome 19q13.3 [8]. Il existe, en règle générale, une forte corrélation entre la longueur de la répétition (CTG) n et l'âge d'apparition des symptômes de la DM1 [18]. Cependant, lorsque le nombre de répétitions (CTG) n excède 400, la corrélation existant entre le nombre de répétitions de ce trinucéotide mutant et la sévérité des symptômes de la maladie est faible [15]. En effet, lorsque le nombre de répétitions (CTG) n est plus grand que 400, des facteurs autres que l'élongation de ce trinucéotide déterminent le phénotype de la DM1 dont sera atteint un individu [18]. Le Tableau 1 présenté aux pages 5 et 6 décrit sommairement les différents phénotypes et génotypes (nombre de répétitions CTG) de la DM1.

De nature instable, la séquence (CTG)_n de la DM1 croît, au fil du temps, dans les différents tissus des individus atteints, augmentant ainsi progressivement la gravité de la maladie [15]. Chez certains individus aux prises avec la DM1, cette élongation peut atteindre jusqu'à 50 à 80 répétitions par année [15]. Outre cette instabilité somatique, la séquence (CTG)_n s'allonge également par transmission intergénérationnelle [15]. Effectivement, en une seule génération, la longueur du trinuéclotide (CTG)_n mutant peut s'élever de plusieurs milliers de copies, et ce, la plupart du temps, par transmission maternelle [15]. La DM1 peut être héritée de la mère comme du père [15]. Toutefois, le phénotype congénital est, quant à lui, quasi exclusivement hérité de la mère [19]. Les raisons pour lesquelles le phénotype congénital de la DM1 est majoritairement transmis par la mère restent encore à élucider [19]. Toutefois, il est à noter qu'il existe des cas exceptionnels où la forme congénitale de la DM1 est transmise par le père [19].

2.3 – Fondements moléculaires de la DM1

La transcription de la séquence d'acide désoxyribonucléique (ADN) mutante (CTG)_n en une séquence d'acide ribonucléique messenger (ARNm) (cytosine-uridine-guanine)_n [(CUG)_n] semble nécessaire et suffisante pour causer la DM1. En effet, les transcrits (CUG)_n mutants forment un agrégat dans les régions non traduites de deux différents locus, ce qui séquestre les protéines liantes de l'acide ribonucléique (ARN) [15]. La présence d'une mutation dominante altérée de l'ARNm est présentement le modèle retenu par la communauté scientifique pour expliquer comment la formation de tels agrégats puisse conduire à la DM1 [15]. Cette mutation présenterait un mécanisme pathologique à deux volets.

En premier lieu, il a été trouvé que la protéine *muscleblind-like* (MBNL) se co-localise dans le loci de l'ARN mutant. Ceci conduit à la perte de sa fonction régulatrice de l'épissage alternatif et affecte les cellules cibles en amont [15]. L'épissage alternatif correspond à un processus post-transcriptionnel ayant lieu avant la transcription de l'ARNm [20]. Lors de ce processus, les exons sont soit conservés dans l'ARNm, soit ciblés en vue de leur élimination suivant diverses combinaisons qui mèneront à la création d'un réseau varié d'ARNm à partir d'un seul pré-acide ribonucléique messenger (pré-ARNm) [20]. En second lieu, une augmentation de la protéine *cytosine, uridine, guanine-binding protein* (CUG-BP), une autre protéine impliquée dans l'épissage alternatif, a été constatée dans les tissus affectés par la DM1 [21]. Il est estimé que cette augmentation est causée par la phosphorylation de la protéine kinase C (PKC), ce qui résulte en la stabilisation de la CUG-BP [21].

Les mécanismes de l'épissage alternatif de la MBNL et de la CUG-BP semblent être antagonistes. De ce fait, la perte de fonction du MBNL pourrait agir de concert avec l'augmentation de la CUG-BP [22]. Ces deux

mécanismes pathologiques combinés génèreraient un épissage aberrant [22]. Ceci conduirait à la production de protéines non fonctionnelles et/ou à l'occurrence de changements fonctionnels dans des protéines associées causant, de ce fait, une mauvaise régulation spécifique dans les organes cibles [22].

2.4 – Histoire naturelle de la DM1

Tel que décrit précédemment au Tableau 1, il existe quatre phénotypes de DM1, soit la forme congénitale, la forme infantile, la forme d'apparition à l'âge adulte ainsi que la forme légère ou tardive [15]. La manifestation des différents phénotypes de cette maladie neuromusculaire dépend du nombre de répétitions d'ADN mutant (CTG) n , mais tel que le démontre le Tableau 1, il existe un chevauchement du nombre de ces répétitions entre les différents phénotypes de la DM1 [8, 14]. La présente section de ce chapitre offre une description de l'histoire naturelle de la DM1 pour chacun des quatre phénotypes de la maladie.

In utero et à la naissance, le portrait clinique du phénotype congénital de la DM1 comprend : une réduction des mouvements fœtaux, un hydrops fœtal, de l'hydramnios, une hypotonie, une détresse et/ou des déficits respiratoires, une faiblesse faciale bilatérale, des difficultés à se nourrir, à sucer et à mastiquer ainsi que des pieds bots et d'autres contractures [15]. Plus tard, au cours de l'enfance, se manifestent les symptômes suivants : des traits dysmorphiques typiques de la DM1 en raison de la faiblesse faciale, un handicap mental, de la myotonie, un retard de développement du langage, un retard du développement moteur, des atteintes psychologiques et, rarement, des problèmes cardiovasculaires [15].

En ce qui concerne le phénotype infantile de la DM1, on observe aucun symptôme *in utero* ou à la naissance et les nouveau-nés atteints ne présentent pas de traits dysmorphiques typiques [15]. Le développement moteur des enfants atteints de cette forme de DM1 est normal ou, quelquefois, légèrement retardé [15]. Au cours de l'enfance, apparaissent une faiblesse des muscles faciaux et du cou, une faiblesse des muscles distaux, une myotonie clinique, occasionnellement une douleur abdominale récurrente ainsi qu'un handicap mental (troubles de l'apprentissage et du langage) [15]. On assiste également au développement des troubles cardiaques et de myotonie visibles par électromyographie (EMG) [15]. Il est à noter que ces deux symptômes se manifestent le plus souvent au cours de la deuxième décennie de vie [15]. Finalement, à l'âge adulte, plusieurs symptômes propres au phénotype adulte de la DM1 se développent [15].

Echene et al.[16] ont réalisé une étude rétrospective auprès de 32 patients atteints de DM1, soit des individus souffrant des formes congénitale ($n=17$) et infantile ($n=15$) de la maladie. Ces patients étaient suivis sur une période de 7 à 28 ans (médiane : 17 ans) [16]. Les résultats de cette étude ont permis de démontrer

que les phénotypes congénital et infantile ne sont pas exclusivement distincts l'un de l'autre, qu'il existe un continuum extrêmement variable dans la présentation clinique des formes plus ou moins sévères du phénotype congénital et du phénotype infantile de la maladie et que ce continuum n'est pas associé à une corrélation entre le génotype et le phénotype [16]. En effet, les travaux d'Echene et al. [16] ont révélé que tous les patients ayant un nombre élevé de répétitions du trinucéotide (CTG)_n ne développent pas nécessairement le phénotype congénital de la maladie. En effet, treize participants de leur étude avaient plus de 1500 répétitions du trinucéotide mutant et, parmi ces treize participants, sept présentaient un phénotype congénital peu sévère et trois présentaient le phénotype infantile de la DM1 [16]. Il est donc nécessaire de souligner que les descriptions des phénotypes congénital et infantile de la DM1 détaillées dans les deux paragraphes précédents et au Tableau 1 représentent des généralités, mais que ces deux phénotypes ne sont pas clairement distincts [16].

Dans le phénotype de DM1 d'apparition à l'âge adulte, les premiers symptômes observés sont une faiblesse bifaciale, une légère ptose bilatérale, une faiblesse de la flexion du cou suivies d'une faiblesse des muscles du sternocléidomastoïdiens et temporaux [15]. On remarque aussi une faiblesse importante des muscles distaux des fléchisseurs des doigts [15]. Plus tard, avec l'évolution de la maladie, une faiblesse axiale et proximale peut se développer [15]. Tard au cours de la vie, une insuffisance respiratoire peut se manifester en raison de l'affaiblissement du diaphragme [15]. Le phénotype adulte de la DM1 peut également inclure comme manifestations les symptômes suivants : la myotonie, une élévation de la créatine kinase sérique, des troubles de la circulation et une arythmie cardiaque pouvant conduire à la mort soudaine [15]. On peut aussi retrouver une atteinte cognitive, un retard mental, des dysfonctions psychologiques caractéristiques, des traits de personnalité particuliers, des changements neuropsychologiques ainsi qu'un sommeil diurne excessif [15]. Des troubles oculaires, le plus souvent des cataractes capsulaires postérieures et, plus rarement, une détérioration de la rétine pigmentaire, des troubles du conduit gastro-intestinal ainsi que des anomalies du système endocrinien peuvent également être présents [15].

En ce qui a trait au phénotype léger de la DM1, on retrouve en général les mêmes symptômes que dans la forme adulte [15]. Cependant, seulement quelques uns de ces symptômes se manifestent [15]. De plus, ils apparaissent plus tard au cours de la vie, soit entre 20 et 70 ans [15].

Pour les quatre phénotypes de la DM1, l'aggravation des symptômes est associée à l'expansion de la répétition (CTG)_n [22]. La perte et la faiblesse musculaire commencent toujours au niveau distal et progressent ensuite au niveau proximal, conduisant à une invalidité de plus en plus sévère en fonction de la progression de la maladie [22].

L'espérance de vie des personnes atteintes de la DM1 est réduite de manière importante, et ce, particulièrement chez les individus atteints des formes infantiles, congénitales et adultes de la maladie [11]. Les personnes présentant une atteinte musculaire proximale sont également plus à risque de mortalité [11]. Une étude longitudinale réalisée auprès d'une cohorte de 367 patients atteints de DM1 a révélé que, sur une période de 10 ans, 75 participants (20 %) étaient décédés [11]. La mortalité élevée observée auprès de la population aux prises avec la DM1 résulte des atteintes respiratoires, des atteintes cardiovasculaires, de néoplasmes et de morts soudaines résultant probablement d'arythmies cardiaques [11]

2.5 – Atteintes multisystémiques de la DM1

La DM1 est une maladie neuromusculaire qui affecte de multiples systèmes. La présente section détaille les principales atteintes de cette maladie [9]. À tour de rôle, y seront explorés l'affaiblissement et la perte musculaire, les troubles neuropsychologiques, les atteintes du système endocrinien, les troubles gastro-intestinaux, les atteintes cardiaques, les atteintes oculaires, les troubles respiratoires, la myotonie et les atteintes du système immunitaire.

2.5.1 - Affaiblissement et perte musculaire

La forme classique de DM1 (phénotype d'apparition à l'âge adulte) a, pour principale caractéristique, l'atteinte musculaire [15]. Cette atteinte se caractérise par de la détresse musculaire avec myotonie, une perte de masse musculaire progressive et un affaiblissement musculaire progressif [15]. La faiblesse musculaire commence par affecter les muscles distaux et, à mesure que la maladie progresse, elle peut également affecter les muscles proximaux et axiaux [14, 15]. Une atrophie musculaire se produisant préférentiellement dans les fibres musculaires de type 1 ainsi qu'une perte sélective de fibres musculaires de type 2, dépendant probablement des muscles étudiés par biopsie et de la sévérité du stade de la maladie, ont également été rapportées [15, 23].

Loro et al. [24] ont entrepris une recherche visant à étudier la différenciation de myoblastes primaires (cellules musculaires primaires satellites progénitrices sans cytoplasme) humains de personnes atteintes de DM1. Pour ce faire, ils ont tout d'abord créé des cultures cellulaires à partir de biopsies de muscles squelettiques de cinq individus en santé, de six patients atteints de la forme adulte de la DM1 et de deux patients souffrant de la forme congénitale de la DM1, les patients atteints de DM1 se situant à différents degrés d'atteintes de la pathologie [24]. Par la suite, Loro et al. [24] ont testé les cultures à différents moments de leur différenciation afin d'évaluer leur potentiel myogénique et la présence de marqueurs associés à la DM1, soit le nombre de foci et d'altérations de l'épissage. Ils ont également investigué plusieurs voies cataboliques, soit l'expression

des ligases à ubiquitines *atrogen-1* et *MuRF-1* (protéines impliquées dans les mécanismes de catabolisme protéique et d'atrophie musculaire) ainsi que l'apoptose et l'autophagie dans les myotubes (cellules musculaires présentes dans les muscles en développement et issues des myoblastes) bien différenciés [25-28]. Les résultats de leurs travaux ont démontré que les myoblastes primaires des patients atteints de DM1 (forme adulte ou congénitale) ont des capacités de fusion, de différenciation et de maturation normales [24].

Ce n'est donc pas la capacité de se régénérer des cellules musculaires des individus atteints de DM1 qui est en cause dans la perte et l'affaiblissement musculaire de ces personnes [24]. Dans plusieurs maladies neuromusculaires, telles que la DMD, la dystrophie musculaire de Becker, la dystrophie musculaire des ceintures ainsi que dans les dystrophies musculaires congénitales, le développement et le maintien de l'intégrité des fibres musculaires sont affectés par la production de dystrophine [29]. La dystrophine est une protéine liant le cytosquelette de l'actine au dystroglycane, un composé transmembranaire [29]. Une recherche visant à étudier l'intégrité des membranes cellulaires réalisée sur des modèles de souris atteintes de DM1 et de souris de type sauvage a démontré que, bien qu'un épissage anormal de la dystrophine puisse être observé chez les souris avec DM1, l'expression et l'emplacement de la dystrophine demeurent normaux chez ces dernières [30]. Dans leur étude, Gonzalès-Barriga et al. [30], ont vérifié l'expression de la dystrophine par immunohistochimie (utilisation des techniques d'immunofluorescence ou de révélation des antigènes intracellulaires par des anticorps marqués par des enzymes pour détecter des molécule définies à l'intérieur de cellules fixées à des fins d'histologie) dans les muscles des souris avec DM1 ayant fait de l'exercice et l'ont comparé avec l'expression de la dystrophine chez les souris de type sauvage [27]. À l'exception de quelques fibres révertants (fibres mutantes retournées à une forme antérieure), aucune trace de dystrophine n'avait été détectée chez les souris avec DM1 lors de l'étude de Gonzalès-Barriga et al. [30, 31]. Cette étude impliquerait donc que les membranes cellulaires des individus aux prises avec la DM1 sont intactes et que ce n'est pas une atteinte des membranes qui expliqueraient la perte et l'affaiblissement musculaire propres à cette maladie [24, 30]. *In vivo*, la rétention du transcrit *dystrophia myotonica protein kinase* en expansion dans le loci ribonucléaire est associée à la mauvaise régulation de l'épissage alternatif [21]. Cette régulation altérée de l'épissage alternatif ne conduit pas à la production d'une protéine mutante, mais mène plutôt à l'expression de produits d'épissages inappropriés pour un tissu donné [21]. Chez les personnes atteintes de DM1, ces débalancements de l'épissage se produisent dans les cellules musculaires différenciées et dans les cellules musculaires non différenciées [21].

L'étude de Loro et al. [24] mentionnée précédemment a également permis de constater que, dans la DM1, plus l'expansion de la séquence mutante (CTG)_n est grande, plus les cellules musculaires se livrent à l'autophagie. D'ailleurs, au cours de leur recherche, Loro et al. ont observé une réduction statistique de 30 %

($P < 0.01$) de la largeur des myotubes des personnes atteintes de DM1 et présentant donc une expansion (CTG)_n par rapport aux myotubes du groupe témoin après 12 à 15 jours de différenciation. De plus, une réduction statistique de 16 % du nombre de myotubes des individus souffrant de DM1 par rapport à ceux du groupe témoin a été observée au cours de cette recherche. L'autophagie observée dans la DN1 est déclenchée dans le but d'éliminer les protéines et organites toxiques, afin de maintenir la viabilité cellulaire [24]. Toutefois, même si l'autophagie peut agir en tant que système de survie, elle peut également réduire la masse musculaire en raison de son activité protéolytique [24]. L'apoptose qui correspond à une mort cellulaire programmée est également observée dans la DM1 [24]. La combinaison de l'autophagie et de l'apoptose représenterait donc l'élément clé dans la pathogénèse musculaire progressive de la DM1 [24]. Le stress oxydatif et la mauvaise régulation de l'équilibre calcique seraient sans doute également impliqués [21].

2.5.2 - Troubles neuropsychologiques

Les personnes aux prises avec la DM1 peuvent souffrir à divers degrés de symptômes neuropsychologiques, soit un retard mental, une dysfonction des fonctions exécutives, des troubles de la personnalité évitante, de la fatigue et un sommeil diurne excessif [23, 32]. La pathogénèse des atteintes du système nerveux central chez ces patients n'est pas, à ce jour, tout à fait claire [33]. Or, il est à noter que la dégénérescence neurofibrillaire, avec accumulation intra neuronale de protéines tau et avec des microtubules anormalement modifiés, a été démontrée dans le cerveau de ces personnes [33]. L'expression aberrante de la protéine tau, en raison d'un dérèglement de l'épissage alternatif, a été prouvée dans la DM1, permettant une variété de maladies neurodégénératives nommées tautopathies [33]. De plus, des lésions de la matière blanche localisées dans les lobes temporaux antérieurs sont une caractéristique typique de la DM1 [33]. La déconnection des régions corticales, par des changements dans la matière blanche qui les lie est un mécanisme potentiel pour les dysfonctions cognitives dans des maladies neurologiques variées [33]. Cette déconnection pourrait être responsable des symptômes affectant le système nerveux central dans la DM1 [33]. L'atteinte de la matière blanche dans la DM1 serait progressive dans le temps [33].

Le sommeil diurne excessif apparaît comme une des plaintes les plus fréquentes de la part des personnes souffrant de DM1 en ce qui concerne les atteintes non musculaires de cette maladie [32]. Le sommeil diurne, dans les cas de DM1, se caractérise par une somnolence persistante et un grand besoin de dormir [32]. Cette somnolence se produit dans des situations monotones ou lorsque l'attention n'est pas soutenue et est aggravée par le repos [32]. Cette somnolence est améliorée par le sommeil [32]. Outre le sommeil diurne excessif, tel que mentionné précédemment, les personnes avec DM1 peuvent souffrir de fatigue [23]. Contrairement au sommeil diurne, cette fatigue ne conduit pas à un endormissement rapide dans le cadre de

siestes au cours de la journée [32]. Les symptômes de cette fatigue comprennent une altération de la concentration et de la mémoire, un manque de motivation et une impression de faible énergie, tous partiellement améliorés par le repos [32]. La réalisation de tâches physiques ou mentales peut générer de la fatigue [23]. En effet, il existe deux types distincts de fatigue dans la DM1, soit la fatigue périphérique due à l'atrophie des fibres musculaires et la fatigue centrale induite par l'atrophie du cortex ainsi que par des lésions de la matière blanche [23]. C'est ce dernier type de fatigue qui constitue une des atteintes neuropsychologiques de la DM1. L'apnée du sommeil et l'hypoventilation alvéolaire pouvant résulter de la faiblesse des muscles oropharyngés et respiratoires ainsi que la fragmentation du sommeil ont, par le passé, été considérés comme des causes potentielles du sommeil diurne excessif et de la fatigue rencontrés chez les individus avec DM1 [23]. Bien que ces facteurs puissent avoir un impact sur le sommeil diurne et la fatigue des personnes avec DM1, l'évidence scientifique tend de plus en plus à démontrer que ce serait le dysfonctionnement de la régulation du sommeil par le système nerveux central qui serait principalement responsable de la somnolence et de la fatigue dans la DM1 [23, 32]. Un plus grand nombre de répétitions du trinuéotide CTG représente un facteur de risque confirmé en ce qui a trait à la sévérité de l'atteinte du système nerveux central [23]. Toutefois, l'importance de la fatigue des personnes avec DM1 n'est pas corrélée à l'affaiblissement et à la perte musculaire [23, 32].

Si on se fie aux résultats des travaux de Winblad et al.[34], la dépression clinique légère à modérée constituerait un des symptômes psychologiques rencontrés chez près du tiers des personnes atteintes de DM1 [34]. L'étude de Winblad et al. [34] avait pour objectifs de décrire et d'évaluer l'occurrence de la dépression chez les patients avec DM1 ainsi que d'explorer les corrélations entre les symptômes cliniques, génétiques et neurocognitifs de la DM1 et la dépression. Les participants de cette étude étaient âgés de 18 à 65 ans et incluaient 31 patients souffrant des phénotypes adulte ou léger de la DM1 ainsi que 47 patients souffrant d'autres maladies neuromusculaires (atrophie musculaire spinale (n=13), dystrophie musculaire des ceintures (n=14) et dystrophie facio-scapulo-humérale (n=20)) en guise de groupe clinique de contraste [34]. Winblad et al. [34] ont évalué les symptômes de la dépression des participants en leur faisant compléter le *Beck Depression Inventory*, soit un questionnaire d'auto-évaluation de la dépression. L'évaluation neuropsychologique de cette étude comprenait des tests des habiletés verbales, de la fluidité verbale, de la construction et de la mémoire visuelle, de la mémoire verbale, de la vitesse, de l'attention et de la fonction exécutive [34]. Le fonctionnement cérébral des participants a été examiné grâce à l'imagerie par résonance magnétique et à la mesure du liquide cébrospinal, soit deux marqueurs de la dégénération neuronale et de l'amyloïdogénèse [34].

Les résultats de l'étude de Winblad et al. [34] ont identifié une dépression clinique chez 32 % des participants avec DM1, ce qui est significativement plus élevé qu'auprès des individus du groupe de contraste pour lesquels une dépression clinique a été identifiée chez seulement de 2 à 5 % des participants. Cette étude a également déterminé qu'il ne semble pas y avoir de corrélation entre l'atteinte de la matière blanche observée dans la DM1 et l'état dépressif [34]. D'ailleurs les résultats de l'étude de Winblad et al. [34] indiquent une corrélation négative significative entre la durée de la maladie et les résultats obtenus au *Beck Depression Inventory* ($r_s = -0.426$, $P < 0.02$). La dépression chez les personnes avec DM1 s'avère donc plus marquée en début de maladie alors que l'atteinte de la matière blanche s'aggrave avec le temps [34]. Il est également intéressant de souligner que, selon les travaux de Winblad et al. [34], les individus avec DM1 présentant le plus de dommages au cerveau seraient moins susceptibles de souffrir de la dépression. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les personnes ayant subi une atteinte cérébrale plus grave se rendent moins compte de leur maladie et de ses impacts [34]. En effet, la dépression en début de maladie et lors de l'annonce du diagnostic pourrait être réactionnelle à la prise de conscience de la DM1 et de ses impacts sur la vie de l'individu [34]. Dans un même ordre d'idée, les résultats de cette même étude ont également révélé une corrélation positive entre le nombre d'années d'éducation et les résultats au *Beck Depression Inventory* ($r_s = 0.44$, $P < 0.02$), révélant une prévalence de la dépression plus élevée chez les gens atteints de DM1 ayant un plus haut niveau d'éducation [34]. Cette plus haute prévalence de la dépression chez les personnes avec DM1 plus éduquées pourrait s'expliquer par l'écart que vivent ces personnes entre leur vie souhaitée et leur vie réelle en raison de la pathologie [34]. Un fait important à souligner concernant la dépression et la DM1 est qu'il existe un chevauchement important entre les symptômes de la dépression et ceux propres à la DM1 [34]. Effectivement, l'apathie, l'initiative réduite et la fatigue sont des manifestations propres à la DM1 pouvant également se rencontrer dans la dépression et qui peuvent faussement conduire à un diagnostic de dépression chez les personnes atteintes de DM1 [34]. Inversement, la dépression pourrait représenter un facteur contribuant à la fatigue des personnes souffrant de DM1 [23, 32].

2.5.3 - Atteintes du système endocrinien

Dans les cas de DM1, le système endocrinien peut être affecté de différentes manières. Ici, sont décrites les atteintes endocriniennes suivantes : la fonction pituitaire, la résistance à l'insuline et le diabète, les problèmes de reproduction féminine et de reproduction masculine.

La glande pituitaire, soit une glande régulant plusieurs autres glandes du corps, peut être affectée chez les personnes atteintes de DM1 [35, 36]. En effet, il a été observé par neuroimagerie que la taille de la glande pituitaire est inférieure chez les patients avec DM1 que chez des individus issus d'un groupe contrôle [37]. De

plus, des niveaux anormaux de l'hormone gonadotrophine, de l'hormone lutéinisante et de l'hormone folliculo-stimulante ont tous été observés au sein des individus avec DM1 [35, 38]. Ces niveaux anormaux révèlent que certaines personnes avec DM1 souffrent d'une dysfonction de leur glande pituitaire étant donné que c'est la glande pituitaire qui est responsable de la sécrétion des hormones préalablement citées [36]. La régularisation des fonctions des gonades fait partie des implications de la glande pituitaire [36, 39]. L'hypogonadisme et l'aménorrhée hypothalamique ont été observés chez certaines personnes atteintes de DM1, révélant une fois de plus l'atteinte de la fonction pituitaire pouvant se manifester dans le cadre de la DM1 [35, 40].

C'est depuis 1950 que le diabète de type 2 a été associé à la DM1 [40]. Présentement, le consensus est qu'il n'existe qu'une légère augmentation des cas de diabète de type 2 dans la DM1 [40]. C'est plutôt l'intolérance au glucose qui est fréquente chez cette clientèle [40]. Il est intéressant de souligner que l'importance de la perte de masse musculaire a été associée à une réponse anormale au glucose chez les patients atteints de DM1 [41]. En ce qui a trait à l'hyperinsulinémie, suite à une prise de glucose, celle-ci est rencontrée chez presque tous les individus atteints de la DM1 [40] et il est intéressant de souligner que l'hyperglycémie postprandiale est l'une des premières manifestations dans le développement du diabète de type 2 [40, 42]. Il a été proposé que la résistance à l'insuline observée dans cette maladie neuromusculaire pouvait être causée par le trinuéclotide (CTG)_n en expansion [43]. En effet, ce dernier n'affecterait pas seulement le DMPK, mais aussi d'autres ARNs, dont l'ARN des récepteurs à l'insuline, causant ainsi une résistance à l'insuline secondaire [43]. D'ailleurs, il a été rapporté par deux études différentes que les récepteurs de l'ARNm de l'insuline présentent un épissage anormal dans les cas de DM1 [40]. Ceci est dû à une expression altérée de la CUG-BP [40]. Afin de prévenir l'apparition du diabète de type 2 chez le plus de personnes atteintes de DM1 possible, des mesures de prévention, telles que l'adaptation de la diète, la pratique d'activité physique régulière ou même la prise d'antidiabétiques oraux chez les individus affichant une hyperglycémie postprandiale seraient indiquées [42].

Chez les femmes atteintes de DM1, les taux d'avortements spontanés et de morts néonatales sont plus élevés qu'au sein de la population générale [44]. Les éléments suspectés être en cause dans ces troubles reproductifs féminins sont une activité musculaire utérine anormale lors du travail ainsi que des niveaux anormaux des hormones sexuelles, bien qu'il n'existe, à ce jour, aucune évidence pour supporter ces deux hypothèses [44]. Il est important de préciser qu'il n'existe pas de corrélation entre la taille de l'expansion du trinuéclotide (CTG)_n et le taux de naissances cumulatives chez les femmes avec DM1 [45]. Il n'existe pas non plus de lien entre la taille de la répétition (CTG)_n et l'efficacité des traitements d'injection de sperme intra-

cytoplasmique et du diagnostic génétique de pré-implantation entrepris par la population féminine souffrant de DM1 [45].

L'infertilité est aussi un problème qui peut être rencontré chez les hommes souffrant de DM1 [46]. Trois facteurs sont en cause dans cette incapacité à procréer, soit une atrophie testiculaire progressive (présente chez 80 % des hommes atteints de DM1), une oligospermie et une azoospermie (rencontrées toutes les deux chez 73 % des hommes souffrant de DM1) [46]. Il a d'ailleurs été proposé que des allèles phallus larges (CTG)_n sur le gène DMPK pourraient être associés avec l'azoospermie idiopathique [46]. L'aspect génétique serait donc directement en cause dans l'infertilité masculine présente dans la DM1 [46].

2.5.4 - Troubles gastro-intestinaux

Des douleurs abdominales s'apparentant à des coliques, de la constipation, de la diarrhée, des pseudo-obstructions, une difficulté à mastiquer et des troubles de la déglutition (exemple : dysphagie) sont tous des troubles gastro-intestinaux qui peuvent être présents chez les individus souffrant de DM1 [47]. Tous ces symptômes semblent liés à l'atteinte des muscles lisses [47].

Il n'a pas encore été déterminé si c'est l'affaiblissement musculaire ou plutôt la myotonie qui est la cause de la dysphagie chez les personnes souffrant de DM1 [48]. L'échec de la relaxation musculaire, en raison de la fibrose ou de l'atteinte du muscle cricopharyngé, pourrait être en cause dans la dysphagie secondaire à la DM1 [48].

Tel qu'expliqué précédemment, une réponse glycémique pathologique suit l'apport oral chez certains patients souffrant de DM1 [49]. On observe notamment une élévation du glucose sanguin à jeun, un pic glycémique élevé et une légère réduction des niveaux de glucose sanguin suite à la prise alimentaire [49]. Cette réponse pathologique est le plus probablement causée par des troubles de la motilité intestinale et non pas par une malabsorption [49]. La malabsorption semble être rare dans les cas de DM1 [49].

2.5.5 - Atteintes cardiaques

Les atteintes cardiaques sont communes chez les individus souffrant de DM1 [50]. Malgré que la plupart des patients avec DM1 soient asymptomatiques, des altérations dans leur physiologie cardiaque sont souvent observées à l'électrocardiogramme [50].

Parmi les problèmes cardiaques rencontrés dans la DM1, les troubles de la conduction représentent le type d'atteinte le plus commun [50, 51]. Une activation retardée à travers le système de Purkinje fait, en réalité,

partie des troubles cardiaques les plus souvent rencontrés chez les personnes atteintes de DM1 [51]. L'âge du patient, le nombre de répétitions (CTG)_n, la présence de tachyarythmie atriale et la fraction d'éjection ventriculaire gauche semblent utiles pour prédire le rythme de progression des troubles de la conduction dans la DM1 [52].

Outre les troubles de la conduction, des anomalies intra ventriculaires et atrio-ventriculaires, telles que des troubles de la fonction systolique et de la fonction diastolique, une fibrillation atriale et des arythmies ventriculaires peuvent également se manifester chez les personnes aux prises avec la DM1 [50].

La structure du myocarde des personnes souffrant de cette maladie neuromusculaire peut, elle aussi, être affectée [51]. À titre d'exemples, parmi ces atteintes peuvent figurer une fibrose interstitielle péri vasculaire, une infiltration adipeuse, une hypertrophie des myocardiocytes ou une myocardite focale [51]. Toutefois, la dysfonction du myocarde cliniquement déclarée est peu fréquente chez les personnes aux prises avec la DM1 [51]. Ce sont plus souvent des dysfonctions légères subcliniques du myocarde qui peuvent être détectées chez ces individus [51].

La proportion d'individus atteints de maladies coronariennes, telles que l'artériosclérose et l'athérosclérose, n'est pas plus élevée au sein de la population avec DM1 qu'au sein de la population générale, ces maladies ne représentant pas une particularité de la maladie [53-55]. Bien que rare et ne représentant pas une particularité de la DM1, il arrive que certaines personnes atteintes de cette maladie neuromusculaire présentent une maladie ischémique se manifestant en tant qu'angine chronique stable, en tant qu'angine instable ou en tant qu'infarctissement aigu du myocarde [27, 51, 53-55]

Certaines personnes souffrant de DM1 souffrent également d'hypertension [56]. Une étude réalisée auprès de 66 patients atteints de DM1, soit 33 femmes et 33 hommes (moyenne d'âge : $41,9 \pm 10,5$ ans et durée de la maladie : $19,3 \pm 8,6$ ans) a démontré que 18 % d'entre eux étaient hypertendus [56]. Cependant, les individus atteints de DM1 sont beaucoup plus souvent hypotendus qu'hypertendus [55]. En fait, la littérature révèle que les patients atteints de DM1 présentent une pression artérielle significativement inférieure à celle de groupes témoins [57].

Les patients souffrant de DM1 présentent un risque augmenté d'évènements cardiovasculaires, et ce, même chez les personnes asymptomatiques [58]. Parmi les évènements cardiovasculaires dont peuvent être victimes les personnes atteintes de DM1, on compte l'arrêt cardiaque et même la mort cardiaque soudaine [58]. Les anomalies affichées à l'électrocardiogramme pourraient potentiellement déterminer le risque de tels

évènements [58]. L'implantation d'un pacemaker chez les patients identifiés à haut risque de mort cardiaque soudaine est recommandée afin de réduire leur risque de mortalité [58].

2.5.6 - Atteintes oculaires

L'œil est un organe souvent affecté dans la DM1 [59]. Les anomalies oculaires qu'on peut rencontrer dans cette maladie comprennent : les cataractes, une dégénérescence de la rétine, une basse pression intraoculaire, une énoptalmie, une ptose, des lésions de la cornée, une myotonie extra oculaire, un affaiblissement extra oculaire, un contrôle central anormal des mouvements oculaires ainsi qu'une épiphora [59].

Les cataractes représentent la manifestation oculaire de la DM1 la plus commune [59]. Ce symptôme a été reconnu, pour la première fois, comme trait caractéristique de la DM1 en 1911 [59]. Des effets osmotiques pourraient être en cause dans le développement des cataractes chez les personnes avec DM1 [59]. L'osmose est considérée comme étant d'importance primaire dans l'enflure et l'opacification de la membrane des cellules des lentilles [59]. Cette osmose est causée par un flot altéré d'ions et d'autres solutés à travers les membranes cellulaires des lentilles [59]. Ce flot modifié peut être dû à des troubles métaboliques ou à une inhibition des pompes à ions adénosine triphosphatases (ATPases) [59].

Il n'existe pas de corrélation entre la présence de cataractes et l'atteinte musculaire dans la DM1 [59]. En effet, des patients avec une perte musculaire importante peuvent ne pas avoir de cataractes et certains patients peuvent souffrir de cataractes en ne présentant pas ou peu d'atteintes musculaires [59]. En raison de ce constat, il est possible que le gène DMPK ne soit pas le gène causant les cataractes dans la DM1, mais plutôt d'autres gènes environnants tel que le SIX5 [59]. En effet, la communauté scientifique croit que l'expansion (CTG)_n sur le gène DMPK pourrait non seulement affecter le DMPK, mais aussi d'autres gènes environnants [59]. Notons toutefois que ces explications demeurent des hypothèses et que les fondements moléculaires de l'apparition de cataractes dans la DM1 n'ont pas encore été élucidés [59].

2.5.7 - Troubles respiratoires

Les problèmes respiratoires sont reconnus en tant que trait caractéristique chez les patients souffrant de DM1 pour qui l'atteinte musculaire est avancée [60]. Les personnes aux prises avec la DM1, mais pour qui l'atteinte musculaire est modérée, peuvent toutefois être aussi à risque de troubles respiratoires [60]. Ceci s'explique par le fait que l'affaiblissement des muscles respiratoires ne constitue pas l'unique cause des troubles

respiratoires observés dans la DM1 [60]. Il n'existe pas d'évidence concernant une atteinte directe de la fonction respiratoire secondaire à la DM1 [60]. Cependant, il existe des atteintes respiratoires indirectes ayant un impact important [60]. Trois mécanismes sont estimés être en cause dans ces troubles respiratoires : une aspiration secondaire à une insuffisance des muscles du pharynx et de l'œsophage, l'affaiblissement et la myotonie des muscles respiratoires et, probablement, une anomalie cérébrale touchant le contrôle de la respiration [60]. Des contractions anormales du pharynx et de l'œsophage ainsi qu'une vidange de l'estomac retardée sont les causes d'aspiration dans l'arbre bronchique [60].

L'impact de l'affaiblissement des muscles respiratoires sur la fonction respiratoire va de pair avec l'atteinte musculaire générale [60]. En effet, il existe une corrélation entre l'affaiblissement musculaire général et l'affaiblissement de la fonction respiratoire [60]. Par exemple, les niveaux de dioxyde de carbone (CO₂) dans le sang sont corrélés avec la progression de la maladie musculaire [60]. Le diaphragme est également touché chez certains patients souffrant de DM1 [60]. En effet, chez certains individus, le diaphragme peut présenter des mouvements respiratoires saccadés avec un retour retardé à sa position normale [60]. De plus, l'atteinte du diaphragme inclut un affaiblissement, une atrophie et de la myotonie [60]. De manière générale, les problèmes respiratoires se manifestent plus tardivement au cours de la maladie étant donné que, dans la DM1, l'atteinte musculaire progresse des muscles distaux, vers les muscles proximaux, puis finalement vers les muscles axiaux dont les muscles respiratoires font partie [15, 60].

En ce qui a trait à l'anomalie cérébrale, elle peut générer une hypoventilation alvéolaire ainsi qu'une apnée du sommeil, deux troubles respiratoires présents chez certains individus souffrant de DM1 [60]. L'hypoventilation alvéolaire chez les personnes souffrant de DM1, se manifeste par une hypercapnie et une tension d'oxygène réduite [60]. Cette tension d'oxygène réduite génère une réponse respiratoire réduite au dioxyde de carbone inspiré et une polycythémie secondaire [60].

2.5.8 - Myotonie

La myotonie représente le symptôme principal de la DM1 et elle est observée chez la plupart des adultes atteints de la maladie et chez certains patients pré-symptomatiques [61]. La myotonie correspond à des contractions musculaires prolongées [62]. Les symptômes résultant de la myotonie sont variés et sont notamment dus à une incapacité à relâcher certains muscles suite à leur utilisation [61, 62]. Par exemple, certains patients se sentent incommodés par leur incapacité à relâcher les muscles de leur main suite à une prise d'objets, mais peu de patients se plaignent réellement de leur myotonie [61]. Il est à préciser que les problèmes cliniques graves résultant de la myotonie sont rares dans la DM1 [61]. Une observation clinique

intéressante est que la myotonie est généralement plus marquée chez les patients présentant un affaiblissement et une perte musculaires modérés que chez ceux présentant une atteinte musculaire plus sévère [61].

L'EMG permet d'observer la myotonie dans les cas de DM1 [61]. Dans une étude réalisée par Caruso et Ferrannini [63], des observations par EMG ont été réalisées auprès de 31 participants présentant sans équivoque des signes et symptômes de DM1. Dans cette étude, plusieurs signes de myotonie ont pu être observés chez ces participants [63]. Dans les travaux de Caruso et Ferrannini [63], l'EMG a été réalisée sur trois groupes de muscles différents auprès de tous les participants, soit les biceps brachiaux, les extenseurs digitorum communis et les tibiaux antérieurs. Lorsque les participants effectuaient des efforts musculaires complets, l'EMG permettait d'observer un patron d'interférence de faible amplitude dans la plupart des muscles observés [63]. Au repos, une activité spontanée de courte durée ainsi que des vagues pointues ont pu être observées chez environ 50 % des participants, mais rarement à plus de deux endroits [63]. Dans le cadre de cette étude, des petites manifestations de décharges myotoniques ou pseudomyotoniques (La pseudomyotonie correspond à un délai dans la contraction et la relaxation musculaire ressemblant à la myotonie, mais opérant par un mécanisme différent de la myotonie.) ont également été constatées chez tous les participants, soit de manière spontanée ou de manière mécanique [63, 64]. L'EMG permet donc d'observer la présence de séquences myotoniques suite à une activité volontaire ou à une stimulation par électrode [61]. Lors de ces séquences, l'EMG affiche des moments prolongés pendant lesquels l'amplitude de l'activité électrique augmente pour atteindre un pic et, ensuite, graduellement décliner de manière répétitive [61].

Dans les cas de myotonie progressive non associée à la DM1, des anomalies spécifiques des canaux chlorure et sodique sont impliquées [43]. Cependant, la myotonie de la DM1 a des causes beaucoup moins spécifiques qui restent à éclaircir, malgré l'identification de l'implication du gène DMPK dans ce symptôme [43].

2.5.9 - Atteintes du système immunitaire

Le système immunitaire fait également partie des systèmes étant fréquemment affectés par la DM1 [15, 65]. Les immunoglobulines sont des protéines agissant à titre d'anticorps en liant certains antigènes [66]. De plus, elles régulent des fonctions immunitaires spécifiques [66]. Des niveaux sériques sous la limite normale d'une classe d'immunoglobulines, les immunoglobulines G (IgG), ont été rapportés, dans la littérature, chez les individus souffrant de la DM1 [65]. Dans les travaux de Kaminsky et al. [65], il a été rapporté que plus de 50 % des patients atteints de DM1 présentaient des niveaux plus faibles d'IgG. Toutefois, il a été rapporté que les

niveaux sériques des immunoglobulines A et M (IgA et IgM respectivement) demeuraient dans une étendue normale [65]. Plusieurs facteurs expliquent les faibles niveaux sériques d'IgG chez les individus atteints de DM1 [65]. Suzumar et al. [65] ont trouvé une augmentation du bassin extravasculaire d'IgG et une augmentation de la perméabilité capillaire des IgG intravasculaires vers le compartiment extravasculaire [65]. Ceci pourrait expliquer, en partie, les faibles niveaux sériques d'IgG des individus souffrant de DM1 [65]. Ces faibles taux sériques d'IgG s'expliquent également par l'hypercatabolisme des IgG chez les individus aux prises avec la DM1 [65]. Il n'existe, à ce jour, pas de consensus au sein de la communauté scientifique quant à l'impact de l'expansion du trinucéotide (CTG)_n dans la diminution des niveaux sériques d'IgG [65]. En effet, certaines études rapportent que le taux catabolique des IgG, chez les individus atteints de DM1 est corrélé avec l'expansion de ce trinucéotide alors que d'autres études n'ont pas identifié une telle corrélation [65].

2.6 – Aspects psychosociaux dans la DM1

La DM1 est une maladie progressive et débilante [9]. L'environnement de la population qui en souffre est caractérisé par un faible niveau d'éducation, un faible taux d'emploi et un revenu faible [9]. Non seulement cette maladie neuromusculaire touche de multiples systèmes chez le patient, mais elle affecte également la participation sociale [9]. Les individus atteints de DM1 deviennent fortement dépendant des autres pour la réalisation des tâches quotidiennes, et ce, à mesure que leur maladie s'aggrave [9]. En effet, environ 60 % des individus rapportent avoir des difficultés ou présenter une incapacité à effectuer certaines activités reliées à la gestion de la maison, à la mobilité et au transport, au travail et dans les loisirs [9]. Cette augmentation des incapacités et de la dépendance envers les autres s'accompagne d'une diminution significative de la satisfaction relativement à la qualité de vie [9].

Les changements musculaires ne représentent pas l'unique facteur nuisant à la participation sociale des personnes atteintes de DM1. En effet, ce sont les changements mentaux des gens atteints de DM1 qui nuisent le plus à leur condition sociale [67]. Les changements mentaux constatés dans la DM1 comprennent des déficits neuropsychologiques, soit une diminution de l'attention, une diminution de la vitesse de réalisation des diverses tâches cognitives (mémoire, attention visuelle, recherche et mémoire visuelle, abstraction, flexibilité, séquençage, suivi du fil de changements constants, habileté à exécuter et à modifier un plan d'action et habileté à maintenir le fil de deux pensées à la fois), une diminution des capacités visio-constructives, une diminution des habiletés d'exécution ainsi que des troubles de l'humeur et de la personnalité associés à l'apathie et à l'évitement social [68]. L'habileté à reconnaître les émotions exprimées non verbalement est un élément d'importance majeure dans la cognition sociale [69]. Plusieurs études ont identifié des régions du cerveau qui, lorsqu'elles sont endommagées, génèrent des déficits de l'évaluation des émotions [69]. Chez les

individus ayant un diagnostic de DM1, des anomalies de ces régions cérébrales ont été identifiées [69]. Il est pertinent de mentionner qu'il existe une corrélation entre l'expansion du trinucéotide (CTG)_n, les habiletés visio-constructives et la sociabilité reliée à la personnalité [69]. Les patients avec DM1 présentent peu d'empathie et de coopérativité, ce qui nuit à leur insertion sociale [69]. L'incapacité à reconnaître les émotions négatives pourrait également expliquer cette difficulté sociale [69].

Outre les changements musculaires et mentaux, l'environnement des personnes atteintes de DM1 a un impact sur leur participation sociale (Tableau 2) [9].

Tableau 2. Facteurs individuels et environnementaux favorisant une faible participation sociale [9]

Facteurs individuels	Facteurs environnementaux
<ul style="list-style-type: none"> • Diminution progressive de la force musculaire • Fatigue • Faible niveau d'éducation • Sommeil diurne excessif • Besoin de soutien de la famille et des amis 	<ul style="list-style-type: none"> • Environnement social (faible accès aux technologies, canne orthostatique pour marcher, etc.) • Services gouvernementaux déficients (santé, communautaires, transport adapté)

Un modèle de soins coordonnés et centrés sur la maladie plutôt qu'un modèle centré sur la personne est recommandé pour la DM1 [70]. En effet, en raison de leurs atteintes psychologiques, les personnes aux prises avec cette maladie se soumettent peu aux recommandations par eux-mêmes [70]. Les soins offerts pour les maladies neuromusculaires sont souvent épars, ce qui nuit à cette population pour qui la prise en charge de soi-même peut être ardue [70]. De plus, un modèle de soins centrés sur la maladie permet d'adresser les multiples atteintes de la DM1, autant les atteintes physiques que celles psychosociales telles que la mobilité, l'éducation, la vie communautaire, le travail et les loisirs [70]. Les soins pour la DM1 devraient inclure : 1) des outils et des méthodes pour améliorer les connaissances se rapportant à la maladie des proches aidants ; 2) une perspective de gestion communautaire ; 3) ainsi que des outils et des méthodes pour améliorer l'adhésion au traitement du patient ainsi que la gestion des recommandations en matière de santé et de soins [70]. Quant à l'autogestion de la DM1, elle devrait comprendre : 1) la guidance anticipatoire ; 2) les systèmes de soutien environnementaux et 3) les soins de soi [70]. Parmi les soins de soi, on compte la nutrition, l'activité physique, l'hygiène et la présence aux rencontres avec les thérapeutes [70].

En comparaison avec les autres maladies neuromusculaires, les personnes avec la DM1 exhibent les incapacités fonctionnelles les plus graves et la plus grande dépendance aux autres pour les activités de la vie quotidienne [71]. Elles ont aussi la plus faible participation sociale, la plupart des problèmes psychosociaux et le plus faible niveau de bien-être psychosocial [71]. En raison de la dépendance qu'éprouvent les personnes atteintes de DM1, leurs problèmes n'affectent pas uniquement les individus malades, mais aussi leurs

partenaires [71]. Les partenaires ont une responsabilité augmentée et ressentent le devoir de tout accomplir seuls [71]. Les couples dans lesquels un des conjoints souffre de DM1 ont exprimé ressentir un manque de compréhension dans leurs familles, avec leurs amis, au sein du système de soins de santé et dans la société en général [71]. Prêter attention aux couples et prendre en considération l'impact de la DM1 sur leur vie quotidienne, dans le cadre d'une approche clinique intégrant les aspects médicaux et sociaux de la DM1, est recommandé [71]. Une intervention auprès de ces couples qui supporte le développement d'habiletés d'autogestion des deux partenaires est suggérée afin de diminuer l'incohérence entre les services de santé et les besoins de santé [71]. En effet, chez ces personnes, les soins de santé pour la DM1 sont perçus comme étant fragmentés et mettant l'emphase sur des aspects spécifiques de la maladie au lieu de tenir compte de son impact sur la vie de tous les jours [71].

L'attitude des patients envers leur état influence l'impact de la DM1 sur leur vie [72]. En effet, il a été constaté que les individus démontrant un esprit dit « combattant » préservent mieux leurs capacités fonctionnelles que ceux qui présentaient une mentalité décrite comme « fataliste » [72]. Un « esprit fataliste » s'avère propice à un déclin progressif des capacités dans le temps [72]. La DM1 est associée à une douleur chronique [73]. Cette douleur peut varier en ce qui concerne la durée, la localisation et l'intensité et peut influencer de façon importante les activités quotidiennes du patient [73]. Non seulement l'attitude des patients influence leurs capacités fonctionnelles, mais elle affecte également la douleur qu'ils ressentent [73]. Trois éléments psychosociaux sont reconnus comme ayant un impact sur la douleur expérimentée, soit : l'attribution (honte, auto-blâme, diminution de l'efficacité personnelle, etc.), les méthodes de gestion de la douleur (efforts cognitifs et comportementaux pour gérer les demandes externes ou internes difficiles ou excédant les ressources de la personne) et les facteurs psychosociaux et environnementaux contribuant à l'expérience de la douleur [73].

2.7 – Conclusion

La DM1 est une maladie neuromusculaire héréditaire affectant de multiples systèmes et ayant de lourdes conséquences sur la qualité de vie des personnes qui en sont atteintes [8, 9]. Les facteurs influençant l'histoire naturelle de cette pathologie sont autant biologiques que psychologiques ou sociaux [9]. La prévalence particulièrement élevée de cette maladie dans la région du SLSJ combinée à la morbidité et à la mortalité qu'elle occasionne justifient d'étudier les facteurs favorables et défavorables à un pronostic amélioré chez les individus aux prises avec la DM1 [9-11, 58]. La nutrition est reconnue comme un élément clé dans la gestion des maladies chroniques [74]. Il convient donc de s'intéresser à son impact potentiel dans le contexte de la DM1 [75]. Le chapitre 3 s'intéresse aux connaissances actuelles relatives au lien entre la nutrition et la DM1 et au lien entre la nutrition et les autres maladies neuromusculaires.

CHAPITRE 3 – LA NUTRITION ET LA DYSTROPHIE MYOTONIQUE DE TYPE 1

La nutrition représente un déterminant clé de la santé [75]. Elle représente également un facteur important dans le tableau clinique des personnes atteintes de maladies neuromusculaires, incluant la DM1 [1]. Le présent chapitre aborde le rôle de la nutrition dans le maintien de la santé et dans le contexte des maladies neuromusculaires. Par la suite, il fait état des problématiques de la dénutrition protéino-énergétique dans le contexte des maladies neuromusculaires, de l'embonpoint, de l'obésité et des problèmes métaboliques dans le contexte des maladies neuromusculaires, des carences en micronutriments et de l'apport insuffisant en fruits et légumes des personnes souffrant de DM1 ainsi que du lien entre le statut socioéconomique et la malnutrition dans la DM1. Finalement, il élabore des liens entre les atteintes de la DM1 et une nutrition inadéquate.

3.1 – Rôle de la nutrition dans le maintien de la santé et dans le contexte des maladies neuromusculaires

La nutrition joue un rôle majeur dans le ralentissement de la progression des maladies [75]. Elle constitue un facteur spécifique du maintien de la santé [75]. Une nutrition adéquate favorise la santé, alors qu'une mauvaise nutrition peut provoquer un affaiblissement de l'immunité, une sensibilité accrue aux maladies, un retard de développement et une baisse de productivité [75].

Afin d'évaluer la qualité nutritionnelle de l'alimentation d'un individu, il est possible d'avoir recours aux Apports nutritionnels de référence (ANREF) [76]. Santé Canada [76] définit les ANREF comme un ensemble de valeurs nutritionnelles de référence destinées à des populations en bonne santé qui peuvent servir à l'évaluation nutritionnelle et à la planification de l'alimentation. Parmi les catégories d'ANREF, on compte, entre autres, l'apport nutritionnel recommandé (ANR), l'apport suffisant (AS), le besoin énergétique estimatif (BÉE), l'étendue des valeurs acceptables pour les macronutriments (ÉVA) ainsi que l'apport maximal tolérable (AMT) [77]. L'ANR est défini comme étant l'apport nutritionnel quotidien moyen permettant de combler les besoins nutritionnels de la quasi-totalité (97 à 98 %) des personnes en bonne santé [77]. L'ANR représente l'objectif de consommation usuelle pour les individus [77]. L'AS s'appuie sur des données expérimentales ou des estimations approximatives de l'apport nutritionnel chez un ou plusieurs groupes de personnes en bonne santé et qui semblent préserver un statut nutritionnel adéquat [77]. Un AS est élaboré lorsqu'un ANR ne peut pas être déterminé en raison d'une quantité insuffisante de données scientifiques permettant d'établir un ANR

[77]. Par conséquent, un nutriment donné possède, soit un ARN ou un AS [77]. L'ARN et l'AS varient en fonction de l'âge et du sexe d'une personne [77]. L'AMDR correspond aux intervalles recommandés exprimés en pourcentages relativement à la répartition de l'apport énergétique (kcal) entre les protéines, les lipides et les glucides [77]. Ces intervalles sont établis afin de réduire le risque de maladies chroniques et d'assurer un apport adéquat en nutriments essentiels [77]. Les BÉEs sont des approximations des besoins en énergie calculés en fonction des tailles et des poids médians des Canadiens dérivés de l'IMC normal médian pour différents niveaux d'activité physique [78]. Lors de l'interprétation des apports en énergie, il est important de prendre en considération le fait que les besoins en énergie varient d'une personne à l'autre selon de multiples variables, telles que la génétique, la taille corporelle et la composition corporelle et que les BÉEs ne sont que des approximations des besoins en énergie [78]. Finalement, l'AMT correspond à l'apport maximal en un nutriment donné qui n'est pas susceptible d'avoir un impact négatif sur la santé et pour lequel la consommation est sécuritaire [77]. L'AMT est déterminé en fonction de l'âge et du sexe d'un individu [77]. La probabilité de conséquences négatives de l'apport en un certain nutriment augmente à mesure que l'apport en un nutriment donné excède l'AMT [77].

L'importance d'une nutrition adéquate prévaut dans le contexte des maladies neuromusculaires [1]. Des interventions nutritionnelles appropriées, incluant la supplémentation en macronutriments et en micronutriments, permettent de ralentir la progression naturelle de plusieurs pathologies neuromusculaires rencontrées auprès de la clientèle pédiatrique (la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), la dystrophie musculaire de Becker, les dystrophies musculaires des ceintures, la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale, la dystrophie musculaire congénitale, les atrophies musculaires spinales, les myopathies congénitales, la myopathie congénitale avec disproportion des types de fibres musculaires et la dystrophie myotonique), d'améliorer les manifestations cliniques de la maladie et d'assurer une meilleure qualité de vie aux personnes qui en souffrent [1]. Par opposition, il a été démontré que dans le cas de certaines maladies neuromusculaires, telle que la SLA, la malnutrition affecte négativement le pronostic [2]. En effet, les personnes atteintes de cette maladie neuromusculaire qui ne se nourrissent pas adéquatement ont une espérance de vie plus courte que les individus atteints de la SLA et qui présentent un meilleur statut nutritionnel [79]. De surcroît, il peut être supposé que les complications qu'une nutrition inadéquate engendre normalement chez un individu n'ayant pas de maladies neuromusculaires, qu'il s'agisse de sous-nutrition ou de surnutrition, affectent également négativement le portrait clinique général des personnes souffrant de pathologies neuromusculaires [1]. De plus, le GRIMN a déterminé que les mauvaises habitudes de vie, incluant le tabagisme, la sédentarité et la nutrition inadéquate peuvent exacerber les symptômes des personnes atteintes de DM1 [80].

Le Guide alimentaire canadien (GAC) a établi des recommandations en fonction de l'âge et du sexe par rapport aux apports alimentaires qui permettraient aux personnes en santé d'avoir une nutrition adéquate [3]. Les recommandations du GAC s'appuient sur des données scientifiques exhaustives [3]. Elles permettent de rencontrer les apports nutritionnels de référence (ANREF) et de fournir la quantité de kilocalories requises [3]. Ces recommandations sont également en accord avec les données scientifiques relatives à la réduction du risque de maladies chroniques et elles respectent l'étendue des valeurs acceptables pour les macronutriments [3]. Le Tableau 3 présente les recommandations du GAC en fonction des groupes alimentaires, de l'âge et du sexe.

Tableau 3. Recommandations du Guide alimentaire canadien en fonction des groupes alimentaires, de l'âge et du sexe [3]

		Nombres de portions recommandées pour les personnes âgées de 19 à 50 ans	Nombre de portions recommandées pour les personnes âgées de 51 ans et plus	Exemple de portions de référence
Légumes et fruits	Femmes	7-8	7	<ul style="list-style-type: none"> • 125 ml de légumes frais surgelés ou en conserve
	Hommes	8-10	7	<ul style="list-style-type: none"> • 250 ml de légumes feuillus crus • 1 fruit
Produits céréaliers	Femmes	6-7	6	<ul style="list-style-type: none"> • 1 tranche de pain
	Hommes	8	7	<ul style="list-style-type: none"> • 125 ml de pâtes cuites ou de riz • 30 g de céréales froides
Lait et substituts	Femmes	2	3	<ul style="list-style-type: none"> • 250 ml de lait ou de lait de soja enrichi
	Hommes	2	3	<ul style="list-style-type: none"> • 175 g de yogourt
Viandes et substituts	Femmes	2	3	<ul style="list-style-type: none"> • 75 g de viande ou de poisson
	Hommes	2	3	<ul style="list-style-type: none"> • 175 ml de légumineuses cuites • 2 œufs

Outre les recommandations relatives à la consommation d'aliments des différents groupes alimentaires, le GAC offre également certains conseils additionnels [3]. Il recommande entre autres la consommation de 30 à

40 ml de lipides insaturés de façon journalière [3]. Le GAC recommande également de boire de l'eau afin d'éteindre la soif, que les adultes pratiquent une activité physique d'intensité modérée à élevée pour un minimum de 150 minutes par semaine et de prendre un petit-déjeuner à tous les matins [3]. Finalement, le GAC recommande de limiter la consommation d'aliments riches en sucre, en sodium, en lipides totaux et en lipides saturés et trans [3]. Parmi ces aliments figurent les boissons gazeuses et les aliments transformés [3].

Lorsqu'on compare les habitudes alimentaires des personnes souffrant de DM1 observées par les cliniciens de la CMNM du CIUSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean avec les recommandations du GAC, il est possible de constater que les apports alimentaires des personnes souffrant de DM1 puissent ne pas répondre à leurs besoins nutritionnels [7, 81]. D'ailleurs, les travaux de Motlagh et al. [7] ont déjà révélé des apports nutritionnels inadéquats chez les individus souffrant de DM1. Il est possible, cependant, que les besoins nutritionnels des personnes aux prises avec la DM1 soient différents de ceux de la population générale et que les recommandations du GAC ne répondent pas aux véritables besoins des individus atteints de la DM1, soit en sous-estimant ou en surestimant leurs besoins nutritionnels [3]. Toutefois, aucune étude n'a encore déterminé les besoins nutritionnels spécifiques aux besoins de la population avec DM1.

Outre les habitudes alimentaires rapportées par les cliniciens, la littérature scientifique rapporte que les gens atteints de la DM1 ont souvent un mode de vie sédentaire, ce qui est également en contradiction avec les recommandations pour le maintien de la santé [80].

3.2 – Dénutrition protéino-énergétique et maladies neuromusculaires

Une nutrition sous-optimale peut prendre plusieurs formes. Parmi les différents types de malnutrition figure la dénutrition protéino-énergétique [82]. La dénutrition protéino-énergétique représente un déséquilibre entre les apports et les besoins en énergie et en protéines de l'organisme [82]. Il en résulte une perte des tissus musculaires ayant pour conséquences une diminution des capacités fonctionnelles, de l'autonomie et de la qualité de vie [82]. En plus de la morbidité qu'elle occasionne, la dénutrition protéino-énergétique peut précipiter la mortalité [82]. Les personnes minces comme les personnes obèses peuvent souffrir de dénutrition protéino-énergétique [82]. En effet, il peut se produire, par exemple, une perte de masse musculaire, malgré le maintien d'un surplus pondéral adipeux [82]. D'ailleurs, la dénutrition protéino-énergétique peut être diagnostiquée lorsqu'un individu présente un seul des symptômes suivants : une perte de poids \geq à 5 % depuis 1 mois ou \geq à 10 % par rapport au poids habituel, un indice de masse corporelle (IMC) \leq 20 kg/m² au moment d'une admission en établissement de santé, une perte de poids \geq 2 % du poids habituel en une

semaine d'hospitalisation ou un résultat de 11 points ou moins dans le *Mini Nutritional Assessment Short-Form*, un questionnaire évaluant l'état nutritionnel [82]. Il est important de souligner que la dénutrition protéino-énergétique se distingue de la perte de poids volontaire [82]. En effet, la perte de poids volontaire vise une perte de masse grasse excédentaire qui est bénéfique pour la santé alors que la dénutrition protéino-énergétique engendre une perte de masse musculaire involontaire [82].

Les protéines sont constituées d'acides aminés [83]. Ce sont les acides aminés qui permettent la synthèse des protéines musculaires [83]. Certains sont qualifiés de non essentiels, car l'organisme peut les synthétiser par lui-même [84]. D'autres acides aminés sont essentiels, car ils ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme. Les acides aminés essentiels doivent donc provenir de l'alimentation [84]. Le bilan azoté est un indicateur du statut protéique d'un individu [83]. Chez les individus en santé, lorsque l'apport protéique excède les besoins de l'organisme, les acides aminés sont désaminés et l'urée est le sous-produit de cette désamination [83]. L'urée en trop est excrétée par l'urine [83]. Cette situation renvoie à un bilan azoté positif [83]. Par contre, lorsque les pertes azotées excèdent les apports alimentaires, comme c'est le cas lorsqu'un individu présente un état hyper catabolique, le bilan azoté est négatif [83]. Un état hyper catabolique est le résultat d'une combinaison d'une diminution de la synthèse des protéines et d'une diminution de l'inhibition de la dégradation des protéines [85, 86]. Plus l'état hyper catabolique progresse, plus le bilan azoté diminue [83]. Une restriction calorique peut également induire le catabolisme des protéines, particulièrement dans le cas où l'apport en protéines est insuffisant [85, 86]. Par opposition, une augmentation de l'apport protéique peut diminuer la perte musculaire en augmentant la synthèse des protéines [86, 87].

La dénutrition protéino-énergétique, tout comme ses conséquences, sont des problématiques fréquemment observées chez les personnes souffrant de pathologies neuromusculaires [1]. L'hyper catabolisme protéique ainsi que la perte et l'affaiblissement musculaire progressifs sont des conséquences caractéristiques des maladies neuromusculaires [81, 88]. Par exemple, dans le cas de la SLA, des analyses de régression ont démontré une diminution progressive du gras corporel, de la masse maigre, de la puissance musculaire, du bilan azoté et une augmentation de la dépense énergétique au repos à mesure de l'approche du décès [89]. Cette augmentation de la dépense énergétique au repos serait liée à une demande métabolique accrue sur les muscles demeurés fonctionnels afin de maintenir les fonctions respiratoires et la mobilité en dépit de l'atrophie musculaire causée par la maladie [89].

Deux autres exemples sont ceux de la dystrophie musculaire des ceintures et de la DMD [81]. Il a été démontré que les personnes atteintes de ces maladies ont respectivement des besoins protéiques de 12 % et de 68 % plus élevés que ceux des adultes en santé [81]. Encore une fois, ces besoins protéiques élevés sont

le résultat d'une diminution de l'utilisation des protéines et d'une augmentation du catabolisme protéique [81]. En effet, l'excrétion urinaire journalière de 3-méthylhistidine, un acide aminé dérivé des protéines contractiles actine et myosine et modifié suite à sa traduction, est significativement plus élevée chez les personnes souffrant de la dystrophie musculaire des ceintures ou de la DMD que chez les individus appartenant à un groupe témoin [81, 90]. Ceci révèle une augmentation de la dégradation des protéines musculaires [81]. La perte et l'affaiblissement musculaire, tel que décrit plus tôt dans ce mémoire, font partie des symptômes typiques de la DM1 [15]. Ceci laisse donc entrevoir l'hypothèse que, tout comme dans les cas de dystrophie musculaire des ceintures et de DMD, les besoins protéiques des personnes atteintes de DM1 pourraient être plus élevés que ceux de la population générale.

Il convient de préciser que plusieurs personnes atteintes du phénotype adulte de la dystrophie myotonique développent une insuffisance rénale [91]. Selon l'Ordre professionnel des diététistes du Québec (OPDQ), les personnes souffrant à la fois d'insuffisance rénale et d'une pathologie pouvant entraîner un catabolisme azoté, telle que la DM1, doivent généralement recevoir un traitement par dialyse afin de combler leurs besoins protéiques élevés tout en évitant l'hyperazotémie, soit un taux élevé d'azote sérique comprenant l'urée sérique et la créatinine sérique [15, 92]. Les besoins en protéines des personnes dialysées ayant une pathologie entraînant un catabolisme protéique sont déterminés en fonction du type de dialyse et du poids idéal de l'individu [92]. Chez les individus ayant un IMC inférieur à 27, le poids idéal correspond au poids réel de la personne, et ce, même si elle présente un poids insuffisant [93]. Chez les personnes ayant un IMC supérieur à 27, le poids idéal est celui calculé pour un IMC de 25 ou 27 selon l'âge de l'individu [93]. Selon l'OPDQ, les besoins protéiques des individus aux prises avec une maladie impliquant un catabolisme azoté sous dialyse sont de 1 à 1,4 g de protéines/kg de poids idéal pour celles traitées par hémodialyse, de 1,2 à 1,5 g de protéines/kg de poids idéal pour celles traitées par dialyse péritonéale et de 1,5 à 2 g de protéines/kg de poids idéal pour celles traitées par thérapie de remplacement rénal continu [92]. De tels apports protéiques sont supérieurs aux recommandations pour la population générale, soit 0,8 g de protéines par kg de masse corporelle [94].

Bien que les connaissances relatives à la dénutrition protéino-énergétique et aux maladies neuromusculaires laissent croire que la dénutrition protéino-énergétique pourrait frapper les personnes atteintes de DM1 et affecter la progression de leur maladie et leur qualité de vie, il n'existe qu'une étude ayant testé cette hypothèse. En effet, l'étude de Motlagh et al. [7] est la seule à avoir étudié l'alimentation des personnes souffrant de la DM1. Dans cette étude, les participants, soit 29 personnes atteintes de DM1 et 22 individus souffrant d'autres formes de dystrophies musculaires, devaient compléter un journal alimentaire afin d'évaluer leurs apports nutritionnels [7]. Des données anthropométriques avaient également été prises dans cette étude

[7]. De plus, des tests de la fonction pulmonaire et de la force musculaire avaient été effectués auprès des participants de cette recherche afin de tester la présence de corrélations entre l'apport nutritionnel et ces variables [7]. Les données de cette recherche démontrent que 62 % des participants aux prises avec la DM1 avaient un apport énergétique insuffisant et que 13 % des participants présentaient un poids insuffisant par rapport à leur taille [7]. De plus, la majorité des participants souffrant de DM1 ne consommaient pas suffisamment d'énergie [7]. Les résultats de cette étude indiquaient que près de 15 % de l'apport énergétique total des participants atteints de DM1 provenaient des protéines, ce qui respecte l'étendue des valeurs acceptables pour ce macronutriment [7, 94]. Il est à mentionner, toutefois, que 10 % des participants de cette recherche avaient un apport protéique insuffisant en comparaison avec les recommandations canadiennes [7]. Ces résultats conduisent à l'hypothèse que certaines personnes souffrant de DM1 sont à risque de dénutrition protéino-énergétique [7].

Il est toutefois important de souligner qu'on ignore si les besoins protéiques et énergétiques des personnes atteintes de DM1 sont semblables, inférieurs ou supérieurs à ceux de la population générale [7]. Par conséquent, il est possible que le pourcentage d'individus souffrant de DM1 ayant des déficits énergétiques ou protéiques soit différent, soit plus faible ou plus élevé, de ceux trouvés par l'étude de Motlagh et al. [7]. Dans le cas des personnes aux prises avec la dystrophie musculaire des ceintures, les besoins énergétiques correspondent à seulement 92 % des besoins énergétiques totaux par rapport à un individu comparable qui ne souffre pas de cette maladie, et ce, malgré un métabolisme basal quasi-normal [81]. Dans le cadre de cette pathologie, les besoins énergétiques sont donc en réalité moins élevés de 8 % par rapport à la population générale [81]. Déterminer le pourcentage de personnes atteintes de la dystrophie musculaire des ceintures qui ne consomment pas assez d'énergie à l'aide des besoins énergétiques déterminés pour la population en santé résulterait en une surestimation du pourcentage de personnes atteintes de la dystrophie musculaire des ceintures ayant une consommation d'énergie déficiente.

De surcroît, il est possible de constater que plusieurs des facteurs de risque de la dénutrition protéino-énergétique sont rencontrés chez les individus atteints de la DM1. En effet, l'augmentation du catabolisme protéique, la dépression, les difficultés fonctionnelles, la dysphagie, la constipation, les troubles de la mastication, la diarrhée et le faible statut social et économique représentent à la fois des problématiques rencontrées dans le cadre de la DM1 et des facteurs de risque de la dénutrition protéino-énergétique [9, 15, 34, 47, 95]. Il s'avère donc justifié d'émettre l'hypothèse que la dénutrition protéino-énergétique pourrait se manifester et affecter le pronostic chez les gens souffrant de DM1. Cependant, des études supplémentaires seront nécessaires afin de tester cette hypothèse.

3.3 – Embonpoint, obésité, problèmes métaboliques et maladies neuromusculaires

Outre la dénutrition protéino-énergétique, le surpoids et l'obésité représentent une autre forme de malnutrition [96]. Le surpoids et l'obésité réfèrent à une accumulation anormale ou excessive de gras corporel pouvant être nuisible pour la santé [97]. Au sein de la population générale, on utilise généralement l'IMC afin d'estimer le surpoids ou l'embonpoint chez les adultes [97]. L'IMC se calcule en divisant le poids en kilogrammes d'un individu par sa taille en mètre élevé au carré (kg/m^2) [97]. Une personne est considérée comme affichant un surpoids lorsque son IMC varie entre 25,0 et 29,9 kg/m^2 et comme souffrant d'obésité lorsque son IMC est égal ou supérieur à 30 kg/m^2 [97]. Cependant, chez les individus souffrant de DM1, l'IMC devrait être utilisé avec certaines réserves [98]. En effet, en raison de la perte musculaire que cette maladie engendre, l'IMC risque de sous-estimer la prévalence de l'obésité au sein de la population atteinte de cette maladie [80]. Les techniques qui tiennent compte du pourcentage de masse grasse et du pourcentage de masse maigre et de la distribution du tissu adipeux sont des indicateurs plus fiables que l'IMC pour l'évaluation du surpoids et de l'obésité et des risques associés chez les personnes aux prises avec la DM1 [98]. La mesure de la circonférence de taille représente un exemple de technique de mesure du poids qui tient compte de la distribution du tissu adipeux. [80]. Cependant, la mesure de la circonférence de taille ne tient pas uniquement compte du tissu adipeux sous-cutané et interne, mais également de la musculature, de l'ossature, des vaisseaux sanguins et des nerfs [99]. La littérature n'a pas encore déterminé si cette mesure est réellement plus fiable que l'IMC pour évaluer la présence de surpoids ou d'obésité chez les patients avec DM1 [80]. En effet, chez les personnes ayant une musculature abdominale faible, telles que chez les personnes atteintes de DM1, les viscères ne sont plus retenues et il est donc possible que cette mesure surestime la quantité de gras abdominal [80, 99].

De manière générale, le surpoids et l'obésité sont le résultat d'un déséquilibre positif énergétique entre les kilocalories consommées et celles dépensées [97]. Au sein de la population générale, ce déséquilibre est souvent associé à une alimentation à haute densité énergétique et à un mode de vie sédentaire [97]. En se référant à la littérature, il est possible de constater que les personnes atteintes de maladies neuromusculaires, dont la DM1, sont particulièrement à risque de souffrir d'embonpoint ou d'obésité. Le GRIMN a d'ailleurs trouvé que, sur la base de l'IMC, 50 % des individus aux prises avec la DM1 souffraient de surpoids ou d'obésité [80]. De plus, une étude du GRIMN réalisée auprès d'un échantillon de 200 patients souffrant de DM1 avait démontré que 21 % des sujets avec DM1 étaient obèses par opposition à 13,9 % des individus de la population de référence, soit la population du SLSJ [80]. Cette recherche réalisée dans le cadre d'une étude plus vaste visait à déterminer la prévalence de facteurs de risque liés aux habitudes de vie chez les patients

atteints de DM1 et à comparer leur prévalence chez les patients présentant un phénotype classique et léger [80]. Les facteurs de risque liés aux habitudes de vie évalués dans cette étude incluaient l'embonpoint ou l'obésité, le tabagisme, l'utilisation de drogues illégales, la consommation d'alcool et la sédentarité [80]. Afin d'évaluer ces facteurs de risque, une infirmière administrait aux participants le questionnaire validé provincial de santé publique du Québec pour l'usage de tabac, la consommation de drogues et d'autres substances psychoactives, la consommation d'alcool et l'activité physique [80, 100]. Le GRIMN avait classé les facteurs de risque selon les standards nationaux et leur prévalence auprès des participants avec DM1 avait été comparée aux prévalences provinciales et régionales [80]. Outre les résultats du GRIMN, dans l'étude de Motlagh et al. [7], c'était 10 % des sujets atteints de DM1 qui étaient obèses.

L'embonpoint et l'obésité ne sont pas exempts de conséquences chez les personnes souffrant de maladies neuromusculaires. En raison de l'obésité et de la sédentarité, ces personnes sont à haut risque de développer d'autres maladies chroniques [80]. Chez les personnes souffrant de la DMD, l'excès de tissus adipeux s'avère nuisible à la mobilité et à la respiration [101]. Il est possible que cet effet néfaste soit également présent chez la population souffrant de DM1. Les manifestations du syndrome métabolique, incluant les anomalies du métabolisme des lipides, la résistance à l'insuline, l'hyperglycémie, l'hypertriglycémie et un faible niveau de cholestérol HDL, sont rencontrées à des niveaux variables chez presque tous les individus souffrant de la DM1 [80]. L'obésité, chez ces personnes, peut donc augmenter leur risque de développer un syndrome métabolique [80]. Par opposition, le contrôle du poids pourrait avoir des conséquences positives sur l'histoire naturelle des maladies neuromusculaires telle que la DMD, particulièrement diminuer les handicaps causés par la maladie et retarder le besoin d'avoir recours à un fauteuil roulant [102]. En effet, l'obésité augmente la charge pondérale que les muscles doivent supporter [102]. Dans un contexte de maladie neuromusculaire où les muscles sont affaiblis, par exemple dans le cadre de la DMD, cette charge pondérale additionnelle exacerbe les handicaps causés par l'affaiblissement musculaire [102]. Le contrôle du poids chez les personnes souffrant de maladies neuromusculaires devrait viser le maintien de la masse musculaire et la réduction du surpoids et de l'obésité, permettant donc de limiter les handicaps résultant de la maladie [102]. Par conséquent, il est recommandé que les personnes atteintes de maladies neuromusculaires combinent la pratique d'une activité physique à l'adoption de saines habitudes alimentaires dans leurs démarches de contrôle du poids et non pas qu'ils exercent une restriction de leurs apports énergétiques, ce qui pourrait résulter en une diminution de la masse maigre [1]. De plus, le contrôle du poids, en plus de limiter les handicaps chez les personnes souffrant de maladies neuromusculaires, permet de réduire le risque de complications lors d'éventuelles chirurgies [102].

Bien que l'embonpoint et l'obésité présentent surtout des conséquences néfastes pour les gens atteints de DM1 et d'autres pathologies neuromusculaires, dans certains cas, ils pourraient présenter un effet protecteur

par rapport à l'histoire naturelle de la maladie. En effet, un audit rétrospectif visant à décrire l'évolution naturelle du poids des individus souffrant de DMD avait conclu que le léger surpoids ne devrait pas être découragé chez les adolescents de 13 ans aux prises avec cette maladie neuromusculaire, car il permettrait de prévenir le sous-poids plus tard au cours de l'évolution de la maladie [103]. La prévention du sous-poids représente un avantage dans la DMD, car cet état pondéral a une prévalence élevée auprès de la population avec DMD et qu'il comporte plusieurs conséquences négatives pour les personnes atteintes de maladies neuromusculaires [1, 103]. L'audit mentionné ci-haut avait été effectué en collectant les mesures du poids et de la taille auprès de 70 patients atteints de DMD et nés avant 1992 [103]. Leurs ratios poids : âge avaient été utilisés afin d'évaluer leur statut pondéral à l'aide des courbes de Griffiths et Edwards [103]. À l'âge de 13 ans, 73 % des participants de cet audit étaient obèses et 4 % d'entre eux étaient en sous-poids [103]. Lors du dernier suivi des participants (âge : 15 – 26 ans, moyenne : 18 ans (écart-type : 2 – 3 ans)), 47 % des patients étaient obèses et 34% étaient en sous-poids [103]. Un ratio poids : âge ≥ 151 % à l'âge de 13 ans était associé à l'obésité dans le futur et un ratio poids : âge $\leq 126,5$ % était associé au sous-poids dans le futur [103]. Ces associations ont donc conduit à la conclusion que le léger surpoids à l'âge de 13 ans des patients avec DMD présentait un potentiel de prévention du sous-poids dans le futur [103]. Outre cet exemple concernant la DMD, il est intéressant de souligner que, chez les patients atteints de SLA, l'obésité légère est associée à un plus haut taux de survie [104].

La diminution de la dépense énergétique, en particulier en raison de la sédentarité, apparaît comme une cause importante de l'embonpoint et de l'obésité dans la DM1 et dans les maladies neuromusculaires en général [80, 88, 97]. Cet aspect sera abordé plus en détails à la section 3.4 du présent chapitre.

De mauvais choix alimentaires pourraient constituer une autre cause de l'embonpoint et de l'obésité observés chez plusieurs individus aux prises avec la DM1 et d'autres maladies neuromusculaires [80]. En effet, de mauvais choix alimentaires, tel que ceux observés chez les personnes atteintes de DM1 par les cliniciens à la Clinique des maladies neuromusculaires (CMNM) de Jonquière ont été rapportés par le GRIMN chez les personnes souffrant de maladies neuromusculaires [80].

Par exemple, dans l'étude de Motlagh et al. [7], 55 % des sujets aux prises avec la DM1 surconsommaient des lipides. Comme les lipides ont une densité énergétique plus élevée que les protéines ou les glucides, soit 9 kilocalories par gramme par opposition à 4 kilocalories par gramme, cette consommation élevée de gras pourrait favoriser l'embonpoint et l'obésité chez la population atteinte de DM1 [105].

L'apport en boissons gazeuses des individus atteints de DM1 serait également élevé si l'on se fie aux observations des cliniciens de la CMNM de Jonquière. Or, une forte consommation de boissons gazeuses sucrées est également un facteur de risque indépendant dans la promotion du gain de poids et du développement de l'obésité [106]. En effet, ces boissons fournissent des glucides, sous forme liquide [106]. Par conséquent, elles ne contribuent pas à la satiété et en boire entraînerait une compensation énergétique incomplète lors des repas suivant leur consommation [106]. Il en résulte une balance énergétique positive, favorisant le gain de poids et l'obésité [106]. La promotion du gain de poids et de l'obésité ne serait pas la seule conséquence possible d'une consommation importante de boissons gazeuses chez les individus atteints de DM1 [106-108]. Elles pourraient peut-être favoriser l'hyperinsulinémie chez ces personnes [43, 80]. Les boissons gazeuses sucrées ont, en général, un index glycémique modéré [106]. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les boissons gazeuses renferment du fructose ainsi que du sucrose qui, une fois digéré, libère également du fructose [107]. En effet, il a été démontré que le fructose améliore le contrôle de la glycémie lorsqu'il se substitue à d'autres types de sucres simples dans les aliments [108]. Cependant, malgré l'effet bénéfique du fructose contenu dans les boissons gazeuses sur le contrôle de la glycémie, il a été démontré que ces boissons contribuent à générer une alimentation de charge glycémique élevée, ce qui cause un piètre contrôle de la glycémie [106-108]. Ces boissons pourraient même augmenter les risque de diabète de type 2 [106]. Un apport important en boissons gazeuses sucrées pourrait donc aggraver la portée de l'hyperinsulinémie chez les individus aux prises avec la DM1.

En plus des apports alimentaires proprement dits, certaines habitudes alimentaires présumées des personnes souffrant de DM1 seraient favorables au développement de l'embonpoint, de l'obésité et de problèmes métaboliques. C'est le cas de l'horaire prandial de ces individus. Il existe une association entre la consommation à volonté de repas fréquents et réguliers et un plus faible apport énergétique [41]. De surcroît, il existe une association entre la prise d'une quantité élevée de nourriture en un seul repas et l'obésité et un plus grand pourcentage de gras corporel [109]. Cependant, toujours selon les observations des cliniciens de la CMNM de Jonquière, plusieurs personnes souffrant de DM1 ne consommeraient qu'un seul repas par jour. On peut donc émettre l'hypothèse que certaines des personnes atteintes de DM1 auraient un apport énergétique plus élevé favorisant donc le développement de l'embonpoint et de l'obésité, ceci en raison de la surconsommation de kilocalories résultant de la prise d'une quantité élevée de nourriture en un seul repas [7, 41]. Outre les problèmes de poids, l'horaire prandial des personnes souffrant de DM1 pourrait favoriser l'hyperinsulinémie qui constitue une manifestation fréquemment observée dans cette maladie neuromusculaire [41, 110]. En effet, une fréquence irrégulière des apports alimentaires peut réduire la sensibilité à l'insuline [109]. Les personnes atteintes de DM1 pourraient donc bénéficier d'une prise des repas régulière, par

opposition à la consommation d'un seul repas par jour afin d'exercer un meilleur contrôle de leur glycémie [41, 109, 110].

Toujours selon les observations des cliniciens de la CMNM de Jonquière, les patients atteints de DM1 consommeraient une quantité importante d'aliments transformés. Tel que décrit précédemment, la résistance à l'insuline et l'hyperinsulinémie sont des problèmes endocriniens pouvant se manifester au sein de la population avec DM1 [43, 110]. Comme les aliments transformés présentent, en règle générale, un index glycémique plus élevé [111], ils pourraient favoriser l'hyperinsulinémie postprandiale constatée chez certains individus avec DM1.

3.4 – Dépense énergétique réduite, sédentarité et maladies neuromusculaires

Les muscles squelettiques comptent pour 20 à 30 % de la dépense énergétique au repos [88]. La perte progressive de la masse musculaire constituant un des symptômes classiques de la DM1 résulte donc en une diminution de la masse corporelle métaboliquement active et en une diminution de la dépense énergétique subséquente de par une diminution du métabolisme basal [15, 88]. Toutefois, si on se réfère aux résultats des travaux de McCrory et al. [88], il apparaît que ce n'est pas la diminution du métabolisme basal causée par la diminution de la masse musculaire qui représente la cause principale de la réduction de la dépense énergétique chez les individus aux prises avec des pathologies neuromusculaires, mais plutôt la sédentarité.

L'étude de McCrory et al. [88] avait pour objectif de tester l'hypothèse selon laquelle la dépense énergétique au repos, la dépense énergétique journalière estimée ainsi que la pratique d'activité physique sont altérés chez les adultes ambulants souffrant de DMD. Afin de tester cette hypothèse, McCrory et al. [88] ont recruté un échantillon de 26 adultes (femmes et hommes) présentant une DMD lente et progressive ainsi qu'un échantillon de 19 participants ne souffrant pas de problème de santé et ayant un poids et un âge similaires à ceux des participants avec DMD en guise de groupe témoin. Ils ont ensuite comparé la dépense énergétique au repos, la dépense énergétique journalière estimée et la pratique d'activité physique entre les participants des deux échantillons de leur étude [88]. La recherche de McCrory et al. [88] a mesuré la dépense énergétique au repos des participants suite à une nuit de jeûne à l'aide de la calorimétrie indirecte. Pour évaluer la dépense énergétique journalière estimée des participants, McCrory et al. [88] ont eu recours à la surveillance de leur rythme cardiaque et ils ont évalué la composition corporelle des participants à l'aide de la pléthysmographie par déplacement d'air. Les résultats de l'étude de McCrory et al. ont révélé que la dépense énergétique au repos n'était pas significativement différente entre les participants atteints de maladies neuromusculaires et les participants du groupe témoin [88]. D'un autre côté, McCrory et al. [88] ont également

trouvé que le coût énergétique pour une activité physique donnée avait tendance à être plus élevé chez les participants atteints de maladies neuromusculaires que chez les participants du groupe témoin, et ce, pour une activité physique d'intensité égale [88]. Cet écart dans le coût énergétique de l'activité physique était d'autant plus marqué dans le cadre d'activités physiques de haute intensité [88]. L'étude de McCrory et al. [88] n'a cependant pas investigué les causes de cet écart. Ces travaux avaient également démontré une dépense énergétique totale significativement réduite chez les personnes atteintes de maladies neuromusculaires par opposition au groupe témoin [88]. Ces constats ont donc permis de déduire que les personnes souffrant de maladies neuromusculaires pratiquaient moins d'activité physique que la population générale et que c'était ce faible niveau d'activité physique qui représentait la principale cause de la diminution de la dépense énergétique chez les individus avec DMD et non pas la réduction de leur métabolisme de base [88]. Ceci est en accord avec l'étude du GRIMN préalablement décrite, étude visant à déterminer la prévalence de facteurs de risque liés aux habitudes de vie chez les patients atteints de DM1 [80]. En effet, cette étude avait déterminé que 76 % des patients souffrant du phénotype adulte de la DM1 étaient sédentaires [80].

Les personnes souffrant de maladies neuromusculaires dépensent environ 25 % moins d'énergie sur une base journalière en raison d'un niveau d'activité physique diminué [101]. Une hypothèse plausible, outre les facteurs socio-économiques dont il sera question plus tard dans ce chapitre, pouvant expliquer la sédentarité observée chez les individus atteints de maladies musculaires, incluant la DM1, est tout simplement la difficulté à faire de l'activité physique en raison de la diminution de la masse musculaire [15, 88]. En effet, tel que mentionné précédemment, le coût énergétique de l'activité physique est plus élevé chez les personnes atteintes de maladies neuromusculaires [88]. De plus, une étude transversale réalisée par le GRIMN auprès d'un échantillon aléatoire de 158 participants atteints du phénotype adulte de la DM1 et de 42 participants souffrant du phénotype léger de la DM1 a démontré que 28,7 % d'entre eux étaient hautement insatisfaits, par rapport à leur participation à des activités physiques visant le maintien et/ou l'atteinte de la santé et de la forme physique [112]. C'est à travers l'administration de la version abrégée du questionnaire *LIFE-H* sur les habitudes de vie que l'auto-perception des participants vis-à-vis leurs habitudes de vie, dont leur participation à des activités physiques, avait été évaluée au cours de cette étude du GRIMN [112]. Une autre hypothèse pouvant expliquer la sédentarité des personnes atteintes de maladies musculaires est la crainte que le stress musculaire induit par l'activité physique aggrave les symptômes de la maladie [88]. Cette crainte est basée sur des anecdotes et n'est pas supportée par les connaissances scientifiques [88]. En effet, il a été démontré que les personnes atteintes de maladies neuromusculaires à progression lente peuvent consacrer 30 minutes par jour à faire une activité physique modérée (50 % de la capacité aérobie maximale [VO_2 max]), et ce, jusqu'à 4 jours par semaine sans aucun effet négatif [88].

Il est intéressant de noter que les individus atteints de la forme adulte de la DM1 sont moins actifs que ceux atteints du phénotype léger de la maladie [80]. Ceci est cohérent avec l'hypothèse que la diminution de la masse musculaire puisse affecter négativement la propension des individus souffrant de DM1 à faire de l'activité physique [15, 88]. En effet, les atteintes de la DM1 étant moins sévères et faisant apparition plus tard au cours de la vie chez les individus atteints du phénotype d'apparition tardive de cette pathologie, la masse musculaire serait mieux préservée et sur une plus longue période de la vie, conduisant à une activité physique plus élevée chez les personnes atteintes de ce phénotype de la DM1 que chez les gens souffrant du phénotype adulte [14, 15]. Comme l'atteinte musculaire constitue un déterminant majeur dans le niveau d'activité physique des personnes souffrant de maladies neuromusculaires, incluant la DM1, il semble logique d'émettre l'hypothèse que le maintien de la masse musculaire représente un facteur clé dans le contrôle du poids corporel et de l'adiposité des personnes souffrant de pathologies musculaires [15, 88, 102]. L'effet positif du maintien de la masse musculaire sur le contrôle du poids et de l'adiposité a d'ailleurs été démontré chez les personnes souffrant de la DMD [102]. Ce contrôle pondéral est particulièrement important dans le cadre de cette pathologie [102]. En effet, l'obésité est souvent associée à la DMD et elle se manifeste tôt dans le cours de la maladie [102]. Par le fardeau que l'obésité cause aux muscles affaiblis par la DMD, l'obésité aggrave les handicaps causés par cette maladie neuromusculaire [102]. De plus, l'obésité complique les interventions chirurgicales chez les enfants atteints de DMD [102]. Il est intéressant de souligner qu'il est possible que le contrôle du poids permette de retarder la nécessité d'avoir recours à un fauteuil roulant chez les enfants aux prises avec la DMD [102]

3.5 – Carences en micronutriments, apport insuffisant en fruits et légumes et DM1

En plus de la dénutrition protéino-énergétique et de l'embonpoint et de l'obésité, les carences en micronutriments, aussi appelées faim cachée, font également partie des formes de malnutrition dont peuvent souffrir les individus atteints de DM1 [7, 113]. Par opposition aux deux formes de malnutrition décrites préalablement dans ce chapitre, des symptômes visibles ne sont pas toujours observables dans le cas de carences en micronutriments [113]. La faim cachée réfère à une situation dans laquelle le corps ne reçoit pas les micronutriments dont il a besoin pour son fonctionnement en quantité nécessaire tel qu'établi par les apports nutritionnels de référence [113]. L'absence de symptômes physiques n'empêche pas les carences en micronutriments d'affecter la santé [113]. Il peut s'écouler des mois, voire des années avant que des symptômes cliniques fassent leur apparition, mais selon un délai variable, la faim cachée affecte la santé des personnes qui en souffrent [113].

Les fruits et les légumes sont particulièrement riches en micronutriments, incluant les vitamines et les minéraux [3]. Toutefois, selon les observations faites à la CMNM de Jonquière, les personnes aux prises avec la DM1, similairement aux populations canadienne et québécoise en général, consommeraient peu de ces aliments [6, 114]. En plus des fruits et légumes, les aliments des autres groupes du GAC sont également riches en vitamines et minéraux [3]. Cependant, si les gens atteints de DM1 consomment de manière importante des aliments transformés et de faible valeur nutritive et beaucoup de boissons gazeuses, on peut émettre l'hypothèse que leur consommation d'aliments faisant partie du GAC soit réduite [3]. Par conséquent, l'apport en micronutriments de la population souffrant de DM1 serait donc réduit et pourrait conduire à des carences [3, 113].

C'est d'ailleurs ce que l'étude de Motlagh et al. [7] a démontré. En effet, cette recherche a rapporté des carences chez plusieurs participants atteints de DM1 pour tous les micronutriments suivants, soit la vitamine A, la vitamine C, la vitamine D, la vitamine E, la vitamine K, les vitamines du complexe B, le calcium, le cuivre, le fer, le magnésium et le zinc [7]. Pour certains micronutriments, le pourcentage de participants ne rencontrant pas les apports nutritionnels de référence était incroyablement élevé [7]. En effet, dans le cas du folate, de la biotine et du magnésium, c'était 86 % des participants qui ne rencontraient pas les recommandations [7]. Dans le cas de la vitamine E, 100 % des participants avaient des apports inférieurs aux recommandations [7].

En plus des carences proprement dites, la faible consommation de fruits et de légumes au sein de la population atteinte de DM1 pourrait ne pas être libre de conséquences sur la santé de ces individus [3]. Par exemple, les troubles du rythme cardiaque sont fréquemment rencontrés dans la DM1 [55]. Les légumes verts feuillus seraient bénéfiques au bon fonctionnement cardiaque autosomique régissant le rythme cardiaque [115]. Un faible apport en ce type de légumes priverait donc les personnes atteintes de DM1 des effets bénéfiques qu'ils peuvent avoir sur le rythme cardiaque [115]. Les fruits et les légumes sont une source de fibres alimentaires [3]. Chez les personnes atteintes de DM1, une alimentation pauvre en fibres pourrait favoriser la constipation [7, 116]. Encore une fois, le faible apport en fruits et légumes des personnes atteintes de DM1 les désavantagerait. Finalement, il est intéressant de souligner le fait que les personnes aux prises avec la DM1 peuvent souffrir d'un affaiblissement du système immunitaire [15]. Certains phytonutriments et vitamines sont reconnus comme éléments de stimulation de l'immunité [117]. Les fruits et les légumes représentent des sources importantes de phytonutriments et de vitamines [117]. Chez les personnes souffrant de DM1, un apport déficient en fruits et légumes pourrait donc aggraver l'immunodéficience dont souffrent certains des individus atteints de cette pathologie neuromusculaire. Finalement, les vitamines du complexe B aident l'organisme à métaboliser les glucides, les lipides et les acides aminés [118]. Plus spécifiquement, les formes actives des vitamines du groupe B qui incluent la thiamine, la riboflavine, la niacine, l'acide

pantothénique et la biotine participent à la libération de l'énergie provenant des glucides, des lipides et des acides aminés [118]. De surcroît, la pyridoxine (vitamine B₆) aide le corps à utiliser les acides aminés pour la formation de protéines [118]. Plusieurs des symptômes associés aux déficiences en vitamines du groupe B et qui sont causés par une utilisation de l'énergie altérée subséquente, soit la fatigue prononcée, l'affaiblissement du système immunitaire et un fonctionnement cardiaque anormal sont également rencontrés dans la DM1 [15, 23, 51, 117, 118]. Une déficience en vitamines du complexe B pourrait donc exacerber ces symptômes chez les individus aux prises avec la DM1 [118]. En ce qui concerne la pyridoxine, en raison de son rôle dans la synthèse des protéines, une déficience en cette vitamine pourrait exacerber la perte et l'affaiblissement musculaire des personnes atteintes de DM1 en raison d'une diminution de l'anabolisme protéique [118].

Afin d'assurer un apport en micronutriments adéquats en dépit d'une alimentation pouvant s'avérer déficiente en micronutriments, il est recommandé que les personnes aux prises avec une maladie neuromusculaire prennent un supplément de multivitamines et de multiminéraux [1].

3.6 – Statut socioéconomique, malnutrition et DM1

La population souffrant de DM1 a, en général, un statut socioéconomique faible [67]. Cette population affiche un faible niveau d'éducation, une large proportion de personnes sans emploi et un faible revenu familial [80]. Plusieurs individus souffrant de cette pathologie vivent d'ailleurs de l'assistance sociale [80]. Les faibles ressources financières des personnes souffrant de cette maladie héréditaire pourraient limiter leur accès à une alimentation équilibrée puisque celle-ci est susceptible de coûter plus cher [95].

En effet, les choix alimentaires des gens sont influencés, en premier lieu, par le goût, le prix et le côté pratique et, en second lieu, en fonction des bénéfices pour la santé et de la variété [95]. Les céréales raffinées, les gras et les sucres répondent aux principaux critères influençant les choix alimentaires. Ils sont bons au goût, sont riches en énergie, sont pratiques à utiliser et peu coûteux [95]. Entre 1985 et 2000, le coût des boissons gazeuses et autres boissons sucrées, des gras et des sucreries a diminué considérablement en comparaison avec les fruits et les légumes frais [95]. Il est intéressant de noter que le prix de vente des fruits et des légumes frais a augmenté de 120 % au cours de cette même période [95]. Les viandes, les fruits et les légumes contribuent plus au coût de l'alimentation qu'à son apport énergétique alors que les céréales, les gras et le sucre procurent de l'énergie à petit prix [95]. Les personnes étant plus défavorisées seraient donc plus sujettes à avoir une alimentation déséquilibrée, comportant beaucoup de gras, de sucreries et de céréales raffinées et comprenant peu de fruits et de légumes frais et de viande [95]. Cette logique s'applique bien à la clientèle atteinte de DM1, qui est caractérisée par un faible statut socioéconomique [67]. En effet, l'accès financier limité pour l'achat d'aliments sains pourrait expliquer, du moins en partie, les observations des

intervenants de la CMNM de Jonquière, soit le fait que ces personnes ne feraient qu'une seule épicerie par mois, qu'ils consommeraient de manière importante des boissons gazeuses et des aliments à faible densité nutritionnelle et qu'ils ne consommeraient qu'un seul repas par jour. Le manque de ressources financières pourrait diminuer la fréquence à laquelle ces individus ont les moyens de faire les emplettes alimentaires. Ce déficit financier pourrait également faire en sorte que les personnes aux prises avec la DM1 tournent leurs choix alimentaires vers les boissons gazeuses et les aliments de pauvre qualité nutritionnelle, soit des aliments présentant un faible coût [95]. De plus, ces gens pourraient ne pas avoir assez d'argent afin de consommer trois repas par jour, ce qui résulterait en la consommation d'un seul repas par jour. Le suivi d'une diète équilibrée est relié à la connaissance et à la sensibilisation en matière de nutrition ainsi qu'à la motivation de faire des choix alimentaires judicieux [95]. Or, un autre des éléments-clés dans le suivi d'une diète nutritionnellement adéquate est l'accès abordable à des aliments frais et riches en nutriments [95].

Bien que cet aspect ne se rapporte pas à la nutrition directement, il est pertinent de mentionner que dans les milieux défavorisés, la pratique d'activité physique est peu observée [80]. Selon le modèle de promotion de la santé, plus un individu se perçoit comme étant compétent à effectuer un comportement favorable à sa santé, plus il a de chances d'adopter un tel comportement et vice versa [119]. De plus, la littérature rapporte qu'une augmentation de l'activité physique augmente le sentiment de compétence athlétique alors qu'une diminution de la pratique d'activité physique diminue ce sentiment [120]. Le fait que l'activité physique ne fasse pas partie des habitudes de vie couramment observées dans les milieux défavorisés pourrait diminuer la motivation des personnes atteintes de DM1 vivant dans de tels milieux à faire de l'activité physique, favorisant ainsi le gain de poids, l'embonpoint et l'obésité [80, 97]. De plus, comme une faible pratique d'activité physique diminue le sentiment de compétence athlétique et, par conséquent, la propension à exercer une activité physique, il pourrait s'en suivre un cercle vicieux de sédentarité résultant en une prise de poids et à l'embonpoint ou à l'obésité non pas seulement dans l'immédiat, mais à long terme [80, 97, 119, 120]. Il est intéressant de souligner qu'au sein de la population générale, les plus hauts taux d'obésité sont observés au sein des populations les plus pauvres [80]. Tel que décrit préalablement, l'embonpoint et l'obésité sont des problématiques fréquemment observées au sein de la population atteinte de DM1 tout comme le faible statut socioéconomique [80]. On peut donc se questionner à savoir si l'excès de poids dont souffrent plusieurs individus aux prises avec la DM1 présente une corrélation avec le statut socioéconomique de cette population, de par une alimentation moins dispendieuse, mais également moins nutritive, telle que celle observée à la CMNM de Jonquière [95].

3.7– Atteintes de la DM1 et nutrition inadéquate

Outre les facteurs économiques, les hypothèses que les gens aux prises avec la DM1 ne feraient qu'une seule épicerie par mois, qu'ils consommeraient de manière importante des boissons gazeuses et des aliments à faible densité nutritionnelle et qu'ils ne consommeraient qu'un seul repas par jour, pourraient être expliquées par certaines des atteintes de la DM1. Tout d'abord, l'affaiblissement musculaire [15] pourrait nuire aux déplacements vers l'épicerie pour l'achat de nourriture, ce qui pourrait expliquer, en partie, la faible fréquence à laquelle ces personnes font leur épicerie [15]. De plus, la faiblesse musculaire pourrait nuire à la capacité de préparer les repas chez les personnes avec DM1 [80]. En effet, la faiblesse distale qui prédomine dans cette maladie affecte les muscles des doigts et des mains, résultant en une difficulté à réaliser des tâches qui exigent de la dextérité manuelle fine, telle que la préparation de repas [14]. Les atteintes cognitives, de leur côté, pourraient représenter un frein à la planification des repas et des courses [80]. D'ailleurs, dans l'étude préalablement décrite du GRIMN et ayant entre autres évalué la perception des individus DM1 par rapport à leurs habitudes de vie, 27,5 % des participants rapportaient être sévèrement affectés dans leur capacité à préparer leurs repas et 20,5 % d'entre eux rapportaient avoir de sévères difficultés à se rendre à des établissements commerciaux [112]. De plus, l'affaiblissement musculaire et la dysphagie qui en découle sont susceptibles de rendre le fait de se nourrir extrêmement difficile en nuisant à la capacité de porter les aliments à sa bouche, de mastiquer et de déglutir [48, 80]. Finalement, la fatigue et le sommeil diurne limiteraient les heures de veille et pourraient faire en sorte que les personnes avec DM1 sautent des repas [23, 32]. Les boissons gazeuses et les aliments de faible densité nutritionnelle sont disponibles sous forme d'aliments transformés et sont prêts à être consommés [80]. Leur consommation pourrait compenser pour les difficultés liées à l'alimentation auxquelles feraient face les personnes atteintes de DM1 en raison des atteintes de leur maladie [80].

3.8 – Conclusion

Les personnes souffrant de maladies neuromusculaires, dont la DM1 sont particulièrement vulnérables à la malnutrition sous forme de dénutrition protéino-énergétique, d'embonpoint et d'obésité et/ou de carences en micronutriments [1, 7, 67, 113]. L'embonpoint et l'obésité ainsi que les carences en micronutriments sont des problématiques se rencontrant au sein de la population canadienne en général, mais ces problèmes nutritionnels affecteraient en plus grande proportion les individus avec DM1 [1, 4, 7, 80, 114, 121]. La dénutrition protéino-énergétique, quant à elle, affecte surtout les personnes âgées au sein de la population canadienne générale, alors qu'elle peut affecter l'ensemble des groupes d'âges chez les personnes avec DM1 [1, 122]. La malnutrition affecte négativement l'histoire naturelle de certaines maladies neuromusculaires,

telle que la DMD, et contribuerait à la morbidité et à la mortalité chez ces personnes [82, 102]. Les causes de la malnutrition et des mauvaises habitudes alimentaires chez les gens souffrant de maladies neuromusculaires sont le résultat d'interactions entre des facteurs biologiques et socioéconomiques [80, 95]. La nutrition apparaît donc comme étant un déterminant majeur dans le cadre des maladies neuromusculaires. Une seule étude descriptive relative aux habitudes alimentaires des personnes souffrant de DM1 a été réalisée à ce jour [7]. Cette étude présentait cependant certaines limites [7]. En effet, elle a été réalisée avec un échantillon restreint (n=29) d'individus souffrant de DM1, elle ne tenait pas compte des différents phénotypes de la DM1, elle ne tenait pas compte des apports nutritionnels en fonction du genre et elle ne présentait pas les apports en aliments selon les groupes alimentaires du GAC [7]. L'étude plus approfondie des habitudes alimentaires et des apports nutritionnels des gens atteints de DM1 s'avère justifiée, particulièrement au SLSJ où la prévalence de cette maladie est élevée [10].

CHAPITRE 4 – OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES

4.1 – Les connaissances relatives aux habitudes alimentaires et au statut nutritionnel des personnes aux prises avec la DM1

Le chapitre 2 a permis de mettre en lumière l'importance de la problématique de la DM1 dans la région du SLSJ de la province de Québec où 158 individus sur 100 000 en sont affectés. Étant progressive, s'attaquant à de multiples systèmes et affectant la participation sociale des personnes atteintes, cette pathologie s'avère fortement invalidante. Il est donc de mise de mieux connaître l'évolution naturelle de la DM1 ainsi que les principaux déterminants du bien-être, de la qualité de vie et de la participation sociale des personnes aux prises avec cette maladie neuromusculaire afin de concevoir des stratégies globales de gestion de la maladie et d'améliorer les pronostics.

La lecture du chapitre 3 laisse comprendre que les personnes atteintes de DM1 sont particulièrement à risque de souffrir de dénutrition protéino-énergétique, d'embonpoint ou d'obésité et qu'elles sont susceptibles de souffrir de carences nutritionnelles. Cette lecture suggère également que les individus aux prises avec cette maladie sont à risque de développer des problématiques de santé variées en raison de leur alimentation. Plusieurs facteurs autant physiologiques que socio-économiques placent les personnes atteintes de DM1 à risque d'avoir une alimentation inadéquate. Le chapitre 3 révèle également que l'alimentation pourrait influencer l'évolution naturelle de cette pathologie. En effet, il a été démontré que la nutrition pouvait affecter positivement ou négativement le pronostic d'autres maladies neuromusculaires selon qu'elle soit adéquate ou non.

Toutefois, même si la logique porte à croire que les habitudes alimentaires pourraient jouer un rôle dans l'évolution de la DM1, les connaissances scientifiques concernant la nutrition et la DM1 sont extrêmement limitées. Un seul article ayant étudié les habitudes alimentaires des personnes atteintes de DM1 a été publié à ce jour. Cette étude décrivait les apports en nutriments des individus atteints de DM1, mais ne décrivait pas leurs apports alimentaires. De plus, dans cet article, l'étude des habitudes alimentaires des personnes avec DM1 n'avait été effectuée que sur un petit échantillon de 29 participants de la province de l'Ontario.

La DM1 constitue une problématique de santé importante au SLSJ et elle peut grandement affecter les individus qui en sont atteints. La nutrition semble susceptible d'avoir un impact sur les atteintes de la maladie. Les connaissances scientifiques actuelles et les constats cliniques laissent croire que les habitudes alimentaires et les apports nutritionnels des personnes souffrant de DM1 seraient inadéquats. Cependant, les

connaissances scientifiques relatives à la DM1 et à la nutrition sont quasiment inexistantes. Il s'avère donc essentiel d'étudier l'alimentation des personnes atteintes de DM1. La connaissance des habitudes alimentaires et des apports nutritionnels des personnes aux prises avec cette pathologie pourrait bénéficier aux gens souffrant de DM1. Effectivement, cette connaissance pourrait permettre le développement d'interventions nutritionnelles ciblées pouvant améliorer le bien-être, la qualité de vie et la participation sociale des individus souffrant de DM1.

4.2 – Objectifs et hypothèses

Cette étude comportait deux objectifs principaux. Elle visait à décrire les habitudes alimentaires et les apports nutritionnels des personnes atteintes de DM1 de la région du SLSJ. Ceci permettra de déterminer les aspects problématiques de l'alimentation des personnes atteintes de DM1 et les risques nutritionnels auxquels elles font face. Grâce à ces résultats, des interventions nutritionnelles ciblées et adaptées à la population souffrant de DM1 pourraient être développées.

Premier objectif spécifique : Décrire les apports nutritionnels d'origine alimentaire des personnes de la région du SLSJ atteintes de DM1.

Deuxième objectif spécifique : Décrire les habitudes alimentaires des gens de la région du SLSJ souffrant de DM1.

Hypothèses :

1. Les personnes atteintes de DM1 ont un apport énergétique insuffisant et certaines ont un apport protéique déficient. Elles sont donc à risque de dénutrition protéino-énergétique. De plus, certaines autres personnes souffrant de DM1 consomment beaucoup d'aliments de faible densité nutritionnelle et de haute densité énergétique, telles que les boissons gazeuses. Elles sont donc à risque d'embonpoint et d'obésité.
2. L'insuffisance de la consommation de fruits et de légumes chez les personnes atteintes de DM1 est plus importante qu'au sein de la population québécoise en général. Ces personnes ont donc un apport déficient ou réduit en certaines vitamines, en certains minéraux et en fibres. Les apports alimentaires des individus souffrant de DM1 proviennent en grande partie d'aliments ne faisant pas partie du Guide alimentaire canadien. Leurs apports en acides gras trans, en acides gras saturés, en lipides totaux, en sodium, en énergie et en sucres simples seraient donc augmentés.

CHAPITRE 5 – ARTICLE SCIENTIFIQUE

Apports Nutritionnels des Patients avec la Dystrophie Myotonique de Type 1

Titre courant: Nutrition et dystrophie myotonique de type 1

Mélissa Brien Dt.P., B.Sc.^{1,2}, Maud-Christine Chouinard R.N., Ph.D.¹⁻³, Jean Mathieu M.D., M.Sc., FRCP^{2,3},

Cynthia Gagnon O.T., Ph.D.^{2,3} et Patricia Blackburn Ph.D.^{1,2}

¹*Département des Sciences de la Santé, Université du Québec à Chicoutimi, Saguenay (Québec), Canada;*

²*Groupe de recherche interdisciplinaire sur les maladies neuromusculaires (GRIMN), Clinique des maladies neuromusculaires, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Saguenay–Lac-Saint-Jean, Saguenay (Québec), Canada;*

³*Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé, Université de Sherbrooke.*

Mots clés: dystrophie myotonique de type 1, apports nutritionnels, habitudes alimentaires, maladies neuromusculaires

RÉSUMÉ

Les patients atteints de dystrophie myotonique de type 1 (DM1) pourraient être à risque de nutrition inadéquate en raison de facteurs physiques, financiers et psychosociaux. À ce jour, la nature et l'ampleur de la nutrition inadéquate chez les individus avec DM1 demeurent largement inconnues. L'objectif de la présente étude était d'évaluer les apports nutritionnels de sources alimentaires des patients atteints de DM1 résidant dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean (Québec, Canada). Les apports nutritionnels ont été évalués à l'aide de journaux alimentaires de trois jours non consécutifs recueillis auprès de 52 patients atteints de DM1 (32 femmes et 20 hommes) âgés de 29 à 77 ans ($50,3 \pm 8,3$ ans). Le pourcentage d'énergie attribué aux glucides provenant des sucres simples pour les femmes ($36,8 \pm 14,9$ %) et pour les hommes ($41,4 \pm 14,8$ %) excédait les recommandations (<25%). L'apport en fibres des femmes ($12,2 \pm 6,1$ g/jour) et des hommes ($12,9 \pm 5,8$ g/jour) en rapport avec leurs apports énergétiques moyens (1858.7 ± 869.9 et 2013.5 ± 680.4 kcals/jour respectivement) était inférieur aux recommandations (14 g par apport de 1000 kcals). L'apport en énergie provenant des lipides des femmes ($37,8 \pm 9,6$ %) excédait les recommandations (20-35 %). Cependant, l'apport en énergie provenant des protéines pour les femmes ($16,4 \pm 4,0$ %) et pour les hommes ($15,3 \pm 5,5$ %) s'avérait adéquat par rapport aux recommandations (10-35 %). Les apports en sodium des femmes ($2845,4 \pm 1449,0$ mg/jour) et des hommes ($2931,9 \pm 1146,2$ mg/jour) excédaient l'apport maximal tolérable (2300 mg/jour). Les apports en calcium des femmes ($576,5 \pm 290,0$ mg/jour) et des hommes ($681,3 \pm 394,1$ mg/jour) étaient inférieurs aux recommandations (1000 mg/jour). Les apports alimentaires des participants des deux sexes, étaient inférieurs aux recommandations du Guide alimentaire canadien pour tous les groupes alimentaires, à l'exception de l'apport en viandes et substituts des femmes qui respectait les recommandations. Les résultats de cette étude suggèrent que plusieurs patients atteints de DM1 ont une alimentation déficiente. Pour certains nutriments, les apports d'origine alimentaire sont supérieurs à l'apport maximal tolérable et pour d'autres nutriments, les apports sont inférieurs au besoin moyen estimatif.

Nutritional Intakes of Patients with Myotonic Dystrophy Type 1

Running title: Nutrition and myotonic dystrophy type 1

Mélissa Brien R.D., B.Sc.^{1,2}, Maud-Christine Chouinard R.N., Ph.D.¹⁻³, Jean Mathieu M.D., M.Sc., FRCP^{2,3},

Cynthia Gagnon O.T., Ph.D.^{2,3} and Patricia Blackburn Ph.D.^{1,2}

¹*Department of Health Sciences, Université du Québec à Chicoutimi, Saguenay (Québec), Canada;*

²*Groupe de recherche interdisciplinaire sur les maladies neuromusculaires (GRIMN), Neuromuscular Clinic, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Saguenay–Lac-Saint-Jean, Saguenay (Québec), Canada;*

³*Faculty of Medicine and Health Sciences, Université de Sherbrooke.*

Address for correspondence:

Patricia Blackburn, Ph.D.

Université du Québec à Chicoutimi

555, boulevard de l'Université

Saguenay (Québec)

CANADA G7H 2B1

TEL: (418) 545-5011 extension 2206

FAX: (418) 545-5012

E-mail: Patricia_Blackburn@uqac.ca

Key words: myotonic dystrophy type 1, nutritional intake, eating habits, neuromuscular disorders

Word count: Abstract: 314; **Text**: 4839; Tables: 5.

ABSTRACT

Patients with myotonic dystrophy type 1 (DM1) could be at risk for nutritional inadequacy due to several physical, financial and psychosocial factors. To date, much remains unknown about the nature and scope of nutritional inadequacy in DM1. The objective of the present study was to assess the nutritional intakes from foods of DM1 patients living in the Saguenay-Lac-Saint-Jean region (Québec, Canada). Nutritional intakes were assessed using a diet diary over three inconsecutive days in a sample of 52 DM1 patients (32 women and 20 men) aged 29 to 77 years old (50.3 ± 8.3 years). The percentage of carbohydrate energy from simple sugars for women ($36.8 \pm 14.9\%$) and for men ($41.4 \pm 14.8\%$) exceeded the recommendations ($<25\%$). The fibre intakes of women (12.2 ± 6.1 g/day) and men (12.9 ± 5.8 g/day) in relationship to their mean energy intakes (1858.7 ± 869.9 et 2013.5 ± 680.4 kcals/day respectively) were below the recommendations (14 g per 1000 kcals). The women's percentage of energy from fat ($37.8 \pm 9.6\%$) exceeded the recommendations (20-35%). However, the percentage of energy from protein of women ($16.4 \pm 4.0\%$) and men ($15.3 \pm 5.5\%$) appeared adequate compared to the recommendations (10-35%). The sodium intake exceeded the tolerable upper intake levels (2300 mg/day) for women (2845.4 ± 1449.0 mg/day) and for men (2931.9 ± 1146.2 mg/day). The calcium intake of women (576.5 ± 290.0 mg/day) and men (681.3 ± 394.1 mg/day) was below the recommendation (1000 mg/day). For the participants of both genders, the dietary intakes were inferior to the recommendations for all food groups of the Canada's food guide, except for the women's intake of meat and alternatives which respected the recommendations. Results of this study suggest that many DM1 patients have a deficient diet. The intakes from food sources are exceeding the tolerable upper intake levels for certain nutrients and is below the estimated average requirements for others.

INTRODUCTION

DM1 is the most frequent adult form of neuromuscular dystrophy worldwide with a prevalence rate between 2.1 and 14.3 per 100 000 [1]. However, due to a genetic founder effect in the Saguenay–Lac-Saint-Jean (SLSJ) region located in the eastern part of the province of Québec, Canada, this prevalence reached 158 per 100 000 in 2010, thus 30 to 60 times the worldwide frequency [2, 13]. DM1 is a multisystemic autosomal dominant disorder characterized by progressive muscle weakness and atrophy [3]. The clinical expression of the disease is highly pleiotropic and includes, among others, cataracts, progressive muscular weakness and atrophy, myotonia, reduced pulmonary function, cardiomyopathy and cardiac conduction disturbances as well as metabolic dysfunction [4]. DM1 is also associated with difficulty performing daily tasks [5].

It is well recognized that nutrition is a key factor for health maintenance that can help delay the progression of diseases [6]. Relationships between nutritional deficiencies and the progression of some neuromuscular diseases have already been established [7]. Some of the nutritional deficiencies found among individuals with neuromuscular diseases include energy, vitamin E and calcium [8]. Some significant positive correlations between dietary intakes and strength as well as pulmonary function have also already been found in people with DM1 [8]. However, there is still an important lack of literature available regarding the nutrition of individuals suffering from DM1. To date, only one study involving a total of 51 participants suffering from neuromuscular diseases, among which only 29 suffered from DM1, has reported the eating habits and nutritional intakes of adults with DM1 [8]. Results of this study have demonstrated that a large proportion of patients with muscular dystrophies, including DM1, do not meet dietary recommendations [8]. Data concerning the eating habits and the nutrition of individuals suffering from DM1 is therefore extremely limited.

In this regard, a better picture of the eating habits of DM1 patients would allow for a better knowledge of the nutritional inadequacies of this population. Eventually, such prerequisite information could also be used to investigate the impacts of the eating habits on DM1 manifestations. Therefore, the aim of the present study was to assess the nutritional intakes from food sources as well as the dietary intakes of DM1 patients according to the Dietary Reference Intakes and the Canada's Food Guide respectively, in a representative sample of 52 participants of the SLSJ region. The present study also aimed to assess any significant difference in the nutritional adequacy of the diet between women and men with DM1 from the SLSJ. We hypothesized that the nutritional intakes from food sources as well as the dietary intakes of DM1 patients from the SLSJ do not meet the Dietary Reference Intakes and the Canada's Food Guide recommendations respectively and that there is no significant difference between the diet's nutritional adequacy of women and men with DM1 from the SLSJ.

MATERIALS AND METHODS

Participants

In 2001, the GRIMN began a study named *Consequences of neuromuscular genetic disorders: determinants of disabilities, social participation and quality of life in myotonic dystrophy* with the aim to describe the natural evolution of DM1 and to target the major determinants of social involvement, wellbeing and quality of life of people suffering from DM1 and their relatives. All patients suffering from the adult and mild phenotypes of DM1 and receiving a follow-up at the Neuromuscular Clinic of the *Centre intégré universitaire de santé et des services sociaux du Saguenay–Lac-Saint-Jean* (Québec, Canada) were targeted to participate in the first phase of this study which aimed to collect comprehensive data concerning the impacts of DM1. Out of this target population, 200 individuals were initially recruited to participate through a non-probability convenience sampling method. For the second phase of the study beginning in 2010, the same data collected during the first phase of the study was collected once again in order to assess the natural evolution of the consequences of DM1. For this second phase of the study, 139 patients maintained their informed consent to participate. Finally, out of these 139 patients, individuals who survived since 2010 were selected to participate in the nutritional part of this research depending on their ability to complete a diet diary. The final sample was composed of fifty-two patients (32 women and 20 men) aged 29-77 years (mean age \pm standard deviation: 50.5 ± 8.2 years). Within the final sample, a total of 41 participants (78.9%), 25 women and 16 men, presented with the adult phenotype of DM1 and a total of 11 participants (21.1%), 7 women and 4 men, presented with the mild phenotype of DM1. Patients with the congenital or childhood DM1 phenotypes were excluded from this study. Patients who undergone a major health event since 2001, such as a cerebrovascular event or a head trauma were also excluded from the study. Patients gave their written consent to participate in the study which was approved by the *Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Saguenay–Lac-Saint-Jean* ethics committee.

Anthropometric measures

Waist circumference, body weight and height were measured according to the procedures recommended at the Airlie Conference [9]. Body mass index (BMI) was calculated in kg/m^2 .

Demographic and socioeconomic characteristics

Information was gathered regarding age, sex, annual familial income, main occupation, marital status, and education level.

Cytosine-thymine-guanine (CTG) repeats

CTG repeats were determined using Southern blot analysis as previously described [10].

3-days dietary diary

Each patient completed a 3-days dietary diary (non consecutive days), 2 week days and 1 weekend day. A nurse of the Neuromuscular Clinic provided 15 minutes of instructions to each patient on how to complete the food records. DMI patients were asked to write down the quantities of all typical foods and drinks they consumed according to the metric system and were encouraged to consume usual amounts for the completion of the food record. Patients were required to weight foods and to measure the volume of liquids they consumed. Therefore, the research team provided each participant with a Starfrit kitchen scale (standard model with a glass platform) and with a measuring cup. The kitchen scales and the measuring cups provided to each participant were of the same model. Patients were also asked to keep nutritional labels of the packaged foods and drinks they consumed. In order to assess the eating patterns of individuals affected by DM1, patients were also asked to note the moment and the place they consumed either food or drinks. After completing their diet diary, patients met at home with the occupational therapist in charge to review all the information for record accuracy and completeness.

Nutritional analysis

Assessment of the dietary nutritional intakes derived from food records was performed using the Food Processor software version 10.12 developed by Esha Research (Salem, OR). This database includes more than 47,000 foods from a variety of food groups, including speciality items, fast foods, name brand foods, frozen foods, and combination foods for which the complete nutritional value of 163 nutrients is included. This software was used for convenience purposes as it assesses automatically intakes for all nutrients of a given diet diary. For the purpose of our study, dietary total energy as well as macronutrients and selected micronutrients intakes were analysed. The nutrient data were compared to the recommended dietary allowances (RDA), the adequate intakes (AI), the acceptable macronutrient distribution range (AMDR), the estimated energy requirements (EER) and the tolerable upper intake levels (UL) elaborated by Health Canada [11]. RDAs and AIs were used to assess intakes of vitamins and minerals as well as the amount of carbohydrates, fibers, proteins and fats [11]. The mean age of women with DM1 was of 49.2 years old. In this regard, intakes of macronutrients, vitamins and minerals were compared to the RDAs or AIs determined for women aged between 19 to 50 years. In men with DM1, we used RDAs or AIs established for men aged 51 years old and over as their mean age was of 52.2 years old. EERs were used to assess the energy intakes [12]. As DM1 patients often reported a low level of physical activity, energy data were compared to the values elaborated by Health Canada for sedentary people [5, 12]. Similarly to the RDAs and the AIs, patients' energy

intakes were compared to the EERs values matching the gender and the mean age of the participants. The participants' micronutrients intakes were also compared to the ULs values matching their gender and the mean age of the participants.

As the Food Processor software is based upon the data of the United States Department of Agriculture [13], it provides the dietary intakes in terms of servings from MyPlate [14]. Therefore, once the dietary intakes were analysed with the Food Processor 10.12, the registered dietitian converted the servings from My Plate into Canada's Food Guide servings [15, 16]. The recommended number of servings from each food groups varies depending on the gender and on the age of a person [17]. The mean women's age being 49.2 years old and the mean men's age being 52.2 years old, the intakes of foods from each food groups were compared to the recommended number of servings for women aged 19 – 50 years old and for men aged 51 years old and over.

Statistical analysis

Data are expressed as mean \pm standard deviation in tables and text. Men and women and DM1 phenotypes differences for continuous variables were examined using Student unpaired *t*-tests as our data followed a normal distribution. Comparison of prevalence data among men and women and among participants with the adult and the mild phenotypes of DM1 were performed by the likelihood χ^2 analysis. In all analyses, a *p* value equal to or below 0.05 was considered significant. The data were analyzed using the statistical package program SAS v9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC).

EXPERIMENTAL RESULTS

Demographic, socioeconomic and clinical characteristics of patients with DM1 are presented in Table 1. The majority of DM1 patients were overweight and were characterized by abdominal obesity (as assessed by waist circumference). Among the 32 women of the sample, 12.5% were underweight, 40.6% had a normal weight, 31.3% were overweight and 15.6% were obese. Among the 20 men of the sample, 15.0% were underweight, 25.0% had a normal weight, 50.0% were overweight and 10.0% were obese. Results showed that a high proportion of women and men with DM1 (34.4% and 40.0%, respectively) had a family income of less than 15 000\$ per year. This means that they are part of the 4% of the Canadian households with the lowest incomes. Results also demonstrated that the majority of patients with DM1 did not hold a paid job (women: 75.1% and men: 80.0%). Moreover, we found that 59.4% of women and 55.0% of men with DM1 lived without a spouse or a common law spouse. In addition, 37.5% of women and 25.0% of men with DM1 did not completed high school. Indeed, only a minority of patients (15.4%) completed post secondary education.

Dietary energy and macronutrients intakes of patients with DM1 are presented in Table 2. We found that mean caloric intakes for both men and women were in the normal range when compared to the EERs. The percentage of energy from carbohydrates for both genders was also in the normal range. However, the percentage of energy from carbohydrates coming from sugar exceeded the AMDR's recommendation of <25% for both women and men ($36.8 \pm 14.9\%$ and $41.4 \pm 14.8\%$, respectively). Women with DM1 were also characterized by higher sugar intakes compared to men ($p=0.03$). The fibre intakes of women (12.2 ± 6.1 g/day) and men (12.9 ± 5.8 g/day) in relationship to their mean energy intakes (1858.7 ± 869.9 et 2013.5 ± 680.4 kcals/day respectively) were below the recommendations (14 g per 1000 kcals). We found that men with the mild phenotype consumed more fibers than those with the adult phenotype ($p=0.006$). Protein intake of women (73.8 ± 40.3 g/day) and men (70.7 ± 25.5 g/day) exceeded the RDAs, (46.0 g/day) and (56.0 g/day), respectively. Nevertheless, the consumption of proteins for women ($16.4 \pm 4.0\%$) and men ($15.3 \pm 5.5\%$) in terms of percentage of energy from proteins respected the AMDR (10-35%). The percentage of energy from fats for women ($37.8 \pm 9.6\%$) exceeded the AMDR (20-35%). We found that women presenting with the adult phenotype of DM1 consumed a higher percentage of fat when compared to those with the mild phenotype ($p=0.048$). In addition, polyunsaturated fats intakes for women (4.09 ± 3.07 g/day) and for men (5.69 ± 8.92 g/day) were insufficient compared to the recommendations (12.1-13.1 g/day and 15.6-18.6 g/day, respectively). However, the dietary intakes of cholesterol for women (246.2 ± 146.4 mg/day) and men (237.7 ± 151.4 mg/day) participants respected the recommendations (< 300 mg/day).

Results for alcohol intake for women (3.09 ± 7.50 g/day) and for men (7.44 ± 13.42 g/day) are not presented in Table 2 because alcohol is not classified as a nutrient. The alcohol consumption was low in men and women and there was no significant difference between genders. No significant differences between the

macronutrients intakes of the participants with the adult and the mild phenotypes were found except for the fiber intake of men and for the percentage of fat intake of women, as previously mentioned.

Dietary vitamin intakes of patients with DM1 are presented in Table 3. We found that dietary intakes for most vitamins were below the recommendations. In addition, there was no significant difference for vitamin intakes between women and men. Table 4 presents the dietary mineral intakes of DM1 patients. As shown in this table, dietary sodium intakes of both women (2845.4 ± 1449.0 mg/day) and men (2931.9 ± 1146.2 mg/day) exceeded the AIs. The sodium intakes also exceeded the UL of 2300 mg/day for both women and men. We found that dietary intakes for all minerals, except sodium for both genders as well as iron and selenium for men, were below the recommendations. There was no significant difference for mineral intakes between women and men. When compared, the calcium, phosphorus and magnesium intakes were significantly higher in men with the mild phenotype compared to men with the adult phenotype ($p \leq 0.03$). No significant difference was found between the micronutrient intakes of women with the adult and the mild phenotype.

Additional analyses also demonstrated that 81.3% of DM1 women did not consume enough vegetables and fruits, 87.5% did not consume the minimal amount of grain products recommended, 84.4% did not consume enough milk and alternatives and 46.9% did not consume the minimal amount of meat and alternatives recommended. In men, 85.0% did not consume enough vegetables and fruits, 85.0% did not consume the minimal amount of grain products recommended, 90.0% did not consume enough milk and alternatives and 80.0% did not consume the minimal amount of meat and alternatives recommended. When compared, the intake of milk and alternatives proved significantly higher in men with the mild phenotype of DM1 than in those with the adult phenotype ($p=0.02$). There was no significant difference in dietary intakes between women and men.

DISCUSSION

DM1 affects multiple systems, is associated with morbidity and premature mortality and is highly prevalent among the SLSJ population [2, 3, 18, 19]. Relationships between certain neuromuscular diseases and nutrition have been demonstrated in medical literature [20-23]. Nevertheless, the study of Motlagh et al. [8] is the only research to have investigated the nutrition of adults with DM1 previous to our study, it was not DM1 specific as they included participants with other muscular dystrophies. Our research proved itself to be innovative being the first DM1 specific study that investigated the eating habits of adults suffering from DM1 from the SLSJ region. It was also the first research to analyze the dietary intakes of people with DM1 in terms of quantities of foods consumed in each food group of the Canada's Food Guide. Finally, our study distinguishes itself from the works of Motlagh et al.[8] by its larger sample size.

Similarly to the results found by Motlagh et al. [8], the dietary nutritional intakes of our participants were inadequate for most macronutrients and micronutrients. For women, the percentage of energy from carbohydrates was below the AMDR and the percentage of energy from fats exceeded the AMDR which is similar to the Canadian tendency that reveals that 21% of Canadian women have a carbohydrate intake below the AMDR and that 23% of them have a fat intake above the AMDR [24]. It is also similar to the tendency in the province of Québec for which 30% of adults do not consume enough energy from carbohydrates and for which 26% of adults consume a percentage of energy from fat exceeding the AMDR [24]. Our results revealed that the mean protein intakes of DM1 participants of both genders respected the AMDRs [26]. This is in accordance with the findings of the study of Motlagh et al. [8] in which all participants respected the AMDRs for proteins. The protein intake adequacy in individuals with DM1 is in accordance with the protein intake adequacy of both the Canadian and Québec's general populations among which only less than 3% of individuals consume less proteins than recommended by the AMDRs [24, 25]. Despite our results presenting adequate protein intake in patients with DM1, it is still unknown if the protein needs of people suffering from DM1 are the same as those of the general population. It has been found that adults with Duchenne muscular dystrophy and limb-girdle muscular dystrophy have higher protein maintenance needs than the general population as a result of a decreased protein use and of an increased protein catabolism [27]. Future studies will be required to determine if the DM1 population has specific protein requirements. We also found that the mean intakes of fibers were below the AIs which seems not different from both the general Canadian and Québec's tendencies for which the median intake of fibers from foods are below the AIs for all ages and genders groups of the population [24].

Our results corroborate the inadequacy of vitamin E, copper and zinc intakes in people with DM1 previously found in the works of Motlagh et al. [8]. Their study had found significant ($p < 0.05$) positive correlations

between the intakes in vitamin E ($r = 0.70$), copper ($r = 0.61$) and zinc ($r = 0.56$) and the pulmonary function of individuals with DM1 [8]. Future studies will be required to determine how inadequate intakes in vitamin E, copper and zinc affect the pulmonary function of people suffering from DM1 and to determine the optimal nutritional interventions strategies to prevent insufficient intakes in those nutrients. Among the inadequate dietary nutritional intakes that we found, the women's mean pyridoxine (vitamin B6) intake was below the RDA. This vitamin contributes to the formation of proteins through the use of amino acids [28]. An insufficient intake in pyridoxine could potentially therefore exacerbate the muscular weakness and loss observed in patients with DM1 [3, 28].

In addition, the mean intake of sodium from food sources exceeded the UL for participants of both genders which is similar to the general Canadian population and from the general Québec's populations for which the median intake of sodium exceeds the UL [24, 25, 29].

The prevalence of obesity among all participants (13.5%) was higher than the prevalence of obesity reported for the DM1 participants of the study of Motlagh et al (10.0%). Among Canadians, 18.7% of women and 21.8% of men are considered obese according to their BMI which is higher than the proportions of obesity observed among women and men of our sample [30]. One of the consequences of DM1 is the loss of muscle mass [3]. The percentage of body fat mass is therefore higher in people with DM1 than within the general population making the use of BMI ineffective to estimate accurately weight excess or obesity [31]. The proportions of our participants being overweight or obese might therefore have been higher than the ones determined by our results for BMIs.

The participants' mean energy intakes appeared normal when compared to the EERs which is similar to the findings of Motlagh et al. [8] for DM1 participants [12]. It suggests that energy intakes of individuals with DM1 are not the cause of their excessive weight and obesity. Nevertheless, it is possible that the EERs overestimate the energy needs of individuals with DM1. Indeed, the excessive daytime sleepiness that many patients with this disease experience could be an explanation for their weight excess and obesity as it reduces the time available to do activities that would require a higher energy expense than sleeping, such as household tasks [32, 33]. Also, the resting muscle metabolism accounts in part for the variation in the basal metabolic rate among individuals [34]. As the loss of muscle mass represents a typical symptom of DM1, the basal metabolic rate of people suffering from DM1 could be lower than within the general population [3, 34]. Finally, the lack of physical activity which is highly prevalent in the DM1 population could be another explanation for the prevalence of excessive weight and obesity among people with DM1 by reducing their

energy expense [35]. Future studies will be needed in order to determine the energy needs of people with DM1.

The dietary and nutritional intakes of the general Québec's population have been detailed in a Québec's governmental report [25]. When compared to the data of this report, our results for the dietary intakes of DM1 participants reveal that the intakes of the DM1 population of the SLSJ region of Québec are more insufficient than those of the general Québec's population [25]. Indeed, the previously mentioned report [25] revealed that 39.2% percent of Québec's women did not consume enough fruits and vegetables, that 47.7% were not meeting their needs for grain products and that 64.8% did not consume enough servings of milk and alternatives. That same report [25] also revealed that 36.2% percent of Québec's men did not consume enough fruits and vegetables, that 76.7% did not consume enough servings of milk and alternatives and that less than 3% did not consume enough meat and alternatives. It was impossible for us to compare the meat and alternatives intake of DM1 women and the grain products intakes of DM1 men to the intakes of the general Québec's population. Indeed, the previously mentioned report did not provide data regarding the prevalence of women and men matching the mean age of our sample not meeting their needs in meat and alternatives and grain products respectively due to a lack of statistical significance of their data for these variables [25].

Results obtained for both the nutritional intakes from food sources and the dietary intakes revealed that individuals suffering from DM1 could be particularly at risk of nutritional inadequacies. According to the fact that our participants did not eat enough servings of foods from each food group of the Canada's Food Guide, it is likely that a great part of their daily total energy intake came from other foods, such as commercial foods and soft drinks [17]. Such foods are often rich in fat, sugar and sodium and poor in several nutrients, especially in micronutrients and fibers [17]. This could likely explain at least, in part, the high intakes in fat, sugar and sodium and the deficient intakes in several micronutrients and fibers observed in our participants [17]. Even though our results illustrate that the diet of individuals suffering from DM1 is deficient in certain nutrients and excessive in other nutrients, it is important to mention that the nutritional intakes of our participants were compared to the RDAs emitted for the general population. Nevertheless, it is still unknown if the nutritional needs of individuals affected by DM1 are similar to the general RDAs. Future studies will be needed to determine the specific nutritional needs of individuals with DM1.

The data concerning the nutritional intakes corroborates previous findings indicating that individuals with DM1 have insufficient intakes for most nutrients [8]. The data concerning the dietary intakes reveal that the

insufficiencies of the intakes of foods from the four food groups are higher among people suffering from DM1 of the SLSJ region than among the Québec's general population [25]. The data obtained for the dietary intakes of our sample could be useful to guide the interventions of dietitians or other health professionals who practice in clinical settings with DM1 patients. The data obtained for the dietary nutritional intakes of our sample support the need to investigate the impact of insufficient nutritional intakes on the manifestations of DM1 and to determine the biopsychosocial factors impacting on the nutritional and dietary intakes of individuals with DM1 from the SLSJ.

Limitations:

When interpreting the results, it is important to consider the limitations of the current study. Regarding the sample composition, it is possible that the people who refused to participate to our study were either more or less affected by DM1 than the participants. Indeed, less affected individuals could have been less sensitized about DM1 and therefore less motivated to participate in a study concerning DM1. On the other hand, more affected individuals could have avoided involvement in the study due to perceived or factual difficulties induced by DM1 associated to such participation. Also, the individuals who were targeted to participate in our study who died and who therefore were not included in our sample may have been more severely affected by the illness than the participants. As regard to the assessment of the nutritional and of the dietary intakes, our results were obtained through the analysis of the diet diary of the participants. However, the types and amounts of foods and beverages listed in the food journals were self-reported by the participants. Therefore, it is possible that the foods and beverages listed as well as the quantities reported in the food diaries were not representative of what the subjects consumed due to a lack of interest to fill in adequately the food journals, of a lack of understanding on how to fill in correctly the food journals or because the participants made false reports of their intakes to display food and beverages choices that they believed would seem adequate by the research team members. The intellectual disabilities as well as the apathy that our participants may have presented could have further distorted the diet diaries of the participants. For many food journals, the research team dietitian had to estimate the amount of some foods and beverages consumed by the participants as the amounts consumed were not reported in metric quantities. Also, only a few participants provided the research team with the nutritional labels of the packaged foods and beverages they consumed. Therefore, the research dietitian used the nutritional information for similar items in the Food Processor 10.11 database for the nutritional and dietary assessment analysis. Nonetheless, the bias related to the fact that our research was realized using self-reported data have been notably reduced because of the revision of the food journals by the occupational therapist of our research team. The use of supplements such as vitamins and minerals was not assessed in our study. Therefore, the nutritional intakes displayed in our results represent the dietary nutritional intakes solely and it is possible are not accurate, excluding the intakes from supplements. Finally,

our study did not include any control group. It was therefore impossible to assess if our results were representative of the nutritional and dietary intakes of all individuals with DM1, of the general population of the SLSJ or of the DM1 population of the SLSJ region specifically.

In conclusion, the results of our study suggest that individuals suffering from DM1 from the SLSJ area of Québec, Canada have a deficient diet. The intakes from foods for some nutrients exceed the ULs or the AMDRs. For some other nutrients, the dietary intakes are below the RDAs, the AIs or the AMDRs. The SLSJ DM1 patients' percentages of energy coming from carbohydrates, fats and proteins are similar to those of the general Canadian population. However, the insufficient intakes of foods from the four food groups of the Canada's Food Guide are higher among people suffering from DM1 of the SLSJ region than among the Québec's general population. Future studies will be needed in order to determine if the macronutrients and micronutrients needs of DM1 patients are different from those of the general population. Future studies will also be required in order to determine if DM1 patients have a basal metabolic rate as well as energy expenses during various activities that differ from those of the general population, therefore influencing their energy needs. Future works will also be needed to assess how deficient nutritional intakes affect the natural history of DM1 as well as to determine if the causes of the DM1 patients' deficient diet differ from those of the general Canadian and Québec's populations.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by the *Fondation de l'Université du Québec à Chicoutimi*. We would like to thank the staff of the Neuromuscular Clinic and the *Groupe de recherche interdisciplinaire sur les maladies neuromusculaires* for the data collection and for their excellent work. We also acknowledge Mr. Éric Gagnon for his dedicated collaboration.

REFERENCES

1. Mathieu, J., et al., A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology*, 1999. 52(8): p. 1658-1662.
2. Mathieu, J., De Braekeleer, M. and Prevost, C., Genealogical reconstruction of myotonic dystrophy in the Saguenay-Lac-Saint-Jean area (Quebec, Canada). *Neurology*, 1990. 40(5): p. 839-842.
3. Schara, U. and Schoser, B.G., Myotonic dystrophies type 1 and 2: a summary on current aspects. *Seminars in Pediatric Neurology*, 2006. 13(2): p. 71-79.
4. Ranum, L.P. and Day, J.W., Myotonic dystrophy: RNA pathogenesis comes into focus. *The American Journal of Human Genetics*, 2004, 74(5): p. 793-804.
5. Gagnon, C., Mathieu, J. and Noreau, L., Life habits in myotonic dystrophy type 1. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 2007. 39(7): p. 560-566.
6. Organisation mondiale de la Santé, 2002, Régime alimentaire, nutrition et prévention des maladies chroniques. Retrieved from: http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_916/fr/index.html.
7. Williams, F.H., Neuromuscular complications of nutritional deficiencies. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 2008. 19(1): p. 125-148, vii.
8. Motlagh, B., MacDonald, J.R. and Tarnopolsky, M.A., Nutritional inadequacy in adults with muscular dystrophy. *Muscle and Nerve*, 2005. 31(6): p. 713-718.
9. Lohman, T.G., Roche, A.F. and Martorell, R., Anthropometric standardization reference manual. Champaign. 1988, Human Kinetics Books: Illinois.
10. Laberge, L., et al., The correlation of CTG repeat length with material and social deprivation in myotonic dystrophy. *Clinical Genetics*, 2007. 71(1): p. 59-66.
11. Health Canada, 2010, Dietary Reference Intakes Tables, Retrieved from: <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/reference/table/index-eng.php>.
12. Health Canada, 2014, Estimated Energy Requirements, Retrieved from: http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/food-guide-aliment/basics-base/1_1_1-eng.php.
13. ESHA Research, 2014, About Us, Retrieved from: <http://www.esha.com/about>.
14. United States Department of Agriculture, 2013, ChooseMyPlate.gov, Retrieved from: <http://www.choosemyplate.gov/>.
15. United States Department of Agriculture, 2013, Food Groups. Retrieved from: <http://www.choosemyplate.gov/food-groups/>.
16. Health Canada, 2007, What is a Food Guide Serving ?, Retrieved from: <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/food-guide-aliment/basics-base/serving-portion-eng.php>.
17. Santé Canada, 2011, BIEN MANGER AVEC LE GUIDE ALIMENTAIRE CANADIEN Ressource à l'intention des éducateurs et communicateurs, Retrieved from: http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/pubs/res-educat-fra.pdf.
18. Axford, M.M., et al., Replacement of the myotonic dystrophy type 1 CTG repeat with 'non-CTG repeat' insertions in specific tissues. *Journal of Medical Genetics*, 2011. 48(7): p. 438-443.
19. Gagnon, C., et al., Towards an integrative approach to the management of myotonic dystrophy type 1. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2007. 78(8): p. 800-806.
20. Aldrich, T.K., Nutritional factors in the pathogenesis and therapy of respiratory insufficiency in neuromuscular diseases. *Monaldi Archives for Chest Disease*, 1993. 48(4): p. 327-330.
21. Willig, T.N., et al., Swallowing problems in neuromuscular disorders. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 1994. 75(11): p. 1175-1181.
22. Kasarskis, E.J., Berryman, S., Vanderleest, J.G., Schneider, A.R. and McClain, C.J., Nutritional status of patients with amyotrophic lateral sclerosis: relation to the proximity of death. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1996. 63: p. 130 - 137.
23. Badireddi, S., et al., Vitamin D Deficiency in Patients With Neuromuscular Diseases With Chronic Respiratory Failure. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 2013.
24. Santé Canada, 2012, Les adultes Canadiens combent-ils leurs besoins en nutriments uniquement grâce à l'alimentation?, Retrieved from: <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/surveill/nutrition/commun/art-nutr-adult-fra.php>.

25. Institut national de santé publique du Québec, 2009, *La consommation alimentaire et les apports nutritionnels des adultes québécois*, Retrieved from: http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/931_RapportNutritionAdultes.pdf.
26. Health Canada, 2006, *Reference Values for Macronutrients*, Retrieved from: http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/reference/table/ref_macronutr_tbl-eng.php.
27. Okada, K., et al., *Protein and energy metabolism in patients with progressive muscular dystrophy*. Journal of Nutritional Science and Vitaminology (Tokyo), 1992. **38**(2): p. 141-154.
28. Sienkiewicz Sizer, F., Piché, L.A., Noss Whitney, E. and Whitney, E., *B Vitamin Roles in Metabolism*, in *Nutrition concepts and controverses Second canadian edition*, N. Education, Editor. 2012. p. 246.
29. Karppanen, H. and E. Mervaala, *Sodium intake and hypertension*. Progress in Cardiovascular Disease, 2006. **49**(2): p. 59-75.
30. Santé Canada, 2015, *Embonpoint et obésité chez les adultes (mesures autodéclarées), 2014*, Retrieved from: <http://www.statcan.gc.ca/pub/82-625-x/2015001/article/14185-fra.htm>.
31. Pessolano, F.A., et al., *Nutritional assessment of patients with neuromuscular diseases*. American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, 2003. **82**(3): p. 182-185.
32. Labege, L., C. Gagnon, and Y. Dauvilliers, *Daytime sleepiness and myotonic dystrophy*. Current Neurology and Neuroscience Reports, 2013. **13**(4): p. 340.
33. Gagnon, C., et al., *Predictors of disrupted social participation in myotonic dystrophy type 1*. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 2008. **89**(7): p. 1246-1255.
34. Zurlo, F., et al., *Skeletal muscle metabolism is a major determinant of resting energy expenditure*. Journal of Clinical Investigation, 1990. **86**(5): p. 1423-1427.
35. Gagnon, C., et al., *Prevalence of lifestyle risk factors in myotonic dystrophy type 1*. Canadian Journal of Neurological Sciences, 2013. **40**(1): p. 42-47.

Table 1. Demographic, socioeconomic and clinical characteristics of patients with DM1

	Women	Men	p
Number of participants	32	20	
Age (years)	49.2 ± 7.1	52.2 ± 9.7	0.1982
Weight (kg)	63.6 ± 17.0	76.5 ± 19.0	0.0144
Body mass index (kg/m ²)	25.4 ± 6.4	25.9 ± 6.1	0.7753
Waist circumference (cm)	95.5 ± 21.5	101.1 ± 16.4	0.3247
CTG	659.7 ± 440.0	802.0 ± 419.9	0.2538
Range	75 - 1800	80 - 1300	-
Annual family income*, % (n)			
< 14 999	34.4 (11)	40.0 (8)	-
15 000 – 29 999	31.3 (10)	30.0 (6)	-
30 000 – 49 999	15.6 (5)	15.0 (3)	-
> 50 000	18.8 (6)	15.0 (3)	-
Main occupation, % (n)			
Work full time	18.8 (6)	10.0 (2)	-
Work part time	6.3 (2)	5.0 (1)	-
Household	6.3 (2)	0.0 (0)	-
Not working – health reasons	56.3 (18)	55.0 (11)	-
Retirement/Cessation – health reasons	12.5 (4)	10.0 (2)	-
Retirement – other reasons	0.0 (0)	15.0 (3)	-
No response	0.0 (0)	5.0 (1)	-
Marital status, % (n)			
Legally married and not separated	40.6 (13)	30.0 (6)	-
Common law spouse	18.8 (6)	25.0 (5)	-
Legally married and separated	6.3 (2)	0.0 (0)	-
Divorced	9.4 (3)	0.0 (0)	-
Single, never married	25.0 (8)	45.0 (9)	-
Education, % (n)			
< High school	37.5 (12)	25.0 (5)	-
High school	53.1 (17)	50.0 (10)	-
College	9.4 (3)	15.0 (3)	-
University	0.0 (0)	10.0 (2)	-

Data are means ± standard deviation unless otherwise indicated. CTG: number of repetitions of the trinucleotide cytosine-thymine-guanine. *Can\$. P-values assess differences in results between women and men. Dashes are present in the p-value column for the CTG range, the annual family income, the main occupation, the marital status and the education as differences in women and men have not been assessed for those variables.

Table 2. Energy and macronutrient intakes of women and men with DM1

	Women	EER/AMDR ¹	RDA/AI ²	Men	AMDR/EER ¹	RDA/AI ²	p
Total energy (kcal/day)	1858.7 ± 869.9	1800	NA	2013.5 ± 680.4	2150	NA	0.2953
Carbohydrate (g/day)	193.5 ± 76.3	NA	130	247.5 ± 92.5	NA	130	0.0252
Carbohydrate (% of kcals)	43.4 ± 9.3	45 – 65	NA	50.1 ± 12.4	45 – 65	NA	0.0471
Fiber (g/day)	12.2 ± 6.1	NA	25	12.9 ± 5.8	NA	38	0.6871
Sugar (g/day)	73.0 ± 45.9	NA	NA	110.3 ± 66.4	NA	NA	0.0193
Carbohydrates kcals from sugars (%)	36.8 ± 14.9	< 25	NA	41.4 ± 14.8	< 25	NA	0.2803
Protein (g/day)	73.8 ± 40.3	NA	46	70.7 ± 25.5	NA	56	0.6257
Protein (% of kcals)	16.4 ± 4.0	10 – 35	NA	15.3 ± 5.5	10 – 35	NA	0.4171
Fat (g/day)	80.6 ± 54.8	NA	ND	74.8 ± 36.3	NA	ND	0.9507
Fat (% of kcals)	37.8 ± 9.6	20 – 35	NA	32.5 ± 9.0	20 – 35	NA	0.9570
Monounsaturated fats (g/day)	15.4 ± 14.3	ND	NA	12.5 ± 7.5	ND	NA	0.9493
Polyunsaturated fats (g/day)	4.09 ± 3.07	NA	12.1 – 13.1	5.69 ± 8.92	NA	15.6 – 18.6	0.2879
Saturated fats (g/day)	30.0 ± 23.4	NA	LAP	26.4 ± 14.3	NA	LAP	0.7993
Trans fats (g/day)	1.13 ± 1.10	NA	LAP	0.69 ± 0.76	NA	LAP	0.1649
Cholesterol (mg/day)	246.2 ± 146.4	NA	< 300	237.7 ± 151.4	NA	< 300	0.8410

Data are means ± standard deviation. NA: Not applicable; ND: Not determined; LAP: As low as possible while consuming a nutritionally adequate diet; EER/AMDR: Estimated energy requirements/Acceptable macronutrient distribution range; RDA/AI: Recommended dietary allowances/Adequate intakes. ¹EERs are shown in bold type and AMDR are shown in normal type. ²RDAs are shown in bold type and AIs are shown in normal type. P-values assess differences in results between women and men.

Table 3. Vitamin intakes of women and men with DM1

	Women	RDA/AI ¹	Men	RDA/AI ¹	p
Biotin (mcg/day)	9.51 ± 15.4	30	6.84 ± 7.19	30	0.4025
Pantothenic acid (mg/day)	2.99 ± 1.71	5	2.92 ± 1.68	5	0.8799
Vitamin A (IU/day)	5345.1 ± 6262.6	2333	4205.1 ± 3112.6	3000	0.3877
Vitamin B1 (mg/day)	0.76 ± 0.45	1.1	1.00 ± 0.63	1.2	0.1071
Vitamin B2 (mg/day)	1.09 ± 0.56	1.1	1.31 ± 0.72	1.3	0.2257
Vitamin B3 (mg/day)	12.6 ± 7.9	14	13.9 ± 9.6	16	0.5745
Vitamin B6 (mg/day)	0.92 ± 0.70	1.3	1.30 ± 1.39	1.7	0.2602
Vitamin B9 (mcg/day)*	123.5 ± 74.8	400	226.2 ± 284.0	400	0.1237
Vitamin B12 (mcg/day)	3.87 ± 3.19	2.4	3.03 ± 2.97	2.4	0.3512
Vitamin C (mg/day)	62.3 ± 59.7	75	71.7 ± 59.4	90	0.5850
Vitamin D (ug/day)	1.98 ± 1.72	15	2.18 ± 1.87	15	0.6885
Vitamin E (mg/day)	2.38 ± 2.06	15	3.29 ± 5.00	15	0.3614
Vitamin K (ug/day)	27.3 ± 33.7	90	20.1 ± 32.3	120	0.4490

Data are means ± standard deviation. RDA/AI: Recommended Dietary Allowances/Adequate Intakes. ¹RDAs are shown in bold type and AIs are shown in normal type. *Values for vitamin B9 include combined values for folate and folic acid. P-values assess differences in results between women and men.

Table 4. Mineral intakes of women and men with DM1

	Women	RDA/AI ¹	Men	RDA/AI ¹	p
Calcium (mg/day)	576.5 ± 290.0	1000	681.3 ± 394.1	1000	0.2580
Chlorine (mg/day)	283.8 ± 253.4	2300	303.4 ± 293.7	2000	0.8040
Chromium (mcg/day)	3.32 ± 4.91	25	2.11 ± 4.15	30	0.3763
Copper (mg/day)	0.53 ± 0.33	0.90	0.53 ± 0.28	0.90	0.9492
Fluoride (mg/day)	0.52 ± 0.62	3	0.54 ± 0.50	4	0.9132
Iodine (mcg/day)	29.3 ± 25.2	150	32.5 ± 27.7	150	0.6842
Iron (mg/day)	10.9 ± 5.7	18	12.1 ± 7.1	8	0.4504
Magnesium (mg/day)	117.9 ± 68.3	320	127.2 ± 61.9	420	0.6235
Phosphorus (mg/day)	598.0 ± 313.7	700	613.4 ± 248.8	700	0.8527
Potassium (mg/day)	1410.0 ± 787.9	4700	1567.7 ± 894.1	4700	0.2849
Selenium (mcg/day)	50.6 ± 31.4	55	56.6 ± 36.3	55	0.5307
Sodium (mg/day)	2845.4 ± 1449.0	1500	2931.9 ± 1146.2	1300	0.8122
Zinc (mg/day)	7.43 ± 5.95	8	7.38 ± 6.76	11	0.9762

Data are means ± standard deviation. RDA/AI: Recommended Dietary Allowances/Adequate Intakes. ¹RDAs are shown in bold type and AIs are shown in normal type. P-values assess differences in results between women and men.

Table 5. Dietary intakes of women and men with DM1 according to the Canada's Food Guide

	Women	Recommended number of Food Guide's (servings/day)	Men	Recommended number of Food Guide's (servings/day)	p
Vegetables and fruits (servings/day)	4.36 ± 2.88	7 – 8	4.32 ± 3.20	7	0.9663
Grain products (servings/day)	3.94 ± 2.19	6 – 7	4.85 ± 2.48	7	0.1691
Milk and alternatives (servings/day)	0.95 ± 0.78	2	1.10 ± 1.17	3	0.6231
Meat and alternatives (servings/day)	2.32 ± 1.67	2	1.93 ± 1.07	3	0.3058

Data are means ± standard deviation. P-values assess differences in results between women and men.

CHAPITRE 6 – CONCLUSION

Cette étude avait pour objectifs de décrire les habitudes alimentaires et les apports nutritionnels de sources alimentaires des personnes atteintes de DM1 de la région du SLSJ. Notre étude s'avère novatrice pour plusieurs raisons. Tout d'abord, une seule étude similaire à la nôtre avait été réalisée auparavant, et ce, auprès d'un petit échantillon total de 51 participants souffrant de maladies neuromusculaires, dont seulement 29 participants souffrant de DM1. Cette étude avait été réalisée auprès de participants de la province de l'Ontario. Notre étude est donc la première à s'intéresser aux habitudes alimentaires de la population atteinte de DM1 de la région du SLSJ spécifiquement, région où la prévalence de cette pathologie est particulièrement élevée. De plus, la taille de notre échantillon est plus importante, soit 52 participants souffrant de DM1. Il est aussi pertinent de mentionner que notre étude a également comparé les apports nutritionnels en fonction du phénotype clinique de la DM1 et du genre des participants, ce qui représente une nouveauté dans la recherche sur la DM1. Finalement, notre étude a décrit le nombre de portions d'aliments des 4 groupes alimentaires du GAC consommées sur une base quotidienne par les personnes atteintes de DM1, variable qui n'avait pas été étudiée auparavant.

Bien que les apports moyens en énergie d'origine alimentaire des participants des deux sexes respectaient les recommandations et que les apports protéiques moyens provenant des aliments excédaient les recommandations, 13,5 % des participants étaient en sous-poids. Il est important de souligner le fait qu'on ignore si les besoins en énergie et en protéines des personnes atteintes de DM1 sont semblables, inférieurs ou supérieurs à ceux de la population générale. En effet, l'hyper catabolisme présent dans la DM1 pourrait faire en sorte que les besoins énergétiques et protéiques de cette population soient plus élevés que ceux de la population générale. Dans un tel cas, notre étude aurait sous-estimé la prévalence des apports énergétiques insuffisants auprès de notre échantillon. Le sous-poids de certains participants laisse supposer que les personnes aux prises avec la DM1 sont particulièrement à risque de souffrir de dénutrition protéino-énergétique.

Toujours en accord avec nos hypothèses, les participants de notre étude avaient une consommation insuffisante de fruits et de légumes. Les apports alimentaires en plusieurs nutriments généralement retrouvés dans les fruits et les légumes (vitamines, minéraux et fibres) étaient également déficients, tel que nous en avons émis l'hypothèse. Ces résultats permettent donc de conclure que les individus atteints de la DM1 sont susceptibles de souffrir de carences en plusieurs vitamines et minéraux, carences qui, à leur tour, pourraient accentuer et/ou précipiter certaines des atteintes de cette maladie. Cependant, des études additionnelles sont

nécessaires afin de supporter cette hypothèse. Les résultats obtenus permettent également de constater que les personnes atteintes de DM1 sont à risque d'avoir un apport en fibres de sources alimentaires insuffisant.

Outre la consommation de fruits et de légumes, les apports étaient insuffisants pour tous les groupes alimentaires du GAC, à l'exception de la viande et des substituts chez les femmes. Dans un premier temps, comme les apports énergétiques moyens des participants étaient insuffisants, il est possible que la faible consommation d'aliments des quatre groupes alimentaires résulte d'un apport alimentaire total insuffisant. Toutefois, cette faible consommation d'aliments des quatre groupes alimentaires pourrait également être induite par une plus grande contribution des aliments de faible densité nutritionnelle à l'apport alimentaire total des personnes aux prises avec la DM1. Les apports excessifs en sucres simples, en lipides et en sodium de nos participants soutiennent cette hypothèse.

Finalement, tel qu'attendu, une grande proportion (51,9 %) de nos participants souffraient d'embonpoint ou étaient obèses. Il est également possible que la prévalence du surpoids et de l'obésité chez les participants soit encore plus élevée que celle déterminée par notre étude. En effet, pour notre étude, le statut pondéral des participants a été évalué à l'aide de l'IMC. Toutefois, en raison de la perte musculaire caractéristique de la DM1, l'IMC peut sous-estimer l'embonpoint et le surpoids chez les personnes atteintes de cette pathologie.

La principale limite de notre étude était l'absence de groupe témoin. Néanmoins, nous avons pallié à cette limite en comparant nos résultats avec les apports nutritionnels et alimentaires de la population canadienne et de la population québécoise, apports déterminés par Santé Canada et l'Institut national de santé publique du Québec, respectivement. Les participants de notre étude avaient des apports alimentaires fournissant une quantité insuffisante de plusieurs nutriments, soit les fibres, les acides gras polyinsaturés, la biotine, l'acide pantothénique, les vitamines B₁, B₂ (chez les femmes uniquement), B₃, B₉, C, D, E, K ainsi que le calcium, le chlore, le chrome, le cuivre, le fluor, l'iode, le fer (chez les femmes uniquement), le magnésium, le phosphore, le potassium, le sélénium (chez les femmes uniquement) et le zinc. Dans le cas de certains nutriments, soit les sucres, les lipides (chez les femmes uniquement) et le sodium, les apports alimentaires des participants étaient excessifs. Toutefois, pour plusieurs nutriments, leur insuffisance ou leur excès dans l'alimentation ne semblaient pas avoir plus d'ampleur au sein de la population avec DM1 de la région du SLSJ qu'au sein des populations canadienne et québécoise générales. En effet, tel que relaté au chapitre 5, lorsqu'on compare les apports nutritionnels alimentaires de nos participants aux apports nutritionnels des populations canadienne et québécoise générales, on constate que les apports nutritionnels s'avèrent, en grande partie, inadéquats pour les mêmes nutriments. C'est le cas, par exemple, pour les apports excessifs en sodium ou les apports insuffisants en fibres. Ceci révèle que les apports nutritionnels alimentaires inadéquats des personnes avec

DM1 ne sont pas en cause dans le développement de la DM1. Toutefois, ceci n'écarte pas l'hypothèse que l'alimentation nutritionnellement inadéquate des personnes avec DM1 puisse augmenter la morbidité, voire la mortalité des individus aux prises avec la DM1, par exemple, en accélérant les processus physiopathologiques associés à la DM1. Ceci n'écarte pas non plus la possibilité que les apports nutritionnels inadéquats des personnes avec DM1 influencent négativement indirectement la situation psychosociale de ces personnes, tel que leur faible niveau de revenu ou de scolarité. En effet, si l'hypothèse qu'une nutrition inadéquate puisse accélérer les processus physiopathologiques de la DM1, elle pourrait donc augmenter les handicaps causés par les atteintes de la maladie et, par conséquent, affecter les sphères psychosociales de la vie des personnes atteintes de DM1. Bien que les résultats de notre étude indiquent que les apports nutritionnels alimentaires des individus aux prises avec la DM1 ne sont pas plus inadéquats que ceux des populations canadienne et québécoise générales, nos résultats indiquent que les apports alimentaires des personnes avec DM1 de la région du SLSJ respectent nettement moins les recommandations du GAC que ceux de la population générale. Ceci est le cas pour les fruits et les légumes, les produits céréaliers et le lait et ses substituts chez les femmes et pour les fruits et les légumes, pour le lait et ses substituts et pour la viande et ses substituts chez les hommes.

Nos résultats se basaient sur les apports alimentaires auto-rapportés des participants dans leur journal alimentaire. Il se peut donc que les participants aient oublié ou omis volontairement d'inscrire certains aliments et boissons consommés faussant ainsi les résultats obtenus pour les habitudes alimentaires et les apports nutritionnels. De plus, les atteintes cognitives, telles que le retard mental et la dysfonction exécutive dont souffrent certains patients atteints de DM1, ont également pu fausser les données auto-rapportées relatives aux habitudes alimentaires et aux apports nutritionnels. Toutefois, ce biais a été largement réduit étant donné qu'un ergothérapeute adéquatement formé pour cette tâche a révisé les données des journaux alimentaires auprès de chacun des participants.

Finalement, une autre des limites de notre étude reposait dans la composition de notre échantillon final. En effet, certains des individus ciblés pour participer à notre étude, soit l'ensemble des patients recevant un suivi à la CMNM de Jonquière, ont refusé d'y participer ou étaient dans l'incapacité d'y participer. De plus, parmi les personnes ciblées pour participer à l'étude, certaines sont décédées et n'y ont donc pas participé. Il est possible que certaines des personnes ciblées pour participer à l'étude, mais n'y ayant pas participé étaient plus sévèrement affectées par la DM1 que les participants. En effet, on peut émettre l'hypothèse que les personnes étant décédées et n'ayant donc pas participé à l'étude présentaient des atteintes plus sévères de la DM1 que les participants. Par opposition, certaines des personnes ayant refusé de participer à l'étude pourraient avoir été moins sévèrement atteintes par la DM1, ce qui se traduirait par un manque d'intérêt à

participer à la recherche portant sur cette maladie. Dans de tels cas, le portrait des habitudes alimentaires et des apports nutritionnels alimentaires des personnes atteintes de DM1 de la région du SLSJ que notre étude a dressé pourrait ne pas être tout à fait représentatif de l'ensemble de la population du SLSJ souffrant de DM1.

Les résultats de la présente étude ont permis de démontrer que les individus aux prises avec la DM1 ont une alimentation inadéquate, et ce, à plusieurs points de vue. Ces personnes sont susceptibles de souffrir de dénutrition protéino-énergétique, de souffrir d'embonpoint ou d'obésité, de développer une variété de carences en micronutriments ou d'avoir des apports excédant les recommandations canadiennes pour certains autres nutriments. Ces problèmes nutritionnels pourraient influencer négativement le pronostic de la maladie et augmenter la sévérité des atteintes de la DM1. Les résultats obtenus ont permis de mettre en évidence les aspects nutritionnels se révélant problématiques au sein de la population du SLSJ atteinte de DM1 et pourront permettre d'orienter les interventions diététiques auprès de cette clientèle. Des programmes de nutrition s'adressant spécifiquement aux personnes aux prises avec la DM1 et ciblant les problématiques nutritionnelles de cette population pourront également être développés grâce aux résultats de notre étude. Notre étude a également permis de mettre en lumière la nécessité d'étudier de manière plus approfondie l'alimentation et la nutrition des individus souffrant de DM1. En effet, des études futures seront nécessaires afin de déterminer les facteurs biopsychosociaux qui pourraient influencer les habitudes alimentaires des personnes avec la DM1. De plus, d'autres études seront nécessaires afin de déterminer les influences spécifiques des habitudes alimentaires sur les atteintes de la DM1. Finalement, des études ultérieures devront déterminer si les besoins nutritionnels des personnes atteintes de DM1 diffèrent de ceux de la population générale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Marinis, G. and G. Sharma, Nutrition and Neuromuscular Disease, in Nutrition in Pediatric Pulmonary Disease, R. Dumont and Y. Chung, Editors. 2014, Springer New York. p. 99-112.
2. Greenwood, D.I., Nutrition management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nutrition in Clinical Practice*, 2013. 28(3): p. 392-399.
3. Santé Canada, 2011, BIEN MANGER AVEC LE GUIDE ALIMENTAIRE CANADIEN Ressource à l'intention des éducateurs et communicateurs. Tiré de: http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/pubs/res-educat-fra.pdf.
4. Moubarac, J.C., et al., Consumption of ultra-processed foods and likely impact on human health. Evidence from Canada. *Public Health Nutrition*, 2013. 16(12): p. 2240-2248.
5. Santé Canada, 2015, Beverage consumption of Canadian adults. Tiré de: <http://www.statcan.gc.ca/pub/82-003-x/2008004/article/10716/6500244-eng.htm>.
6. Santé Canada, 2015, Fruit and vegetable consumption, 2014. Tiré de: <http://www.statcan.gc.ca/pub/82-625-x/2015001/article/14182-eng.htm>.
7. Motlagh, B., J.R. MacDonald, and M.A. Tarnopolsky, Nutritional inadequacy in adults with muscular dystrophy. *Muscle and Nerve*, 2005. 31(6): p. 713-718.
8. Axford, M.M., et al., Replacement of the myotonic dystrophy type 1 CTG repeat with 'non-CTG repeat' insertions in specific tissues. *Journal of Medical Genetics*, 2011. 48(7): p. 438-443.
9. Gagnon, C., et al., Towards an integrative approach to the management of myotonic dystrophy type 1. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2007. 78(8): p. 800-806.
10. Mathieu, J., M. De Braekeleer, and C. Prevost, Genealogical reconstruction of myotonic dystrophy in the Saguenay-Lac-Saint-Jean area (Quebec, Canada). *Neurology*, 1990. 40(5): p. 839-842.
11. Mathieu, J., et al., A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology*, 1999. 52(8): p. 1658-1662.
12. Mathieu, J. and C. Prevost, Epidemiological surveillance of myotonic dystrophy type 1: a 25-year population-based study. *Neuromuscular Disorders*, 2012. 22(11): p. 974-979.
13. Gouvernement du Québec, 2010, Saguenay-Lac-Saint-Jean: population à effet fondateur. Offre de tests génétiques au Saguenay-Lac-Saint-Jean, Tiré de: <http://genetique.santesaglac.com/>.
14. Bird, T.D. *Myotonic Dystrophy Type 1*. 1999 2013; GeneReviews:[Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1165/>].
15. Schara, U. and B.G. Schoser, Myotonic dystrophies type 1 and 2: a summary on current aspects. *Seminars in Pediatric Neurology*, 2006. 13(2): p. 71-79.
16. Echenne, B., et al., Myotonic dystrophy type I in childhood: Long-term evolution in patients surviving the neonatal period. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2008. 12(3): p. 210-223.
17. Bonneau, D, 2012, Héritéité monogénique. Tiré de: http://umvf.univ-nantes.fr/genetique-medicale/enseignement/genetique_4/site/html/2.html.
18. Harley, H.G., et al., Size of the unstable CTG repeat sequence in relation to phenotype and parental transmission in myotonic dystrophy. *The American Journal of Human Genetics*, 1993. 52(6): p. 1164-1174.
19. Zeesman, S., N. Carson, and D.T. Whelan, Paternal transmission of the congenital form of myotonic dystrophy type 1: a new case and review of the literature. *American Journal of Medical Genetics*, 2002. 107(3): p. 222-226.
20. Diixonith, 2013, Épissage alternatif de l'ARN. Tiré de: <http://www.exonhit.com/fr/technologie/epissage-alternatif-de-l-arn>.
21. Foff, E.P. and M.S. Mahadevan, Therapeutics development in myotonic dystrophy type 1. *Muscle and Nerve*, 2011. 44(2): p. 160-169.
22. Timchenko, L.T., Myotonic dystrophy: the role of RNA CUG triplet repeats. *The American Journal of Human Genetics*, 1999. 64(2): p. 360-364.

23. Angelini, C. and E. Tasca, Fatigue in muscular dystrophies. *Neuromuscular Disorders*, 2012. 22 Suppl 3: p. S214-220.
24. Loro, E., et al., Normal myogenesis and increased apoptosis in myotonic dystrophy type-1 muscle cells. *Cell Death and Differentiation*, 2010. 17(8): p. 1315-1324.
25. Zhang, M. and McLennan, IS, During secondary myotube formation, primary myotubes preferentially absorb new nuclei at their ends. *Developmental Dynamics*, 1995. 204(2): p. 168-177.
26. Hanai, J., et al., The muscle-specific ubiquitin ligase atrogin-1/MAFbx mediates statin-induced muscle toxicity. *The Journal of Clinical Investigation*, 2007. 117(12): p. 3940-3951.
27. Kernbaum, S., et al., *Dictionnaire de Médecine Flammarion 7e édition*. 2001, Flammarion: Paris. p. 1-932.
28. Gumucio, JP. and Mendias, CL., Atrogin-1, MuRF-1, and sarcopenia. *Endocrine*, 2013. 43(1): p. 12-21.
29. Straub, V. and Campbell, KP., Muscular dystrophies and the dystrophin-glycoprotein complex. *Current Opinion in Neurology*, 1997. 10(2): p. 168-175.
30. Gonzalez-Barriga, A., et al., Cell membrane integrity in myotonic dystrophy type 1: implications for therapy. *PLOS ONE*, 2015. 10(3): p. e0121556.
31. Collins, 2016, Collins Dictionaries. Tiré de: <http://www.collinsdictionary.com/dictionary/english/revertant>.
32. Laberge, L., C. Gagnon, and Y. Dauvilliers, Daytime sleepiness and myotonic dystrophy. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2013. 13(4): p. 340.
33. Minnerop, M., et al., The brain in myotonic dystrophy 1 and 2: evidence for a predominant white matter disease. *Brain*, 2011. 134(Pt 12): p. 3530-3546.
34. Winblad, S., et al., Depression in Myotonic Dystrophy type 1: clinical and neuronal correlates. *Behavioral and Brain Functions*, 2010. 6: p. 25.
35. Harper, P.S., Pituitary function, in *Myotonic Dystrophy Third Edition*, W.B. Saunders, Editor. 2001, Harcourt Publishers: United Kingdom. p. 178 - 180.
36. U.S. National Library of Medicine, 2016, Pituitary gland. Tiré de: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/anatomyvideos/000099.htm>.
37. Hashimoto, T., et al., Neuroimaging study of myotonic dystrophy. II. MRI measurements of the brain. *Brain and Development*, 1995. 17(1): p. 28-32.
38. Takeda, R. and Ueda, M., Pituitary-gonadal function in male patients with myotonic dystrophy- serum luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and testosterone levels and histological damage of the testis. *Acta Endocrinologica (Copenh)*, 1977. 84(2): p. 382-389.
39. Febres, F., et al., Hypothalamic-pituitary-gonadal function in patients with myotonic dystrophy. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1975. 41(5): p. 833-840.
40. Harper, P.S., The electrophysiological basis of myotonia, in *Myotonic Dystrophy Third Edition*, W.B. Saunders, Editor. 2001 Harcourt Publishers: United Kingdom. p. 286 - 306.
41. Parks, E.J. and M.A. McCrory, When to eat and how often? *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2005. 81(1): p. 3-4.
42. Équipe de professionnels de la santé de Diabète Québec, 2010, Comment l'obésité cause le diabète et que peut-on y faire ? Tiré de: http://www.diabete.qc.ca/html/vivre_avec_diabete/obesite_causes.html.
43. Harper, P.S., Diabetes mellitus and insulin resistance, in *Myotonic Dystrophy Third Edition*, W.B. Saunders, Editor. 2001, Harcourt Publishers: United Kingdom. p. 180 - 183.
44. Harper, P.S., Reproductive loss, in *Myotonic Dystrophy Third Edition*, W.B. Saunders, Editor. 2001, Harcourt Publishers: United Kingdom. p. 176 - 178.
45. Verpoest, W., et al., The reproductive outcome of female patients with myotonic dystrophy type 1 (DM1) undergoing PGD is not affected by the size of the expanded CTG repeat tract. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2010. 27(6): p. 327-333.
46. Kim, W.B., et al., Myotonic dystrophy type 1 presenting as male infertility. *Korean Journal of Urology*, 2012. 53(2): p. 134-136.

47. Kalafateli, M., et al., Abnormal liver function tests in a patient with myotonic dystrophy type 1. *Annals of Hepatology*, 2012. 11(1): p. 130-133.
48. Umemoto, G., et al., Dysphagia in Duchenne muscular dystrophy versus myotonic dystrophy type 1. *Muscle and Nerve*, 2012. 46(4): p. 490-495.
49. Sjaastad, O., Intestinal absorption in myotonic dystrophy. *Acta Neurologica Scandinavica*, 1975. 51(1): p. 59-73.
50. Fregonezi, G., et al., Heart rate variability in myotonic dystrophy type 1 patients. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2012. 98(4): p. 353-360.
51. Pelargonio, G., Dello Russo, A., Sanna, T., De Martino, G. and Bellocchi, F., Myotonic dystrophy and the heart. *Heart and Lung*, 2002. 88(6): p. 665 - 670.
52. Nazarian, S., et al., Clinical predictors of conduction disease progression in type I myotonic muscular dystrophy. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 2011. 34(2): p. 171-176.
53. National Heart, Lung, and Blood Institute, 2015, What is Coronary Heart Disease? Tiré de: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/cad>.
54. Naghavi, M., Introduction, in *Asymptomatic Atherosclerosis: Pathophysiology, Detection and Treatment*, Humana Press. 2010, Springer Science+Business Media: New York. p. 709-710.
55. Harper, P.S., The heart, in *Myotonic Dystrophy Second Edition*. 2009, Oxford University Press: United States. p. 20 - 21.
56. Vujnic, M., et al., Metabolic syndrome in patients with myotonic dystrophy type 1. *Muscle and Nerve*, 2015. 52(2): p. 273-277.

57. O'Brien, T., Harper, PS. and Newcombe, RG., Blood pressure and myotonic dystrophy. *Clinical Genetics*, 1983. 23(6): p. 422-426.
58. Palazzolo, J., et al., Progressive conduction disturbance in myotonic dystrophy. *Cardiology Journal*, 2011. 18(3): p. 322-325.
59. Harper, P.S., The eye in myotonic dystrophy, in *Myotonic Dystrophy Third Edition*, W.B. Saunders, Editor. 2001, Harcourt Publishers: United Kingdom. p. 199 - 221.
60. Harper, P.S., Respiratory muscle involvement, in *Myotonic Dystrophy Third Edition*, W.B. Saunders, Editor. 2001, Harcourt Publishers: United Kingdom. p. 126 - 129.
61. Harper, P.S., Myotonia, in *Myotonic Dystrophy Third Edition*, W.B. Saunders, Editor. 2001, Harcourt Publishers: United Kingdom. p. 30 - 34.
62. U.S. National Library of Medicine, 2016, Myotonic dystrophy. Tiré de: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/myotonic-dystrophy>.
63. Caruso, G. and Ferrannini, E., Conventional electromyography in myotonic dystrophy. *Riv Patol Nerv Ment*, 1976. 97(5): p. 263-276.
64. Tyler, FH., The Differentiation of Myotonia and Pseudomyotonia, in *Progressive Muskeldystrophie Myotonie ` Myasthenie*, Kuhn, E., Editor. 1966, Springer-Verlag Berlin Heidelberg: New York. p. 289-294.
65. Kaminsky, P., et al., IgG deficiency and expansion of CTG repeats in myotonic dystrophy. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2011. 113(6): p. 464-468.
66. Schroeder, H.W., Jr. and L. Cavacini, Structure and function of immunoglobulins. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2010. 125(2 Suppl 2): p. S41-52.
67. Gagnon, C., et al., Predictors of disrupted social participation in myotonic dystrophy type 1. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2008. 89(7): p. 1246-1255.
68. Winblad, S., C. Lindberg, and S. Hansen, Cognitive deficits and CTG repeat expansion size in classical myotonic dystrophy type 1 (DM1). *Behavioral and Brain Functions* 2006. 2: p. 16.
69. Winblad, S., et al., Facial emotion recognition in myotonic dystrophy type 1 correlates with CTG repeat expansion. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2006. 77(2): p. 219-223.
70. Chouinard, M.C., et al., The potential of disease management for neuromuscular hereditary disorders. *Rehabilitation Nursing*, 2009. 34(3): p. 118-126.

71. Cup, E.H., et al., Living with myotonic dystrophy; what can be learned from couples? A qualitative study. *BMC Neurology*, 2011. 11: p. 86.
72. Natterlund, B., L.G. Gunnarsson, and G. Ahlstrom, Disability, coping and quality of life in individuals with muscular dystrophy: a prospective study over five years. *Disability and Rehabilitation*, 2000. 22(17): p. 776-785.
73. Miro, J., et al., Impact of biopsychosocial factors on chronic pain in persons with myotonic and facioscapulohumeral muscular dystrophy. *American Journal of Hospice and Palliative Care*, 2009. 26(4): p. 308-319.
74. Organisation mondiale de la Santé et Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, 2002, Régime alimentaire, nutrition et prévention des maladies chroniques. Tiré de: http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_916/fr/index.html.
75. Organisation mondiale de la Santé, 2014, Nutrition. Tiré de: <http://www.who.int/topics/nutrition/fr/>.
76. Santé Canada, 2013, Apports nutritionnels de référence. Tiré de: <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/reference/index-fra.php>.
77. Health Canada, 2010, Dietary Reference Intakes Tables. Tiré de: <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/reference/table/index-eng.php>.
78. Health Canada, 2014, Estimated Energy Requirements. Tiré de: http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/food-guide-aliment/basics-base/1_1_1-eng.php.
79. C. Desport, J., M. Preux, P., Bouteloup-Demange, C., Clavelou, P., Beaufrère, B., Bonnet, C. and P. Couratier, P., Validation of bioelectrical impedance analysis in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2003. 77: p. 1179 - 1185.
80. Gagnon, C., et al., Prevalence of lifestyle risk factors in myotonic dystrophy type 1. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 2013. 40(1): p. 42-47.
81. Okada, K., et al., Protein and energy metabolism in patients with progressive muscular dystrophy. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology (Tokyo)*, 1992. 38(2): p. 141-154.
82. Gouvernement du Québec, 2012, Approche adaptée à la personne âgée en milieu hospitalier - Nutrition: Dénutrition. Tiré de: <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2012/12-830-04W.pdf>.
83. Les Presses de l'Université Laval, Le bilan azoté, in *Review of Medical Physiology (21st Edition)*, P.H. Inc., Editor. 2003. p. 281.
84. United States National Library of Medicine, 2013, Amino acids. Tiré de: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/002222.htm>.
85. Mosoni, L., et al., High whey protein intake delayed the loss of lean body mass in healthy old rats, whereas protein type and polyphenol/antioxidant supplementation had no effects. *PLOS ONE*, 2014. 9(9): p. e109098.
86. Coker, R.H., et al., Whey protein and essential amino acids promote the reduction of adipose tissue and increased muscle protein synthesis during caloric restriction-induced weight loss in elderly, obese individuals. *Nutrition Journal*, 2012. 11: p. 105.
87. Carbone, J.W., J.P. McClung, and S.M. Pasiakos, Skeletal muscle responses to negative energy balance: effects of dietary protein. *Advances in Nutrition*, 2012. 3(2): p. 119-126.
88. McCrory, M.A., Kim, H., C. Wright, N., A. Lovelady, C., Aitkens, S. and D.Kilmer, D., Energy expenditure, physical activity, and body composition of ambulatory adults with hereditary neuromuscular disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1998. 67: p. 1162 - 1169.
89. Kasarskis, E.J., Berryman, S., Vanderleest, J.G., Schneider, A.R. and McClain, C.J., Nutritional status of patients with amyotrophic lateral sclerosis: relation to the proximity of death. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1996. 63: p. 130 - 137.
90. Elia, M., et al., Clinical usefulness of urinary 3-methylhistidine excretion in indicating muscle protein breakdown. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, 1981. 282(6261): p. 351-354.
91. Korade-Mirnic, Z., et al., Myotonic dystrophy: tissue-specific effect of somatic CTG expansions on allele-specific DMAHP/SIX5 expression. *Human Molecular Genetics*, 1999. 8(6): p. 1017-1023.

92. Ordre professionnel des diététistes du Québec, 2015, Insuffisance rénale aigüe Recommandations alimentaires. Tiré de: <http://opdq.org/mnc/insuffisance-renale-aigue/>.
93. Ordre professionnel des diététiste du Québec, 2015, Évaluation nutritionnelle. Tiré de: <http://opdq.org/mnc/evaluation-nutritionnelle/>.
94. Health Canada, 2006, Reference Values for Macronutrients. Tiré de: http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/reference/table/ref_macronutr_tbl-eng.php.
95. Drewnowski, A. and N. Darmon, The economics of obesity: dietary energy density and energy cost. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2005. 82(1): p. 265S-273S.
96. Organisation mondiale de la Santé, 2014, Nutrition Challenges. Tiré de: <http://www.who.int/nutrition/challenges/en/>.
97. Organisation mondiale de la Santé, 2014, Obésité et surpoids. Tiré de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/>.
98. Pessolano, F.A., et al., Nutritional assessment of patients with neuromuscular diseases. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2003. 82(3): p. 182-185.
99. Summerfield, LM., *Assessment Approaches in Weight Management*, in *Nutrition, Exercise, and Behavior: An Integrated Approach to Weight Management*, Second Edition, W.C. Learning, Editor. 2012, Nelson, Ltd.: Belmont. p. 41-79.
100. Institut de la statistique du Québec, 1998, Enquête sociale et de santé. Tiré de: <http://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/sante/etat-sante/sante-globale/enquete-sociale-sante.pdf>.
101. McCrory, M.A., N.C. Wright, and D.D. Kilmer, Nutritional aspects of neuromuscular diseases. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 1998. 9(1): p. 127-143.
102. Mok, E., Béghin, L., Gachon, P., Daubrosse, C., Fontan, J., Cuisset, J., Gottrand, F., and Hankard, R., Estimating body composition in children with Duchenne muscular dystrophy: comparison of bioelectrical impedance analysis and skinfold-thickness measurements. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2006. 83: p. 65 - 69.
103. Martigne, L., et al., Natural evolution of weight status in Duchenne muscular dystrophy: a retrospective audit. *British Journal of Nutrition*, 2011. 105(10): p. 1486-1491.
104. Wills, A.M., et al., Hypercaloric enteral nutrition in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *The Lancet*, 2014. 383(9934): p. 2065-2072.
105. Peckenpaugh, NJ., *Carbohydrates, Proteins and Fats*, in *Nutrition Essentials and Diet Therapy 10th edition*, S. Elsevier, Editor. 2007: Philadelphia. p. 39.
106. Malik, V.S., M.B. Schulze, and F.B. Hu, Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2006. 84(2): p. 274-288.
107. Bray, G.A., Energy and fructose from beverages sweetened with sugar or high-fructose corn syrup pose a health risk for some people. *Advances in Nutrition*, 2013. 4(2): p. 220-225.
108. Cozma, A.I., et al., Effect of fructose on glycemic control in diabetes: a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Diabetes Care*, 2012. 35(7): p. 1611-1620.
109. Schlundt, D.G., et al., The role of breakfast in the treatment of obesity: a randomized clinical trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1992. 55(3): p. 645-651.
110. Perseghin, G., et al., Postabsorptive and insulin-stimulated energy and protein metabolism in patients with myotonic dystrophy type 1. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2004. 80(2): p. 357-364.
111. Brand, J.C., et al., Food processing and the glycemic index. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1985. 42(6): p. 1192-1196.
112. Gagnon, C., Mathieu, J. and Noreau, L., Life habits in myotonic dystrophy type 1. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 2007. 39(7): p. 560-566.
113. Biesalski, H.K., *Hidden Hunger*, in *Hidden Hunger*, Springer, Editor. 2012: Stuttgart. p. 21 - 27.
114. Institut national de santé publique du Québec, 2009, La consommation alimentaire et les apports nutritionnels des adultes québécois. Tiré de: http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/931_RapportNutritionAdultes.pdf

115. Park, S.K., Tucker, K. L., O'Neil, M. S., Sparrow, D., Vokonas, P. S., Hu, H. and Schwartz, J., Fruit, vegetable and fish consumption and heart rate variability: the Veterans Administration Normative Aging Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2008.
116. Eastwood, M.A., Fiber in the gastrointestinal tract. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1978. 31(10): p. S30-S32.
117. Gibson, A., et al., Effect of fruit and vegetable consumption on immune function in older people: a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2012. 96(6): p. 1429-1436.
118. Sienkiewicz Sizer, F., Piché, L.A., Noss Whitney, E. and Whitney, E., B Vitamin Roles in Metabolism, in *Nutrition concepts and controversies Second canadian edition*, N. Education, Editor. 2012. p.246.
119. Pender, NJ., 2002, *The Health Promotion Model Manual*. Tiré de: http://deepblue.lib.umich.edu/bitstream/handle/2027.42/85350/HEALTH_PROMOTION_MANUAL_Rev_5-2011.pdf.
120. Stein, C.J., et al., Adolescent physical activity and perceived competence: does change in activity level impact self-perception? *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine*, 2007. 40(5): p. 462.e1-462.e8.
121. Santé Canada, 2015, *Embonpoint et obésité chez les adultes (mesures autodéclarées)*, 2014. Tiré de: <http://www.statcan.gc.ca/pub/82-625-x/2015001/article/14185-fra.htm>.
122. Santé Canada, 2015, *Nutritional risk among older Canadians*. Tiré de: <http://www.statcan.gc.ca/pub/82-003-x/2013003/article/11773-eng.htm>.