

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2025

THESE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**FACTEURS ASSOCIES À L'HYPOVENTILATION AU COURS DE LA
DYSTROPHIE MYOTONIQUE DE STEINERT, PROFIL EVOLUTIF SUR
5 ANS**

Présentée et soutenue publiquement le 29/10/2025 à 16h00
au Pôle Formation

Par Mathieu GUILBERT

JURY

Président :

Madame la Professeure Cécile CHENIVESSE

Assesseurs :

Madame la Docteure Lise LANVIN

Madame la Docteure Cyrielle JARDIN

Madame la Docteure Stéphanie FRY

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Thierry PEREZ

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sigles

%théo	Pourcentage de la valeur théorique
ACCP	American college of chest physicians
BDI & TDI	Baseline & Transition Dyspnea Index
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CPT	Capacité pulmonaire totale
CVF	Capacité vitale forcée
DEP	Débit expiratoire de pointe
DM1	Dystrophie myotonique de type 1
EFR	Epreuve fonctionnelle respiratoire
EVA	Echelle visuelle analogique
HAS	Haute autorité de santé
IAC	Index d'apnées centrales
IAH	Index d'apnée-hypopnée
IMC	Indice de masse corporelle
KFSS	Krupp Fatigue Severity Scale
LCR	Liquide céphalo-rachidien
mMRC	Modified Medical Research Council
MNM	Maladie neuromusculaire
OLD	Oxygénothérapie de longue durée
PaCO₂	Pression partielle en dioxyde de carbone
PE_{max}	Pression expiratoire maximale
Pente P0.1	Pente de pression d'occlusion
Pente VE	Pente de ventilation

PI_{max}	Pression inspiratoire maximale
PPC	Pression positive continue
SAHOS	Syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil
SNC	Système nerveux central
SNIP	Sniff Nasal Inspiratory Pressure
SpO₂	Saturation pulsée en oxygène
TILE	Test itératif de latence d'endormissement
VNI	Ventilation non invasive

Sommaire

Avertissement.....	2
Remerciements	Erreur ! Signet non défini.
Sigles.....	3
Sommaire	5
Introduction.....	8
1 La dystrophie myotonique de type 1.....	8
1.1 Physiopathologie	8
1.2 Epidémiologie	9
1.3 Diagnostic.....	9
1.4 Evolution et atteinte respiratoire (périphérique et centrale)	12
1.5 Pronostic et suivi :	13
2 Modalités et outils du suivi fonctionnel	14
2.1 Bilan clinique et évaluation du sommeil	14
2.2 Spirométrie et pléthysmographie	16
2.3 La gazométrie artérielle	16
2.4 Exploration musculaire spécifique non invasives.....	17
2.4.1 Pression inspiratoire maximale (PImax).....	17
2.4.2 Pression inspiratoire maximale lors du reniflement (SNIP)	17
2.4.3 Exploration musculaire expiratoire	18
2.5 Test au CO ₂ , test de « READ ».....	19
3 Justification de l'étude	20
Matériel et méthodes	21
1 Design de l'étude et population	21
1.1 Protocole et déroulement de la recherche	21
1.2 Participants.....	21
1.2.1 Critères d'inclusion.....	21
1.2.2 Critères de non-inclusion	21
2 Cadre réglementaire.....	22
3 Objectifs	23
3.1 Objectif principal	23
3.2 Objectifs secondaires	23
4 Recueil de données.....	24

4.1	Données cliniques	24
4.2	Données paracliniques	24
4.3	Questionnaires, scores, échelles et test utilisés	25
4.3.1	Score d'Epworth.....	25
4.3.2	Echelle de fatigue KFSS (Krupp Fatigue Severity Scale).....	25
4.3.3	Echelle de dyspnée mMRC (Modified Medical Research Council)	26
4.3.4	Scores BDI & TDI (Baseline & Transition Dyspnea Index).....	26
4.3.5	Echelle de BORG.....	26
4.3.6	Le test de réponse au CO2 selon la méthode de Read	27
5	Analyse statistique.....	27
	Résultats.....	30
1	Description de la population étudiée à l'inclusion	30
1.1	Caractéristiques cliniques.....	30
1.2	Questionnaires de symptômes	31
1.3	Caractéristiques paracliniques.....	32
1.3.1	Paramètres fonctionnels	32
1.3.2	Gazométrie	32
1.3.3	Paramètres musculaires respiratoires.....	32
1.3.4	Test de réponse au CO2.....	33
1.3.5	Polysomnographies et tests itératifs de latence d'endormissement (TILE)	34
2	Déterminants de l'hypoventilation.....	36
2.1	Analyse univariée à l'inclusion.....	36
2.2	Analyse multivariée à l'inclusion	39
2.3	Analyse longitudinale univariée par modèle linéaire mixte généralisé.....	40
2.4	Analyse longitudinale multivariée par modèle linéaire mixte généralisé	43
3	Analyses complémentaires.....	44
3.1	Etude des corrélations entre paramètres hors PaCO2	44
3.2	Facteurs associés à la mise en place d'un appareillage à 2 et 5 ans	45
3.2.1	Prédiction de l'instauration d'une VNI à 2 ans.....	45
3.2.2	Prédiction de l'instauration d'une VNI à 5 ans.....	45
3.3	Variations des différents paramètres au cours du suivi	46
3.3.1	Paramètres cliniques	46
3.3.2	Paramètres fonctionnels et musculaires	46
3.3.3	Tests de sensibilité au CO2	46

3.3.4	Paramètres polysomnographiques et TILE	47
3.4	Etude de l'hypersomnolence pathologique dans la DM1	48
3.4.1	Descriptif du sous-groupe « hypersomnolence pathologique ».....	48
3.4.2	Variations des paramètres à 5 ans de suivi	49
	Discussion	51
1	Résultats principaux	51
2	Population	51
3	Hypoventilation et facteurs associés	52
4	Facteurs associés à la mise en place d'un appareillage.....	55
5	Variations des paramètres au cours du suivi.....	57
6	Exploration des altérations du sommeil	58
7	Analyse des corrélations	60
8	Forces et limites de l'étude.....	61
9	Perspectives.....	62
	Conclusion.....	64
	Références	65

Introduction

1 La dystrophie myotonique de type 1

1.1 Physiopathologie

La dystrophie myotonique de type 1 (maladie de Steinert) est une affection rare, faisant partie du spectre des maladies neuromusculaires.

Les maladies neuromusculaires (MNMs) sont des maladies affectant le fonctionnement musculaire via une atteinte des nerfs ou des jonctions neuromusculaires [1] avec pour point commun une évolution courante vers l'atteinte musculaire respiratoire. En effet, la faiblesse des muscles respiratoires et l'altération de la ventilation notamment nocturne sont responsables de troubles du sommeil, de désaturations en oxygène durant la nuit, et d'une hypoventilation.[2] L'hypoventilation survient initialement pendant le sommeil paradoxal, s'étend progressivement aux autres stades de sommeil, puis enfin devient permanente.

La DM1 est une maladie autosomique dominante résultant d'une expansion répétée du trinuécléotide CTG dans la région 3' non codante (3'UTR) du gène DMPK (myotonic dystrophy protein kinase), localisé sur le bras long du chromosome 19 (19q13.3). [3–6]

Chez des sujets sains, la longueur de répétition CTG du gène DMPK est comprise entre 7 et 37 répétitions alors que dans le cas de la DM1, la longueur s'étend de 50 à 6 500 répétitions.[6–8] L'ADN étendu est transcrit pour former des ARN étendus CUG qui s'accumulent dans le noyau, formant des foyers séquestrant les protéines de liaison à l'ARN telles que les protéines MBNL, entraînant des défauts d'épissage et une instabilité de l'ARNm.[4,7]

Il s'agit d'une maladie associée au phénomène d'anticipation génétique, par le biais duquel la longueur de répétition du triplet CTG est instable et a tendance à s'étendre davantage lors de la transmission aux générations suivantes, conduisant progressivement à une aggravation de l'atteinte et à une apparition plus précoce de la maladie.[9] L'expansion CTG continue sa progression au cours de la maladie

induisant une aggravation des symptômes avec l'âge.[6,7,10,11] Il est également rapporté une corrélation génotype-phénotype entre la longueur de répétition avec la gravité de la maladie [4,10,12–14] et les paramètres respiratoires [15,16].

Dans la DM1 congénitale, la plupart des enfants héritent de l'expansion CTG de leur mère.[17] Lorsque l'expansion CTG est transmise par le père, elle a tendance à rester relativement stable ou à augmenter modérément en taille alors que lorsqu'elle est transmise par la mère, il est plus probable que la taille de l'expansion augmente significativement (> 1000–6500 répétitions), conduisant souvent à une atteinte congénitale.[14] La majorité des patients atteints de DM1 qui héritent des expansions de leur père ne développent pas de dystrophie congénitale, même si la longueur de répétition est supérieure aux longueurs d'expansion généralement trouvées dans les dystrophies congénitales, ce qui suggère que d'autres facteurs, en plus de la longueur de répétition CTG, contribuent aux symptômes.[6,7]

1.2 Epidémiologie

Bien qu'étant une maladie rare, la DM1 est la plus fréquente des dystrophies musculaires de l'adulte. La découverte de la mutation de la DM1 en 1992 a fourni le troisième exemple (après la maladie de Kennedy et le syndrome de l'X fragile) d'une maladie génétique humaine causée par l'expansion d'une répétition. [8]

La prévalence de la DM1 varie de 5 à 20 pour 100 000 habitants [18–22] en fonction des études épidémiologiques avec une prévalence globale d'environ 9 cas pour 100 000 habitants selon une récente revue systématique de la littérature par Liao et al. en 2022 avec un intervalle de confiance IC 95 % [4,73 - 15,21]. [23]

Une étude américaine récente de prévalence génétique portant sur 50 382 naissances consécutives dans l'État de New York a estimé la prévalence à environ 1 cas pour 2 100 individus, bien au-delà des estimations habituellement rapportées. [24] La prévalence de la maladie au Québec se situe aux alentours de 1 cas pour 550 habitants, dépassant la aussi la prévalence habituellement rapportée. [25]

1.3 Diagnostic

Bien que l'atteinte respiratoire dans la DM1 soit fréquente et constitue l'une des principales causes de décès prématuré chez ces patients, elle n'en demeure pas

moins une maladie multi systémique avec un spectre de symptômes extrêmement large. Même si la maladie se déclare le plus souvent à l'âge adulte, elle peut se manifester à n'importe quel moment de la vie. Les patients atteints de DM1 congénitale et infantile présentent souvent des formes plus sévères de la maladie et un risque plus élevé de mortalité précoce. [9]

Le diagnostic de la DM1 repose sur un ensemble de données comprenant notamment les antécédents personnels et familiaux du patient, un examen physique avec des symptômes compatibles/évocateurs et surtout une étude génétique. [3,26,27]

L'examen clinique rapporte en général une faiblesse musculaire à prédominance distale pouvant s'associer à une amyotrophie du cou, du visage, des mains ou des jambes. La mastication, la déglutition et la phonation peuvent également être impacté par l'atteinte musculaire.

La myotonie de préhension ou par percussion est un symptôme caractéristique de la maladie : elle se manifeste par un trouble de relaxation musculaire après une contraction de celui-ci ou une stimulation électrique. [28] Fréquente, elle est parfois peu invalidante et ne requiert pas toujours de traitement. Elle peut tout de même contribuer à l'apparition de raideurs musculaires, de dysarthrie, de dysphagie, ainsi que de douleurs et de symptômes gastro-intestinaux.

A noter que la cataracte est également un mode de révélation assez courant de la DM1.

Hartman et al. ont récemment décrit de façon claire 4 formes de présentations cliniques de la maladie en fonction de l'âge de présentation [29]:

1. Congénitale : forme rare mais grave qui doit être suspectée chez les nouveau-nés présentant une hypotonie, une hyporéflexie, un pied bot, un faciès myopathique, des difficultés d'alimentation et une détresse respiratoire. [30,31]
2. Infantile : les symptômes apparaissent chez les enfants âgés de 1 à 10 ans et sont caractérisés par des troubles cognitifs et comportementaux (notamment des troubles du spectre autistique, des troubles déficitaires de

l'attention avec hyperactivité et des troubles de l'humeur) et/ou des symptômes gastro-intestinaux. [31]

3. Début à l'âge adulte : la présentation la plus courante de la maladie, avec un début en général entre 20 et 40 ans et une faiblesse musculaire distale, une myotonie ou une cataracte à début précoce. La maladie peut également se manifester par le biais d'anomalies de la conduction cardiaque, une faiblesse musculaire respiratoires ou une déficience cognitive légère à modérée.
4. Début tardif, léger ou asymptomatique : bien qu'il s'agisse d'une faible proportion des cas, l'apparition des symptômes survient chez les patients de plus de 40 ans et se caractérise par une symptomatologie moins sévère avec une légère faiblesse musculaire, une myotonie moins marquée, un recours moindre à la VNI mais une prévalence d'atteinte cardiaque qui semble similaire.[32]

Le diagnostic repose principalement sur l'étude génétique. [3,6,10,26] Le test diagnostique standard de référence est le test génétique moléculaire avec identification des expansions de répétitions CTG dans le gène *DMPK*. La présence de plus de 34 répétitions CTG est classée comme une prémutation et ces individus sont asymptomatiques mais ces répétitions peuvent s'étendre lors de la transmission aux générations futures pour atteindre un seuil pathologique (phénomène d'anticipation génétique). Les personnes ayant 50 répétitions CTG ou plus dans le gène *DMPK* ont des allèles à pénétration complète et développent généralement des manifestations cliniques de la maladie.

D'autres examens peuvent être utilisés pour étayer le diagnostic mais ne sont pas des critères nécessaires pour établir celui-ci, tels que l'électroneuromyographie (participant notamment à la distinction entre la DM1 et la DM2 [33,34]), la biopsie musculaire (autrefois critère diagnostique, il est désormais admis qu'elles ne sont pas spécifiques [3,10,26,35]) ou le dosage des CPK parfois élevé chez des patients atteints de formes typiques de la maladie. [3,35]

1.4 Evolution et atteinte respiratoire (périphérique et centrale)

La DM1 est une maladie évolutive, mais la progression de la maladie est tout aussi variable que sa symptomatologie rendant difficile de prévoir l'évolution d'un individu à un autre. L'atteinte musculaire évolue de manière progressive débutant aux extrémités, puis s'étend aux muscles proximaux. Les muscles respiratoires sont souvent atteints tardivement, engendrant un trouble ventilatoire restrictif et une hypoventilation nocturne.

En plus d'une atteinte musculaire respiratoire, quelques travaux ont suggéré qu'une composante centrale participe également à la survenue d'une hypoventilation, particulièrement dans la DM1, expliquant probablement la prévalence élevée et assez précoce l'hypoventilation dans cette maladie.

Au niveau du SNC, le dioxyde de carbone produit ses effets en augmentant l'acidité du liquide céphalo-rachidien et stimulant les chémorécepteurs du tronc cérébral avec une implication directe des neurones bulbaires dans la formation réticulaire du tronc cérébral. Cette atteinte neurologique centrale se manifeste cliniquement par une réponse ventilatoire réduite à la stimulation hypercapnique. Deux études post mortem chez des patients atteints de dystrophie myotonique ont révélé une réduction des neurones sérotoninergiques et catécholaminergiques respectivement dans les noyaux raphe dorsal et central supérieur ainsi que dans la formation réticulaire médullaire. [36,37]

La symptomatologie respiratoire semble également mal corrélée avec l'atteinte musculaire et respiratoire périphérique. En effet, la somnolence diurne semble mal corrélée aux événements respiratoires nocturnes (apnées, hypopnées) [38,39] et une étude plus récente menée par Poussel et al. en 2015 a pu mettre en évidence que la faible réponse ventilatoire au CO₂ n'était corrélée ni à la réduction de la capacité pulmonaire totale ($p = 0,194$) ni à la faiblesse des muscles respiratoires (P_Imax et P_Emax), et aucune différence entre les patients DM1 avec restriction ventilatoire et non restreints ($p = 0,2395$) n'a été retrouvée.[40] Ces résultats semblent en accord avec ceux de Bégin et al. dont l'étude suggérait que l'hypercapnie n'était que partiellement corrélée au niveau de restriction et surtout de faiblesse inspiratoire, évoquant l'intervention d'un facteur central. [41] Tous ses résultats suggèrent une cause centrale de l'insensibilité au CO₂, indépendamment des altérations de la

fonction pulmonaire et de la faiblesse des muscles respiratoires, bien que des travaux supplémentaires semblent nécessaire pour confirmer ces hypothèses. Ainsi, le rôle précis de la dysrégulation du contrôle de la respiration au niveau central dans les troubles respiratoires observés chez les patients DM1 reste à clarifier, ainsi que son évolution au fil du temps.

L'atteinte respiratoire dans la DM1 est fréquente et au-delà de cette atteinte de la commande ventilatoire qui reste à préciser, il est clairement admis que l'atteinte des muscles respiratoires engendre un degré conséquent de restriction ventilatoire, participant à l'hypoventilation, souvent nocturne initialement. L'hypercapnie diurne est particulièrement fréquente au cours de la DM1, retrouvée par exemple chez 36% des patients dans l'étude de Bégin et coll. [41] L'hypoventilation alvéolaire augmenterait également le risque d'infections respiratoires par le biais de la dysfonction de la toux et la présence d'une dysphagie fréquemment associée.[3]

1.5 Pronostic et suivi :

Comme expliqué précédemment, la sévérité de la maladie et donc la survie des malades dépend de plusieurs critères tels que l'âge d'apparition de la maladie ou la longueur de répétition du triplet CTG, le risque de décès étant le plus élevé lors d'une expansion génétique plus importante ou chez les patients atteints précocement.

Les études tendent à montrer une différence en termes de morbi-mortalité en fonction du sexe. Les femmes ont tendance à être moins symptomatiques, et les hommes plus susceptibles de souffrir de complications avec une mortalité plus élevée. A noter également que les causes de décès retrouvées sont les atteintes respiratoires en premier lieu puis les causes cardiovasculaires en seconde position avec principalement les troubles du rythme, les troubles de conduction et la dysfonction ventriculaire gauche. [27,42,43]

La survie globale retrouvée dans la maladie se situe généralement entre 50 et 55 ans, pouvant varier en fonction des études.[44–47] Une étude récente menée au Royaume-Unis retrouve une médiane de survie de 51 ans chez les hommes et de 61 ans chez les femmes. [43]

Les facteurs prédictifs d'une issue défavorable sur le plan respiratoire n'ont pas été clairement identifiés à ce jour, ce qui rend difficile de statuer précocement sur le

pronostic de cette maladie au cours du suivi. La valeur pronostique de l'exploration musculaire respiratoire spécifique a été essentiellement démontrée dans la sclérose latérale amyotrophique. Le récent consensus de l'American college of chest physicians [48] retient pour mettre en œuvre de la ventilation non invasive (VNI) dans les MNM des critères fonctionnels tels qu'une CVF <80 % de la valeur prédite avec symptômes ou CVF < 50 % de la valeur prédite sans symptômes, une P_lmax < 60 cm H₂O ou P_Emax < 40 cm H₂O, une pression inspiratoire sniff nasale (SNIP) < 70 cm H₂O chez les hommes et < 60 cm H₂O chez les femmes et des critères polygraphique et gazométrique objectifs tels qu'une SpO₂ ≤90 % pendant ≥ 2 % du temps de sommeil ou une PaCO₂ > 45mmHg sur gaz du sang artériel.

Bien que l'HAS ait récemment publié en décembre 2024 le protocole national de diagnostic et de soins de la DM1 [27], faisant désormais office de référentiel pour le diagnostic et la prise en charge de la DM1, aucun consensus n'est établi concernant de potentiels facteurs prédictifs d'hypoventilation, qui permettraient de statuer précocement sur le pronostic de la maladie et potentiellement d'influencer celui-ci en intervenant plus précocement au décours du suivi.

2 Modalités et outils du suivi fonctionnel

L'évaluation régulière de la fonction respiratoire est un aspect fondamental du suivi des patients atteints de DM1. Le bilan respiratoire habituel comprend généralement une évaluation clinique associée à des explorations fonctionnelles comprenant une spirométrie, une mesure des volumes pulmonaires, une gazométrie artérielle ou capillaire et une mesure spécifique de la force des muscles respiratoires. L'exploration du sommeil apparaît également pertinente dans l'évaluation et le suivi des patients atteints de DM1. [27]

2.1 Bilan clinique et évaluation du sommeil

Sur le plan respiratoire, on focalisera l'attention sur la mise en évidence d'une dyspnée, évaluable par le biais de différentes échelles (mMRC, Borg), d'une respiration paradoxale en décubitus avec recrutement des muscles respiratoire accessoires témoins d'une faiblesse diaphragmatique, ainsi que d'un encombrement

bronchique associé à des épisodes d'infection respiratoires plus fréquent. L'évaluation de la toux et de son efficacité sont également des points importants à évaluer.

On s'attachera également à rechercher un retentissement de la maladie sur le plan du sommeil avec une symptomatologie en lien avec une éventuelle hypoventilation alvéolaire nocturne ou d'autres pathologies du sommeil. Des symptômes tels que la somnolence diurne, le nombre de réveils nocturnes, les céphalées matinales ou encore la nycturie doivent ainsi faire suspecter une perturbation du sommeil. Des échelles objectives sont disponibles pour évaluer le retentissement des maladies telles que le score d'Epworth évaluant la somnolence diurne excessive ou le score KFSS (Krupps Fatigue Severity Scale) évaluant la fatigue.

Classiquement, la polysomnographie retrouve fréquemment un SAHOS [3,27,39,49,49–51] dont la prévalence semble élevée dans la DM1. La structure du sommeil semble différer par rapport aux observations classiques [52] avec un allongement du sommeil lent profond (N3) et paradoxal (REM) et raccourcissement du sommeil lent léger (N2). [27]

Néanmoins, la somnolence diurne est une plainte majeure et très fréquente dans cette maladie avec une prévalence rapportée approximativement entre 40 et 50%. [53,54] Les troubles du sommeil nocturnes sont souvent incriminés mais plusieurs travaux ont déjà démontré que ce lien est loin d'être systématique. [55–57] En effet certains patients présentent une somnolence majeure malgré un enregistrement du sommeil peu altéré, tandis que d'autres, pourtant sévèrement apnéiques ou hypoventilants, rapportent peu de symptômes diurnes. Tout cela souligne l'existence de mécanismes physiopathologiques plus complexes et suggère là encore l'intrication probable d'une part centrale non négligeable.

L'oxymétrie nocturne, beaucoup plus accessible, peut être facilement utilisée au cours du suivi de la pathologie. Son utilisation dans la DM1 reste à préciser mais elle est déjà utilisée au cours du suivi de la maladie de Duchenne. [58] Au-delà du temps passé en dessous de 90% de saturation, l'analyse visuelle de la courbe peut différencier de façon assez fiable les apnées de l'hypoventilation. Les apnées ou hypopnées correspondent à des désaturations oscillantes alors que les hypoventilations sont des désaturations progressives sur plusieurs minutes avec accélération concomitante de la fréquence cardiaque. [59,60] Le consensus de l'American college of chest physicians [48] rapporte un seuil de désaturation

considéré comme significatif pour une $SpO_2 \leq 88\%$ pendant au moins 5 minutes consécutives.

2.2 Spirométrie et pléthysmographie

L'évaluation des muscles respiratoires repose souvent sur des mesures indirectes en routine [58,61], telles que la capacité vitale lente (CVL) ou forcée (CVF), un paramètre facile à utiliser mais doté d'une sensibilité limitée. [62]

La chute de la CV s'intensifie généralement à un stade avancé de la maladie, et il convient de souligner qu'en pratique, en raison d'une sensibilité médiocre, une capacité vitale normale ne permet pas d'exclure la présence d'une dysfonction inspiratoire significative.

L'atteinte diaphragmatique peut également être dépistée en mesurant la CV en décubitus dorsal. Une diminution de plus de 20 % par rapport à la CV en position assise est un indicateur de dysfonction diaphragmatique sévère. [63–65] Bien que ce critère simple soit fortement évocateur de faiblesse diaphragmatique, il présente lui aussi l'inconvénient d'une sensibilité limitée, car la diminution de la CV ne devient significative que lorsque la force diaphragmatique est réduite d'environ 75 %. Certains auteurs ont suggéré que la chute de CV en décubitus soit utilisée comme indicateur d'initiation de VNI et pour prédire les symptômes respiratoires. [66]

2.3 La gazométrie artérielle

La gazométrie artérielle permet le recueil de différents paramètres témoins d'une hypoventilation alvéolaire : l'hypercapnie, l'hypoxémie et la majoration des bicarbonates surtout au réveil. L'hypercapnie diurne se manifeste à un stade très avancé, généralement précédée par une phase d'hypoventilation nocturne avec d'importantes désaturations notamment en sommeil paradoxal. [67] Il s'agit là aussi d'un examen peu sensible pour la détection de l'atteinte musculaire respiratoire dans les MNM.

La plupart des recommandations, y compris le consensus de l'ACCP fixe le seuil d'hypercapnie à 45mmHg pour instaurer une VNI. [48,68,69]

La PCO₂ transcutanée semble également représenter un outil efficace pour repérer précocement une hypoventilation nocturne, notamment en l'absence d'hypercapnie détectée par la gazométrie artérielle diurne. [67,70,71]

2.4 Exploration musculaire spécifique non invasives

2.4.1 Pression inspiratoire maximale (P_Imax)

La P_Imax consiste à demander au patient d'exercer un effort inspiratoire maximal contre les voies aériennes fermées, et de maintenir cet effort 2-3 secondes. La mesure peut être effectuée à la CRF ou au volume résiduel.[65] C'est la valeur maximale de trois manœuvres qui varient de moins de 20 % qui est retenue, permettant de s'affranchir d'un effet d'apprentissage. [72]

Ce test présente certains inconvénients, notamment le fait qu'il s'agisse d'une manœuvre volontaire et peu physiologique nécessitant une coopération totale du patient ainsi qu'une variabilité de contribution du diaphragme en fonction de l'entraînement du patient. En pratique une P_Imax supérieure à 80 cmH₂O chez l'homme et à 70 cmH₂O chez la femme exclut une faiblesse inspiratoire cliniquement significative. [73]

2.4.2 Pression inspiratoire maximale lors du reniflement (SNIP)

La pression inspiratoire sniff nasale ou « SNIP » (Sniff Nasal Inspiratory Pressure) est un test dynamique qui consiste à effectuer à partir de la CRF un effort de reniflement maximal, aussi intense et aussi rapide (< 500 ms) que possible. [65,74–76] Le principe est plus simple de réalisation, plus naturel et plus physiologique que la P_Imax : une narine reste perméable, tandis que l'autre est obstruée par un embout traversé par une sonde puis la pression générée est mesurée via la sonde connectée à un capteur de pression.

La pression nasale reflète parfaitement la pression œsophagienne inspiratoire chez le sujet sain. Tout comme la P_Imax, la SNIP évalue la force globale des muscles inspiratoires, mais les valeurs obtenues sont généralement égales ou supérieures en raison d'une meilleure coordination des muscles inspiratoires. Il s'agit là aussi d'une manœuvre volontaire, qui reste soumise à une variabilité de contribution du diaphragme ainsi qu'à la coopération du patient. L'obstruction nasale bilatérale sévère est une limite importante concernant ce test. On considère qu'une valeur de SNIP

supérieure à 70 cmH₂O chez l'homme et 60 cmH₂O chez la femme est peu évocatrice de faiblesse inspiratoire significative. [73,75]

Les données de la littérature soulignent la complémentarité de ces 2 tests musculaires inspiratoires. L'utilisation de tests uniques tend à surdiagnostiquer la faiblesse musculaire, et la combinaison de tests permet à l'inverse d'en augmenter la précision diagnostique.[77] En pratique il est justifié de mesurer conjointement la P_Imax et la SNIP, certains patients ayant des valeurs de pression nettement plus élevées avec l'une qu'avec l'autre technique.[78]

2.4.3 Exploration musculaire expiratoire

L'exploration des muscles expiratoires est moins courante que celle des muscles inspiratoires en dehors des maladies neuromusculaires dans lesquelles elle a des indications plus larges. Leur atteinte particulièrement fréquente dans les MNM avec la dysfonction des voies aériennes supérieures et la diminution des volumes pulmonaires se traduit cliniquement par une toux inefficace, un encombrement bronchique et des infections respiratoires basses à répétition, ce d'autant que s'y associent fréquemment des troubles de déglutition.

2.4.3.1 Pression expiratoire maximale (P_Emax)

Elle correspond à la pression maximale mesurée à la bouche soutenue une seconde à la CPT à l'aide d'un dispositif analogue à celui utilisé pour la P_Imax. Cette manœuvre, peu naturelle, est complexe à réaliser et demande une coopération maximale de la part du patient associé à une fermeture de bouche parfaite. En pratique, on considère qu'une P_Emax supérieure à 60 cm H₂O est suffisante pour que la toux soit considérée comme efficace, une P_Emax < 45 cm H₂O correspondant à une toux inefficace. [79]

2.4.3.2 DEP à la toux

Il s'agit d'un examen simple, facilement réalisable en routine qui consiste à mesurer la pression buccale lors d'efforts de toux maximaux. Une toux efficace se traduira par des pics de débit expiratoires dépassant les débits en expiration forcée. [80] L'avantage de cette technique est de prendre en compte la fonction glottique, essentielle pour une toux efficace. On considère en pratique qu'un DEP à la toux

supérieur à 160-270 l/min comme témoin d'une toux efficace permettant un drainage bronchique optimal. [65,81,82]

2.5 Test au CO₂, test de « READ »

Ce test permet d'évaluer la réponse ventilatoire au CO₂. Une réponse altérée est retrouvée dans le cadre d'une hypoventilation, qu'elle soit centrale via l'atteinte des centres respiratoires cérébraux, ou bien périphériques par le biais d'une atteinte musculaire respiratoire.

Ce test consiste, selon la méthode de « rebreathing » développée par David J. C. Read [83], à inhaler un mélange gazeux composé de 7 % de CO₂ et 93 % d'O₂ via un circuit fermé, permettant d'augmenter progressivement la pression partielle du CO₂ dans le sang, estimée par la PCO₂ de fin d'expiration (PETCO₂).

Est analysé le mode ventilatoire VE (ventilation minute) et si disponible la pression d'occlusion (P0.1), générée par les muscles respiratoires dans les 100 premières millisecondes d'une inspiration forcée.

Une pente de régression est calculée pour mesurer la réponse de la ventilation (VE) et la pression d'occlusion (P0.1) en fonction de la PETCO₂. La pente VE/PETCO₂ reflète la réponse ventilatoire à l'hypercapnie et dépend à la fois de la commande centrale (centres respiratoires) et de l'effecteur périphérique (capacité musculaire à ventiler). La pente P0.1 reflète quant à elle l'intensité du signal envoyé par les centres respiratoires au début de l'inspiration en réponse à l'hypercapnie, et dépend donc principalement de la commande centrale. Ainsi, une pente faible de la droite indiquerait une mauvaise réponse respiratoire à l'hypercapnie, centrale ou périphérique.

À la fin du test, le patient évalue son essoufflement sur une échelle de Borg, qui mesure la perception de la dyspnée. On considère comme anormalement basses une pente VE/PETCO₂ < 1.5L/min/mmHg et/ou une pente P0.1/PETCO₂ < 0.15 cmH₂O/mmHg. [84–89] Le principal inconvénient de ce test est sa très faible disponibilité.

3 Justification de l'étude

L'atteinte respiratoire au cours de la dystrophie myotonique de type 1 constitue un élément clé du pronostic de la maladie. Elle a fait l'objet de moins d'études que pour d'autres MNMs. L'hypoventilation alvéolaire constitue une étape cruciale dans l'évolution de la maladie, mais ses déterminants semblent plus complexes que dans d'autres MNMs. Les données disponibles sur les déterminants de cette hypoventilation sont peu nombreuses et n'ont pas pris en compte les paramètres de sommeil, ni évalué son impact clinique sur le vécu des patients.

L'objectif principal de notre étude prospective multicentrique était de déterminer les différents facteurs associés à l'hypoventilation alvéolaire en termes de symptômes dont la somnolence diurne, de fonction respiratoire, de commande ventilatoire, d'évènements respiratoires nocturnes (polysomnographie), de latences diurnes d'endormissement et de génétique (nombre de répétitions CTG).

Cette étude prospective visait à préciser les phénotypes cliniques d'atteinte respiratoire et à améliorer la compréhension sur les mécanismes et les conséquences de l'hypoventilation dans la DM1. Les données à long terme sur ces paramètres respiratoires étant également peu nombreuses, le suivi sur 5 ans prévu dans l'étude visait à améliorer les connaissances sur l'histoire naturelle à moyen terme de l'atteinte respiratoire.

Matériel et méthodes

1 Design de l'étude et population

1.1 Protocole et déroulement de la recherche

Nous avons réalisé une étude observationnelle, prospective, longitudinale, pronostique et multicentrique nationale, réalisée dans les quatre CHU français de Lille, Angers, Nantes et Montpellier.

Les données ont été recueillies entre 2010 et 2018 de manière prospective chez des patients atteints de DM1 inclus consécutivement, avec un suivi annuel standardisé sur 5 ans. Les patients ont été inclus par le neurologue ou le pneumologue à l'occasion d'une évaluation usuelle lors d'une première visite V0. La surveillance ultérieure est effectuée de façon annuelle sur une durée de 5 ans pour un total de 6 visites.

1.2 Participants

1.2.1 Critères d'inclusion

Les patients inclus devaient présenter l'ensemble des critères d'inclusion, définis par :

- Un âge supérieur à 18 ans
- Un diagnostic de dystrophie myotonique de type 1 (maladie de Steinert) confirmé génétiquement, dans sa forme classique de l'adulte.

1.2.2 Critères de non-inclusion

Etaient écartés d'une éventuelle participation à l'étude l'ensemble des patients présentant au moins un critère de non-inclusion parmi :

- Incapacité d'effectuer le bilan EFR ou la polysomnographie
- Asthme modéré à sévère selon la classification GINA
- BPCO modérée à sévère (> stade 1 des recommandations GOLD)
- Autre pathologie respiratoire significative
- Patient déjà sous VNI, PPC ou sous oxygénothérapie
- Impossibilité de recevoir une information éclairée

- Impossibilité de participer à la totalité de l'étude à priori
- Absence de couverture par le régime de sécurité sociale
- Refus du patient de signer un consentement

Les patients ainsi inclus seront ensuite répartis en 2 groupes en fonction des résultats gazométrique lors de leur première visite V0 :

- Groupe 1 : Hypercapnie diurne définie par une $\text{PaCO}_2 \geq 45\text{mmHg}$.
- Groupe 2 : PaCO_2 diurne dans les limites de la normale définie par une $\text{PaCO}_2 < 45\text{mmHg}$.

2 Cadre réglementaire

L'ensemble des données ont été prospectivement recueillies et reportées dans les classeurs d'observation prévus pour l'étude selon les bonnes pratiques cliniques, reprenant les différentes étapes de la prise en charge du patient dans le protocole.

Les patients ont bénéficié d'une information complète orale et écrite précisant le déroulement de l'essai. Une lettre d'information leur a également été remise au moment de l'inclusion dans l'étude. De même, un consentement éclairé signé par le patient et l'investigateur ou le médecin qui le représente a été recueilli pour chaque sujet avant leur inclusion dans l'étude.

La lettre d'information et le formulaire de consentement ont été établis en 3 exemplaires :

- Un exemplaire remis au sujet ;
- Un exemplaire conservé par l'investigateur ;
- Un exemplaire remis au promoteur (CHU de Lille), dans une enveloppe sous pli scellé.

Le promoteur a soumis et recueilli une autorisation auprès de l'AFSSAPS le 27/08/2009. Il a également recueilli le 30/06/2009, un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest IV, organisme officiel et indépendant, avant le début de la recherche, conformément à l'article L1121-4 du Code de la Santé Publique.

Le traitement des données a été réalisé conformément aux exigences de la méthodologie de référence MR 06001 de la CNIL et dans les conditions de confidentialité définies par la loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

3 Objectifs

3.1 Objectif principal

L'objectif principal de notre étude est de déterminer l'existence de facteurs associés à l'hypoventilation alvéolaire diurne ($\text{PaCO}_2 \geq 45\text{mmHg}$ en état stable) en termes de somnolence diurne (subjective et objective), de fatigue, de dyspnée, de fonction respiratoire incluant la force globale des muscles inspiratoires, de réponse ventilatoire au CO_2 , de paramètres polysomnographiques (événements respiratoires nocturnes, structure du sommeil) de latences d'endormissement diurnes, et de génétique.

3.2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires portent sur :

- La détermination de l'existence d'un ou plusieurs facteurs prédictifs de mise en œuvre d'une ventilation non invasive dans un délai de 2 ans.
- L'étude des corrélations entre:
 - paramètres fonctionnels et évaluation de la dyspnée
 - paramètres fonctionnels et évaluation de la fatigue
 - paramètres fonctionnels et évaluation de la somnolence
 - paramètres fonctionnels et les données génétiques
 - paramètres musculaires respiratoires et spirométrie
- L'analyse des pentes de dégradation des paramètres cliniques, fonctionnels et polysomnographiques sur les 5 ans en recherchant l'existence d'une variation statistiquement significative.

- L'analyse descriptive à l'inclusion d'une sous-population atteinte d'hypersomnolence pathologique en termes d'IAH, de score d'Epworth, d'efficacité de sommeil, de latence d'endormissement et de sommeil paradoxal ainsi que l'analyse de l'évolution de ces paramètres au cours du suivi.

4 Recueil de données

L'ensemble des données ont été recueillies à partir des classeurs d'observation prévus pour l'étude remplis au cours du suivi, et via la consultation des dossiers médicaux disponibles au sein des différents CHU participant à l'étude. Ces données ont été colligées lors de chacune des 6 visites de suivi prévues, soit V0 à V5, lorsque celles-ci étaient disponibles.

4.1 Données cliniques

Les données cliniques suivantes ont pu être collectées :

- L'âge, le sexe
- Les données anthropométriques : poids, taille, indice de masse corporelle (IMC)
- Le statut tabagique et les éventuelles thérapeutiques prises par le patient
- Evaluation de la somnolence par le questionnaire d'Epworth
- Evaluation de la fatigue par le score KFSS et son échelle visuelle analogique
- Evaluation de la dyspnée par le biais des scores :
 - o mMRC,
 - o BDI à V0, TDI aux visites suivantes,
 - o Echelle de Borg en position assise et couchée.

4.2 Données paracliniques

Les données paracliniques suivantes ont également été collectées :

- Les débits et volumes pulmonaires : CVF, VEMS, Rapport de Tiffeneau, DEP à la toux, CPT, baisse de la CVF en position couchée.

- L'exploration non invasive des muscles respiratoire comprenant : PImax, PEmax, Pression sniff nasale (SNIP).
- La gazométrie artérielle comprenant : pH, PaO₂, PaCO₂, HCO₃⁻.
- Le test au CO₂ selon la méthode de Read avec notamment la pente de ventilation VE/PETCO₂ et la pente de pression d'occlusion P0.1/PETCO₂.
- Les données génétiques correspondant au nombre de triplets CTG mis en évidences par l'analyse génétique réalisée au diagnostic de la maladie.
- Les données d'oxymétrie nocturne, principalement la SpO₂ moyenne au cours de la nuit.
- Les données polysomnographiques dont :
 - L'IAH
 - La structure de sommeil (N2, N3 et REM) en pourcentage du temps de sommeil
 - L'efficacité de sommeil
 - La latence d'endormissement lors des polysomnographies
- Les tests itératifs de latence d'endormissement avec notamment la latence d'endormissement moyenne (lors des TILE) et le nombre d'endormissement en sommeil paradoxal.

4.3 Questionnaires, scores, échelles et test utilisés

4.3.1 Score d'Epworth

Le score d'Epworth est un questionnaire auto-administré qui évalue la somnolence diurne subjective avec un score total variant de 0 à 24. Le patient estime, sur une échelle de 0 à 3, la probabilité de s'endormir dans huit situations courantes, et un score ≥ 11 est le seuil communément retenu pour affirmer l'existence d'une somnolence diurne pathologique.[90] C'est un questionnaire largement utilisé dans le dépistage des troubles des sommeil.

4.3.2 Echelle de fatigue KFSS (Krupp Fatigue Severity Scale)

Il s'agit d'un questionnaire de 9 affirmations auquel le patient répond par une note sur une échelle type Likert (1 à 7) en fonction de la précision avec laquelle l'affirmation reflète votre son état au cours de la dernière semaine. Des scores plus élevés

indiquent une fatigue plus invalidante et le résultat peut être présenté comme étant soit la moyenne soit la somme des 9 items avec un seuil généralement retenu respectivement de 4 et de 36 [53]. Une échelle visuelle analogique de fatigue peut éventuellement lui être associée.

4.3.3 Echelle de dyspnée mMRC (Modified Medical Research Council)

L'échelle mMRC est un outil simple d'évaluation de la dyspnée, classée de 0 « dyspnée uniquement lors d'effort intense » à 4 « dyspnée importante, même au repos ou lors de simples gestes ». Il reflète l'importance de la gêne respiratoire au cours des activités quotidiennes. Un score mMRC ≥ 2 correspond à un handicap significatif dans la vie quotidienne. [91]

4.3.4 Scores BDI & TDI (Baseline & Transition Dyspnea Index)

Le BDI évalue la dyspnée chronique. Elle fournit une mesure multidimensionnelle de la dyspnée basée sur trois composantes : limitation fonctionnelle, intensité de la tâche, et effort requis. Chaque dimension est cotée de 0 (très grave) à 4 (pas d'atteinte), donnant un score total de 0 à 12.

Le TDI mesure quant à lui la variation d'intensité de la dyspnée par rapport à la valeur de référence qu'est le BDI avec des scores allant de -9 (grande détérioration) à +9 (grande amélioration). Un changement de 1 point ou plus est considéré comme significatif.

4.3.5 Echelle de BORG

Le BORG est une échelle modifiée allant de 0 (pas de dyspnée) à 10 (dyspnée maximale), souvent utilisée pour quantifier l'intensité de la dyspnée ressentie après un effort ou un stimulus. Un seuil de 3 points en décubitus est significatif. [92]

4.3.6 Le test de réponse au CO₂ selon la méthode de Read

Le test de Read évalue la réponse ventilatoire à l'hypercapnie. Il mesure la variation de la ventilation minute (pente VE), et éventuellement de la pression d'occlusion (P0.1), en réponse à une augmentation contrôlée du CO₂ par réinspiration dans un sac contenant 7 % de CO₂, d'un volume équivalent à la CV du patient + 1 litre. Un monitoring continu de la PCO₂ expirée de fin d'expiration (PETCO₂) est effectué, et le test interrompu pour une PETCO₂ de 60 mmHg

Il informe sur la régulation ventilatoire centrale et la sensibilité aux changements de PaCO₂. La réponse en pression d'occlusion est plus représentative de la commande centrale. Les résultats sont exprimés en L/min/mmHg pour la ventilation, et en cmH₂O/mmHg pour la P0.1. Il n'existe pas de consensus à ce jour concernant les seuils à considérer comme pathologique mais les publications semblent globalement concorder pour situer les seuils aux alentours 1.5–2.0 L·min⁻¹·mmHg⁻¹ pour la pente VE et 0,15 cmH₂O·mmHg⁻¹ pour la pente P0.1. [84–89]

5 Analyse statistique

L'analyse statistique a été conduite grâce à la collaboration de l'unité de biostatistiques du CHU de Lille.

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

La recherche de paramètres cliniques, génétiques, fonctionnels, ou polysomnographiques (tous quantitatifs) associés au statut d'hypoventilation à la visite initiale (V0) a été dans un premier temps réalisée par des analyses bivariées, à l'aide d'un test de Student ou, d'un test de Mann-Whitney en cas de distribution non gaussienne. Les facteurs considérés cliniquement pertinents (quelques soit le résultat des analyses bivariées) ont été intégrés dans un modèle de régression logistique multivarié, après vérification de l'absence de colinéarité entre les variables candidates par le calcul du facteur d'inflation de la variance (VIF).

L'analyse des facteurs associés au statut d'hypoventilation au cours du suivi a été réalisée à l'aide d'un modèle de régression logistique mixte bivariée incluant un effet patient aléatoire pour tenir compte de la corrélation entre les mesures répétées. L'hypothèse de log-linéarité a été vérifiée au préalable à l'aide de splines cubiques. Les variables ne respectant pas cette hypothèse ont été analysées comme des variables catégorielles, catégorisées selon leurs quartiles. Les variables facteurs considérés comme cliniquement pertinentes (quelques soit le résultat des analyses bivariées) ont été introduites dans un modèle de régression logistique mixte multivarié, après vérification de l'absence de colinéarité entre les variables candidates par le calcul du facteur d'inflation de la variance (VIF).

Les facteurs ont été comparés entre les patients avec et sans mise en place d'une VNI au cours des deux premières années de suivi à l'aide d'un test de Student ou d'un test de Mann-Whitney en cas de distribution non gaussienne.

Les corrélations entre les différents facteurs étudiés ont été évaluées à l'inclusion à l'aide des coefficients de corrélation de Spearman.

L'évolution des différents paramètres cliniques, fonctionnel, polysomnographiques et des tests de sensibilité au CO₂ au cours des cinq premières années a été dans un premier temps décrites pour chaque patients (spaghetti plot) et la courbe moyenne obtenue par lissage non-paramétrique a été représentée. La pente moyenne d'évolution de chaque paramètre a été ensuite estimée par un modèle linéaire mixte à intercept aléatoire.

Pour les analyses multivariées, les données manquantes ont été imputées selon l'hypothèse « missing at random » à l'aide de la méthode des équations chaînées avec 20 imputations ($m=20$). Les variables quantitatives ont été imputées par la méthode « Predictive Mean Matching » (méthode où l'imputation est restreinte aux valeurs observées) et à l'aide de modèles de régression logistique (binaire, ordinaire ou multinomiale) pour les variables qualitatives. [93] La procédure d'imputation a été réalisée à partir des caractéristiques des patients à l'inclusion, des facteurs de risque candidats et des événements (variables dépendantes). Les estimations obtenues dans chaque jeu de données imputé ont été combinées à l'aide des règles de Rubin. [94] Pour les modèles prédictifs, les odds ratio associés aux facteurs étudiés ont été rapportés avec leurs intervalles de confiance à 95% comme mesure de taille

d'association (estimé pour une augmentation d'une unité ou en prenant le premier quartile comme groupe de référence).

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

Résultats

Sur l'ensemble des sites participants au projet, 98 patients ont été inclus dans l'étude. Dès la visite d'inclusion (V0), un gaz du sang a été réalisé pour chaque patient, permettant de diviser notre population en deux groupes distincts : un premier groupe de patient présentant une hypoventilation alvéolaire défini par la présence d'une hypercapnie diurne $\geq 45\text{mmHg}$ et un second groupe normocapnique avec une $\text{PaCO}_2 < 45\text{mmHg}$.

1 Description de la population étudiée à l'inclusion

1.1 Caractéristiques cliniques

Parmi cette population, on retrouve respectivement 51 hommes (soit 52%) et 47 femmes (soit 48%). L'âge médian à la visite d'inclusion était de 37 ans [29 ; 45], avec un IMC médian de 22.7 kg/m^2 . Le nombre de répétitions CTG était disponible chez seulement 59 (60,2 %) patients. La médiane était de 500 répétitions [230 ; 600], avec un minimum de 55 et un maximum de 1300 répétitions.

Un tabagisme sévère ou actif était retrouvé chez 28 patients. Un seul patient était sous MEXELITINE et 18 bénéficiaient d'un traitement éveillant par MODAFINIL.

Comme prévu par le protocole, aucun des patients inclus ne présentait d'autre pathologie respiratoire significative, et aucun d'entre eux n'était appareillé par VNI, PPC ou OLD.

Parmi ces patients, 48 (49% de l'échantillon) ont bénéficié de l'ensemble des 6 visites annuelles prévues initialement, soit un suivi complet sur 5 années consécutives. Ainsi le taux de perdus de vue dans notre étude s'élève respectivement à 14.2% (14 patients) à 1 an, à 20.4% (20 patients) à 2 ans, à 34.6% (34 patients) à 3 ans, à 51% (50 patients) à 4 ans, et également à 51% (50 patients) lors de la dernière visite à 5 ans.

1.2 Questionnaires de symptômes

La somnolence a pu être quantifiée via le questionnaire d'Epworth, dont le score moyen était de 9.5 ± 5.1 et 39 patients présentaient une somnolence diurne pathologique définie par un score ≥ 11 .

La fatigue a été évaluée par le score KFSS associé à son échelle visuelle analogique avec un score moyen de 36.2 ± 15.0 et une EVA moyenne à 5.1 ± 2.9 . Ainsi, 48 patients présentaient une fatigue pathologique définie par un score ≥ 36 .

La dyspnée a été évaluée via trois scores :

- L'échelle mMRC, dont le score médian était de 1 [0 ; 1].
- Le score BDI, avec un score médian de 8.0 [7 ; 11]/12 (12 signifiant l'absence de dyspnée), remplacé par le score de transition TDI lors des visites suivantes.
- L'échelle de Borg en position assise et couchée, dont les scores médians sont respectivement de 0.5 [0 ; 2] et 0 [0 ; 1]. Au total, 8 patients présentaient une orthopnée significative définie par un score ≥ 3 en décubitus.

L'ensemble de ces caractéristiques sont résumées dans le **Tableau 1**.

Caractéristiques	Modalités	Valeur
Age (années)	Médiane [Q1;Q3]	37.0 [29 ; 45]
Sexe		
Homme	N(%)	51 (52)
Femme	N(%)	47 (48)
IMC (kg/m²)	Médiane [Q1;Q3]	22.7 [19.5 ; 26.2]
Tabagisme (sevré ou actif)	N(%)	28 (28.6)
Traitements		
MEXELITINE	N(%)	1 (1.02)
MODAFINIL	N(%)	18 (18.3)
Triplets CTG	Médiane [Q1;Q3]	500 [230 ; 600]

Epworth	Moyenne $\pm$ Ecart-type	9.5 $\pm$ 5.1
KFSS		
Score	Moyenne $\pm$ Ecart-type	36.2 $\pm$ 15
EVA	Moyenne $\pm$ Ecart-type	5.1 $\pm$ 2.9
Dyspnée		
mMRC	Médiane [Q1;Q3]	1 [0 ; 1]
BDI	Médiane [Q1;Q3]	8.0 [7 ; 11]
Borg assis	Médiane [Q1;Q3]	0.5 [0 ; 2]
Borg couche	Médiane [Q1;Q3]	0 [0 ; 1]

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques à l'inclusion.

1.3 Caractéristiques paracliniques

L'ensemble des caractéristiques paracliniques sont résumé dans les **Tableaux 2 et 3**.

1.3.1 Paramètres fonctionnels

La CVF était en moyenne à 84.6 ± 16.2 %théo avec 34 patients ayant une valeur inférieure à 80% et un seul patient sous le seuil de 50%. Le pourcentage de diminution de la CVF lors du passage en position couchée était en moyenne de $9.9 \pm 9.8\%$. Avec le seuil de 20%, 63 patients présentaient une chute pathologique de la CVF.

1.3.2 Gazométrie

La PaCO₂ moyenne à V0 était à 41.6 ± 5.7 mmHg avec un minimum de 26.5 mmHg et un maximum de 53.3 mmHg. Avec la valeur seuil de 45 mmHg, 30 (30.6%) patients appartiennent au groupe 1 hypoventilation, avec une PaCO₂ diurne moyenne de 47.6 ± 2.5 mmHg et une maximale à 53.3 mmHg, et 68 (69.4%) patients appartiennent au groupe 2. La PaO₂ moyenne était à 82.2 ± 15.6 mmHg et 5 patients présentaient une hypoxémie < 60 mmHg.

1.3.3 Paramètres musculaires respiratoires

La PImax moyenne était de 51.3 ± 25 %théo et celle du SNIP était de 61.8 ± 25.6 %théo. Respectivement, on retrouvait 65 (66.3%) patients avec une PImax < 60 %théo

et 44 (44.8%) patients avec un SNIP < 60%. La valeur maximale entre ces deux variables était en moyenne de 65 ± 25.1 %théo.

Les valeurs moyennes de la PEmax et du débit expiratoire de pointe à la toux étaient respectivement de 50.3 ± 24.7 cmH₂O et 348 ± 120 L/sec. De plus, 44 patients présentaient une PEmax < 45 cmH₂O et 17 patients présentaient un DEP à la toux < 270 L/mn témoignant d'une toux peu efficace, dont 6 avec un DEP < 160 L/mn correspondant à une toux inefficace.

1.3.4 Test de réponse au CO₂

Les tests au CO₂ à l'inclusion mettent en évidence une valeur moyenne pour la pente de ventilation VE de 1.4 L/min/mmHg ± 1.4 et pour la pente de pression d'occlusion de 0.2 cmH₂O/mmHg ± 0.1 .

Avec les seuils précédemment définis, respectivement 1.5 L/min/mmHg pour la pente VE et 0.2 cmH₂O/mmHg pour la pente P0.1, on retrouve une valeur basse pour la pente VE et pente P0.1 respectivement chez 57 (58.1%) et 41 (41.8%) patients. Les données du test étaient indisponibles pour 19 patients concernant la pente VE et 32 patients pour la pente P0.1.

On retrouve également une corrélation inverse de la PaCO₂ avec la pente VE et la pente P0.1 (**Tableau 8**).

Caractéristiques	Modalités	Valeur
CVF (L)	Moyenne $\pm$ Ecart-type	3.4 ± 1.0
CVF (%théo)	Moyenne $\pm$ Ecart-type	84.6 ± 16.2
Baisse CVF en décubitus (%)	Moyenne $\pm$ Ecart-type	9.9 ± 9.8
CPT (L)	Moyenne $\pm$ Ecart-type	5.4 ± 1.6
CPT (%théo)	Moyenne $\pm$ Ecart-type	87.7 ± 21.4
VEMS (L)	Moyenne $\pm$ Ecart-type	2.8 ± 0.8
VEMS (%théo)	Moyenne $\pm$ Ecart-type	83.9 ± 17.3
VEMS/CVF (%)	Moyenne $\pm$ Ecart-type	82.3 ± 10.6
PImax (cmH₂O)	Moyenne $\pm$ Ecart-type	48.0 ± 24.4

PI_{max} (%théo)	Moyenne ± Ecart-type	51.3 ± 25.0
SNIP (cmH ₂ O)	Moyenne ± Ecart-type	61.0 ± 24.7
SNIP (%théo)	Moyenne ± Ecart-type	61.8 ± 25.6
Meilleure valeur PI_{max} - SNIP (cmH ₂ O)	Moyenne ± Ecart-type	63.2 ± 24.6
Meilleure valeur entre PI_{max} et SNIP (%théo)	Moyenne ± Ecart-type	65.0 ± 25.1
PE_{max} (cmH ₂ O)	Moyenne ± Ecart-type	50.3 ± 24.7
PE_{max} (%théo)	Moyenne ± Ecart-type	40.1 ± 17.8
DEP à la toux (L/mn)	Moyenne ± Ecart-type	348 ± 120
PaCO₂		
Groupe 1 (≥45mmHg)	Moyenne ± Ecart-type	47.6 ± 2.5
Groupe 2 (<45mmHg)	Moyenne ± Ecart-type	38.9 ± 4.6
Test au CO₂		
Pente VE (L/min/mmHg)	Moyenne ± Ecart-type	1.4 ± 1.4
Pente P0.1 (cmH ₂ O/mmHg)	Moyenne ± Ecart-type	0.2 ± 0.1

Tableau 2 : Caractéristiques paracliniques à l'inclusion.

1.3.5 Polysomnographies et tests itératifs de latence d'endormissement (TILE)

Les patients présentaient un IAH moyen à l'inclusion de 17.9 ± 15.3 , dont 81 avec IAH $\geq 5/h$, 42 avec IAH $\geq 15/h$ et 19 avec IAH $\geq 30/h$ avec une grande majorité d'évènements obstructifs. L'index d'apnées centrales (IAC) est de $2.3 \pm 4.1/h$ avec 10 patients au-dessus du seuil de 5 apnées centrales/h dont seulement 4 avec une majorité d'évènements centraux. 24 patients présentaient une efficacité de sommeil pathologique $< 80\%$.

Sur les TILE, 12 patients (12.2%) présentaient un endormissement ≤ 8 minutes, témoignant d'une hypersomnolence.

Sur l'oxymétrie nocturne, la SpO2 moyenne était de $92.8 \pm 3.3\%$ avec un nadir de $81 \pm 9\%$.

La structure du sommeil était la suivante : stade 1 = $9.7 \pm 10.2\%$, stade 2 = $44.5 \pm 11\%$, stade 3 et 4 = $26.9 \pm 8.6\%$, sommeil paradoxal = $20 \pm 7.4\%$.

Les tests de latences d'endormissement retrouvent quant à eux une latence d'endormissement moyenne de 13.2 ± 4.4 min avec 14 patients (soit 14.3%) avec un endormissement pathologique ≤ 8 minutes, dont un seul avec au moins 2 endormissements en sommeil paradoxal.

Caractéristiques	Modalités	Valeur
IAH	Moyenne $\pm$ Ecart-type	17.9 ± 15.3
IAC	Moyenne $\pm$ Ecart-type	2.3 ± 4.1
Efficacité du sommeil (%)	Moyenne $\pm$ Ecart-type	83.9 ± 18.6
Latence d'endormissement (min)	Moyenne $\pm$ Ecart-type	24.6 ± 21.0
SpO2 moyenne nocturne (%)	Moyenne $\pm$ Ecart-type	92.8 ± 3.3
Structure du sommeil		
N1-endormissement (%)	Moyenne $\pm$ Ecart-type	9.7 ± 10.2
N2-Lent léger (%)	Moyenne $\pm$ Ecart-type	44.5 ± 11.0
N3-Lent profond (%)	Moyenne $\pm$ Ecart-type	26.9 ± 8.6
REM-Paradoxal (%)	Moyenne $\pm$ Ecart-type	20.0 ± 7.4
TILE		
Latence d'endormissement moyenne (min)	Moyenne $\pm$ Ecart-type	13.2 ± 4.4
Nombre d'endormissement	Moyenne $\pm$ Ecart-type	0.5 ± 0.9

en sommeil paradoxal		
----------------------	--	--

Tableau 3 : Paramètres du sommeil à l'inclusion.

2 Déterminants de l'hypoventilation

2.1 Analyse univariée à l'inclusion

Nous avons comparé l'ensemble des caractéristiques cliniques, fonctionnelles et polysomnographiques entre nos 2 groupes de patients en analyse univariée afin de déceler l'existence de facteurs associés à la présence d'une hypoventilation à l'inclusion. (**Tableau 4**)

Les variables cliniques n'ont pu atteindre le seuil de significativité. La génétique (nombre de triplets CTG) ne ressort pas non plus significative et sur le plan fonctionnel respiratoire et musculaire, la seule variable retrouvée significativement associée à l'hypoventilation est le SNIP %théo.

Concernant les tests de sensibilité au CO₂, une différence très significative est retrouvée entre les groupes pour les deux paramètres mesurés, à savoir la pente VE (p = 0,008) et la pente de pression d'occlusion P0.1 (p = 0,001).

Aucun des paramètres du sommeil analysés n'a montré d'association significative avec l'hypoventilation et les TILE (dont les endormissements en sommeil paradoxal) ne sont pas significativement différents.

Caractéristiques	Groupe 1 « Hypoventilation » N = 30	Groupe 2 « Non-hypoventilants » N = 68	Test utilisé	p- value
	Moyenne ± Ecart-type			
Triplets CTG	482.9 ± 260.2	434.5 ± 256.9	Student	0.54
Epworth	10.0 ± 5.0	9.3 ± 5.1	Student	0.55

KFSS				
Score	33.2 ± 13.4	37.3 ± 15.5	Student	0.26
EVA	4.5 ± 2.6	5.3 ± 2.9	Wilcoxon	0.23
Dyspnée				
mMRC	0.9 ± 0.9	0.8 ± 0.9	Wilcoxon	0.76
BDI	9.2 ± 3.1	7.8 ± 3.2	Wilcoxon	0.059
Borg assis	0.9 ± 1.2	1.3 ± 1.7	Wilcoxon	0.35
Borg couché	0.5 ± 1.1	0.9 ± 2.1	Wilcoxon	0.23
CVF (L)	3.4 ± 1.2	3.4 ± 0.9	Student	0.96
CVF (%théo)	81.8 ± 15.5	81.8 ± 15.5	Student	0.26
Baisse CVF en décubitus (%)	9.5 ± 11.2	10.0 ± 9.1	Student	0.83
CPT (L)	5.8 ± 2.3	5.2 ± 1.1	Student	0.21
CPT (%théo)	90.9 ± 31.6	86.1 ± 14.3	Student	0.47
PI_{max} (cmH₂O)	46.4 ± 26.1	48.8 ± 23.7	Student	0.66
PI_{max} (%théo)	47.8 ± 26.5	53.0 ± 24.3	Student	0.35
SNIP (cmH₂O)	53.9 ± 21.0	64.1 ± 25.8	Student	0.093
SNIP (%théo)	52.2 ± 19.9	66.0 ± 26.9	Student	0.028
Meilleure valeur entre PI_{max} et SNIP (cmH₂O)	58.2 ± 22.2	65.6 ± 25.6	Student	0.19
Meilleure valeur entre PI_{max} et SNIP (%théo)	58.1 ± 21.6	68.4 ± 26.2	Student	0.07
PE_{max} (cmH₂O)	51.2 ± 22.4	49.8 ± 25.9	Student	0.81
PE_{max} (%théo)	39.5 ± 15.9	40.4 ± 18.7	Student	0.83
DEP à la toux (L/min)	342 ± 138	354 ± 108	Student	0.77
Test au CO₂				

Pente VE (L/min/mmHg)	0.9 ± 0.6	1.6 ± 1.6	Wilcoxon	0.008
Pente P0.1 (cmH2O/mmHg)	0.1 ± 0.1	0.2 ± 0.1	Wilcoxon	0.001
IAH	18.9 ± 16.4	17.5 ± 14.8	Wilcoxon	0.58
Efficacité du sommeil (%)	81.1 ± 11.9	85.0 ± 20.8	Student	0.27
Latence d'endormissement (min)	27.0 ± 32.2	23.6 ± 13.8	Wilcoxon	0.44
REM-Paradoxal (%)	20.9 ± 8.0	19.6 ± 7.1	Student	0.43
TILE				
Latence d'endormissement moyenne (min)	12.2 ± 3.3	13.6 ± 4.8	Student	0.11
Nombre d'endormissement en sommeil paradoxal	0.5 ± 0.7	0.5 ± 1.0	Wilcoxon	0.61

Tableau 4 : Analyse univariée des déterminants de l'hypoventilation à l'inclusion.

On ne retrouve pas de variation statistiquement significative de la PaCO_2 au cours du suivi, mais on note une grande fluctuation chez certains patients au-dessus et en dessous de 45mmHg. Les patients mis sous VNI ont été progressivement exclus de l'analyse, l'appareillage ayant un impact direct sur la PaCO_2 (**Figure 1**).

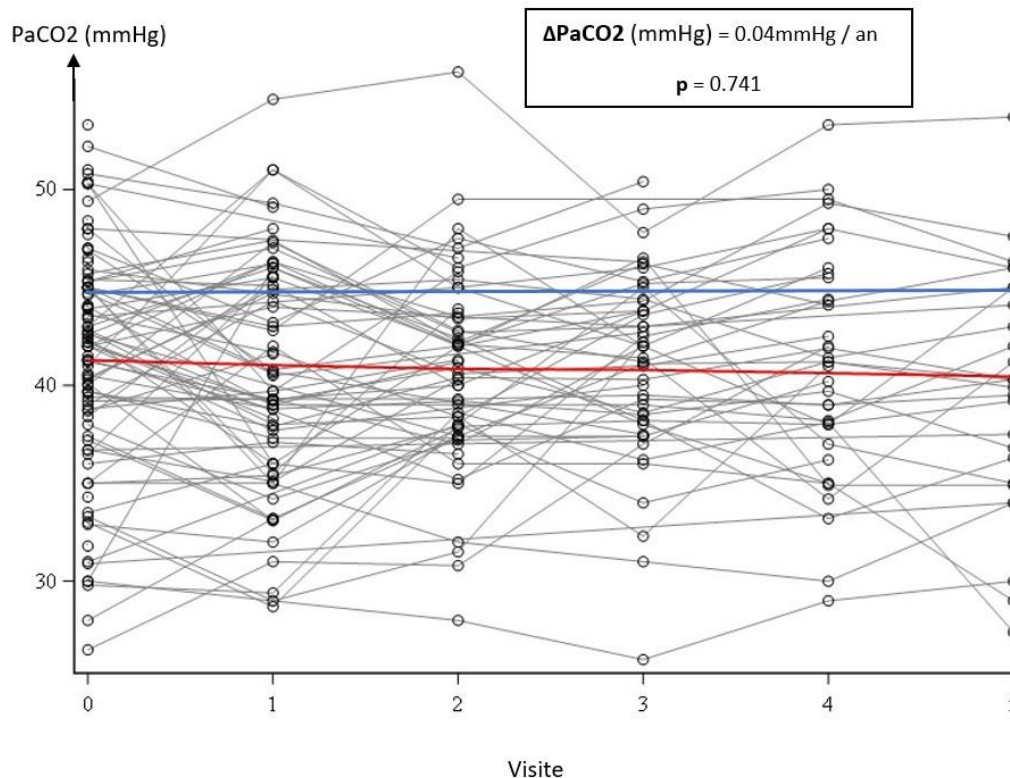


Figure 1 : Variation de la PaCO₂ au cours du suivi (Δ correspond à la pente de variation moyenne annuelle, la courbe rouge représente la variation moyenne de la PCO₂ et la bleue le seuil de 45mmHg)).

2.2 Analyse multivariée à l'inclusion

Nous avons ensuite réalisé deux analyses multivariées par le biais d'une régression logistique multivariée avec la variable dépendante binaire hypoventilation Oui/Non. Ainsi, quatre variables ont été sélectionnées pour l'analyse avec le groupe comme variable dépendante. Le choix de ces variables a été guidé par les résultats de l'analyse univariée, l'analyse des corrélations entre les différentes variables (**Tableau 8**) ainsi que la pertinence clinique des paramètres étudiés.

Les variables incluses dans le premier modèle comprenaient la pente VE, le SNIP %théo, la CVF %théo et le BDI. Dans le second, les variables incluses étaient la pente VE, le SNIP %théo, la CVF %théo et l'IAH.

Aucune de ces variables n'est revenue significativement associée à l'hypoventilation suite à ces analyses. (**Tableau 5**)

Analyse multivariée n°1			
Variables	Odds Ratio	IC à 95%	p-value
CVF (% théo)	0.987	[0.952 ; 1.024]	0.49
Pente VE	0.518	[0.223 ; 1.203]	0.13
SNIP (%théo)	0.985	[0.958 ; 1.013]	0.3
BDI	1.17	[0.969 ; 1.414]	0.1
Analyse multivariée n°2			
Variable	Odds Ratio	IC à 95%	p-value
CVF (% théo)	0.998	[0.966 ; 1.032]	0.93
Pente VE	0.515	[0.224 ; 1.181]	0.12
SNIP (%théo)	0.984	[0.957 ; 1.001]	0.24
IAH	1.022	[0.972 ; 1.033]	0.91

Tableau 5 : Analyses multivariées des déterminants de l'hypoventilation à l'inclusion.

2.3 Analyse longitudinale univariée par modèle linéaire mixte généralisé.

Nous avons complété notre approche par une analyse longitudinale permettant de prendre en compte l'ensemble des mesures répétées recueillies au cours des cinq années de suivi, tout en intégrant la corrélation intra-individuelle entre les différentes visites. (**Tableau 6**)

Concernant les paramètres cliniques l'ensemble des variables n'ont pu atteindre le seuil de significativité. On ne retrouve pas non plus d'association significative au cours du suivi entre le nombre de triplets CTG et l'hypoventilation.

Sur le plan fonctionnel, la CVF ne revient pas significativement associé mais on retrouve tendance à la diminution du risque d'hypoventilation au cours du suivi en présence de meilleures valeurs de CVF. On retrouve cette même tendance concernant l'ensemble des paramètres musculaires. La diminution de la CVF lors du passage en décubitus présente une tendance, toujours non significative, à majorer le risque d'hypoventilation au cours du suivi.

Pour les tests au CO₂, ont été progressivement exclus les patients appareillés par VNI, la ventilation ayant potentiellement un impact sur les résultats de ces tests. La pente VE apparaît comme facteur protecteur d'hypoventilation (OR = 0.457 ; IC 95% [0.206 – 0.806]). S'agissant de la pente de pression d'occlusion P0.1, elle a été analysée par quartiles pour tenir compte d'une relation potentiellement non linéaire avec l'hypoventilation. Les odds ratios et leur significativité ont été calculés pour chaque quartile par rapport au quartile de référence (Q1, plus faible). On retrouve là aussi pour les patients des troisième et quatrième quartiles un risque significativement réduit d'hypoventilation. Le deuxième quartile montre une tendance à une réduction du risque, mais sans atteindre la significativité statistique.

En revanche, aucun des paramètres du sommeil analysés n'a montré d'association significative avec l'hypoventilation au cours du suivi longitudinal.

Variable	Odds-Ratio	Intervalle de confiance 95%	p-value
Triplets CTG	1.00	[0.998 ; 1.002]	0.87
Epworth	1.011	[0.942 ; 1.085]	0.77
KFSS			
Score	1.002	[0.976 ; 1.027]	0.9
EVA	1.003	[0.892 ; 1.129]	0.96
Dyspnée			
mMRC	0.802	[0.542 ; 1.186]	0.27
TDI	0.947	[0.817 ; 1.098]	0.47
Borg assis	0.967	[0.792 ; 1.182]	0.74
Borg couché	1.006	[0.833 ; 1.216]	0.95
CVF (L)	0.939	[0.633 ; 1.392]	0.75
CVF (%théo)	0.98	[0.959 ; 1.001]	0.065
Baisse CVF en décubitus (%)	1.008	[0.980 ; 1.038]	0.58

CPT (L)		1.135	[0.863 ; 1.495]	0.36
CPT (%théo)		1.00	[0.979 ; 1.021]	0.96
PI_{max} (cmH₂O)		1.00	[0.985 ; 1.015]	0.97
PI_{max} (%théo)		0.991	[0.982 ; 1.011]	0.63
SNIP (cmH₂O)		0.991	[0.975 ; 1.007]	0.26
SNIP (%théo)		0.988	[0.973 ; 1.003]	0.13
DEP à la toux (L/min)		0.979	[0.806 ; 1.190]	0.83
Test au CO₂				
Pente VE (L/min/mmHg)		0.457	[0.260 ; 0.806]	0.0071
Pente P0.1 (cmH ₂ O/mmHg)	Q2	0.467	[0.181 ; 1.207]	0.11
	Q3	0.147	[0.044 ; 0.490]	0.002
	Q4	0.150	[0.045 ; 0.497]	0.002
IAH		1.013	[0.985 ; 1.042]	0.34
Efficacité du sommeil (%)	Q2	0.796	[0.184 ; 3.446]	0.74
	Q3	1.058	[0.266 ; 4.205]	0.93
	Q4	0.334	[0.068 ; 1.645]	0.16
Latence d'endormissement (min)		1.002	[0.983 ; 1.022]	0.81
Structure du sommeil				
N2-Lent léger (%)		0.985	[0.944 ; 1.028]	0.48
N3-Lent profond (%)		0.994	[0.945 ; 1.046]	0.81
REM-Paradoxal (%)		1.010	[0.949 ; 1.075]	0.74
IAC		1.035	[0.937 ; 1.144]	0.46
TILE				

Latence moyenne (min)	0.939	[0.832 ; 1.059]	0.28
Nombre en sommeil paradoxal	0.901	[0.934 ; 2.062]	0.76

Tableau 6 : Analyse univariée longitudinale des déterminants de l'hypoventilation.

2.4 Analyse longitudinale multivariée par modèle linéaire mixte généralisé

Nous avons ensuite réalisé une analyse multivariée longitudinale par le biais d'une régression logistique multivariée avec la variable dépendante binaire hypoventilation Oui/Non.

Cette fois-ci, les quatre variables incluses dans le modèle multivarié comprenaient la pente VE, le SNIP %théo, la CVF %théo et l'IAH.

Aucune de ces variables n'est revenue significativement associée à l'hypoventilation suite à cette analyse mais on observe tout de même une tendance à l'association entre la pente VE et l'hypoventilation (**Tableau 7**).

Variable	Odds Ratio	IC à 95%	p-value
IAH	1.006	[0.980 ; 1.033]	0.64
CVF (% théo)	0.984	[0.963 ; 1.006]	0.16
Pente VE	0.652	[0.407 ; 1.045]	0.075
SNIP (%théo)	0.994	[0.979 ; 1.009]	0.44

Tableau 7 : Analyse multivariée longitudinale des déterminants de l'hypoventilation.

3 Analyses complémentaires

3.1 Etude des corrélations entre paramètres hors PaCO₂

Afin d'explorer les relations entre l'ensemble des variables cliniques, fonctionnelles et paracliniques, nous avons calculé les coefficients de corrélation de Spearman à l'inclusion. La matrice de corrélation est présentée dans le **Tableau 8**.

On observe une corrélation négative entre le BDI avec la CVF et la chute de CVF en décubitus ($r = -0.39$ et $r = -0.36$).

La CVF est corrélée aux paramètres musculaires inspiratoire P_Imax et SNIP %théo. Le nombre de triplet CTG est négativement corrélé à la CVF, ainsi qu'à la P_Imax et au SNIP. On soulignera également la corrélation entre la baisse de la CVF en position couché et la P_Imax.

On retrouve une bonne corrélation entre la pente VE et la pente P_{0.1} du test au CO₂ ($r = 0.637$), ces deux pentes reflétant la commande ventilatoire centrale et la réponse périphérique à l'hypercapnie.

En revanche, les indices du sommeil ne sont pas corrélés aux autres paramètres mesurés et on ne retrouve aucune corrélation entre la PaCO₂, les paramètres fonctionnels, les paramètres musculaires et indices du sommeil.

	BDI	CVF (%théo)	P _I max (%théo)	SNIP (%théo)	Triplets CTG	Chute CVF en décubitus (%)	Pente VE	Pente P _{0.1}	PCO ₂
BDI	$r = 1$	$r = 0.27$ $p = 0.0131$	$r = 0.19$ $p = 0.094$	$r = 0.11$ $p = 0.377$	$r = 0.11$ $p = 0.472$	$r = -0.36$ $p = 0.002$	$r = 0.03$ $p = 0.789$	$r = 0.17$ $p = 0.175$	$r = 0.11$ $p = 0.332$
CVF (%théo)	$r = 0.27$ $p = 0.0131$	$r = 1$	$r = 0.41$ $p < 0.0001$	$r = 0.48$ $p < 0.0001$	$r = -0.33$ $p = 0.0097$	$r = -0.45$ $p < 0.0001$	$r = 0.26$ $p = 0.187$	$r = 0.13$ $p = 0.272$	$r = -0.16$ $p = 0.117$
P _I max (%théo)	$r = 0.19$ $p = 0.094$	$r = 0.41$ $p < 0.0001$	$r = 1$	$r = 0.64$ $p < 0.0001$	$r = -0.5$ $p < 0.0001$	$r = -0.38$ $p = 0.0004$	$r = 0.11$ $p = 0.333$	$r = 0.16$ $p = 0.211$	$r = -0.11$ $p = 0.305$
SNIP (%théo)	$r = 0.11$ $p = 0.377$	$r = 0.48$ $p < 0.0001$	$r = 0.64$ $p < 0.0001$	$r = 1$	$r = -0.45$ $p = 0.0007$	$r = -0.23$ $p = 0.0496$	$r = 0.30$ $p = 0.013$	$r = 0.28$ $p = 0.036$	$r = -0.25$ $p = 0.027$
Triplets CTG	$r = 0.11$ $p = 0.472$	$r = -0.33$ $p = 0.0097$	$r = -0.5$ $p < 0.0001$	$r = -0.45$ $p = 0.0007$	$r = 1$	$r = 0.25$ $p = 0.0796$	$r = -0.13$ $p = 0.370$	$r = -0.10$ $p = 0.549$	$r = -0.03$ $p = 0.808$

Chute CVF en décubitus (%)	r = -0.36 p = 0.002	r = -0.45 p<0.0001	r = -0.38 p=0.0004	r = -0.23 p=0.0496	r = 0.25 p=0.0796	r = 1	r = 0.03 p = 0.790	r = -0.03 p = 0.812	r = -0.02 p = 0.846
Pente VE	r = 0.03 p = 0.789	r = 0.26 p = 0.187	r = 0.11 p = 0.333	r = 0.30 p = 0.013	r = -0.13 p = 0.370	r = 0.03 p = 0.790	r = 1	r = 0.64 p<0.0001	r = -0.32 p = 0.004
Pente P0.1	r = 0.17 p = 0.175	r = 0.13 p = 0.272	r = 0.16 p = 0.211	r = 0.28 p = 0.036	r = -0.10 p = 0.549	r = -0.03 p = 0.812	r = 0.64 p<0.0001	r = 1	r = -0.36 p = 0.003
PCO2	r = 0.11 p = 0.332	r = -0.16 p = 0.117	r = -0.11 p = 0.305	r = -0.25 p = 0.027	r = -0.03 p = 0.808	r = -0.02 p = 0.846	r = -0.32 p = 0.004	r = -0.36 p = 0.003	r = 1

Tableau 8 : Matrice de corrélations

3.2 Facteurs associés à la mise en place d'un appareillage à 2 et 5 ans

3.2.1 Prédiction de l'instauration d'une VNI à 2 ans

Au total, 18 patients, soit 18.4% de notre échantillon initial, ont bénéficié d'un appareillage dans les 2 années post-inclusion.

Parmi l'ensemble des paramètres étudiés, le score KFSS et l'IAH mesurés à la visite initiale (V0) différaient significativement entre les patients ayant reçu une VNI dans les deux ans et ceux ne l'ayant pas reçue avec des valeurs moyennes d'IAH et de score KFSS plus élevées chez les patients appareillés dans les 2 ans.

Il n'y a pas d'association significative avec le reste des variables cliniques et paracliniques. On note une tendance à l'instauration d'une VNI chez les patients présentant un score BDI plus bas (plus dyspnéiques) (p = 0.071). (**Tableau 9**)

3.2.2 Prédiction de l'instauration d'une VNI à 5 ans

Les résultats sont similaires que précédemment à l'exception du BDI qui revient significativement associé à l'instauration d'une VNI (p = 0.041).

Domaine	Variable	Test utilisé	p-value
Dyspnée	BDI	Wilcoxon	0.071
Fatigue	KFSS	Student	0.023
Fonction respiratoire	CVF (%théo)	Student	0.19

	PI _{max} (%théo)	Student	0.45
	SNIP (%théo)	Student	0.26
Sommeil	IAH	Wilcoxon	<0.001
	Epworth	Student	0.58
Génétique	Triplets CTG	Student	0.62

Tableau 9 : Déterminants de la mise en œuvre d'une VNI dans les 2 ans.

3.3 Variations des différents paramètres au cours du suivi

3.3.1 Paramètres cliniques

On retrouve une très légère augmentation du score mMRC qui montre un gain moyen de 0,06 point par visite ($p = 0,004$), une légère diminution du TDI (sur les 4 dernières années de suivis) avec une baisse moyenne de 0,3 points par visite ($p = 0,042$) et une légère majoration du score de l'échelle de Borg, mesurée en position assise, avec un gain moyen de 0.09 points par visite ($p = 0,015$). On n'observe pas de variation significative du score KFSS et de son EVA. On retrouve une diminution significative du score d'Epworth, avec une baisse moyenne de 0,34 points par visite ($p = 0,0003$).

3.3.2 Paramètres fonctionnels et musculaires

On retrouve une diminution significative de la CVF avec une baisse moyenne annuelle de 81mL ($p = 0,0001$) et de 1.64% de la valeur théorique ($p < 0.0001$). De même la CPT diminue significativement en moyenne de 73ml ($p = 0.081$) et de 1.24% de la valeur théorique ($p = 0.039$) par visite.

On ne retrouve pas de variation de la chute de la CVF en décubitus et le seul paramètre musculaire variant de manière significative est le SNIP en pourcentage de la valeur théorique (**Figure 2**).

3.3.3 Tests de sensibilité au CO₂

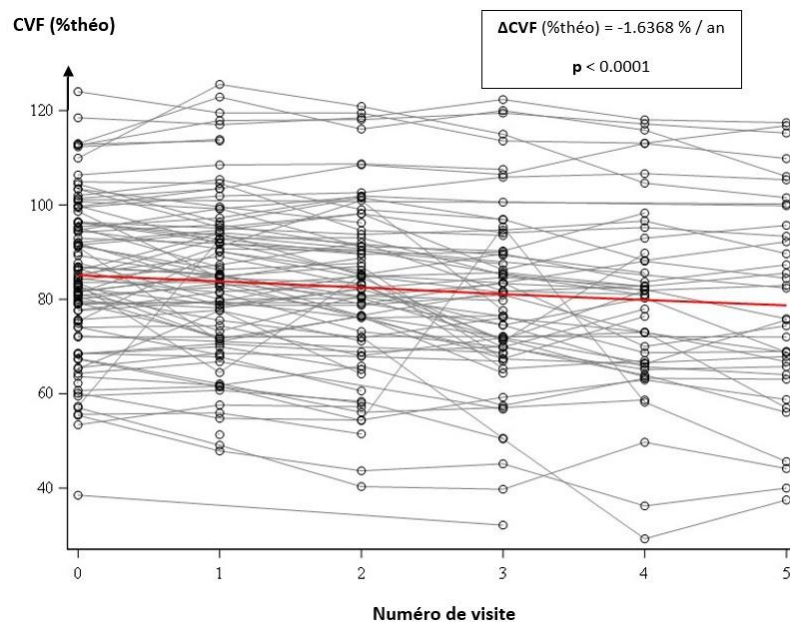
Devant une possible influence de la VNI, l'analyse a été réalisée en excluant progressivement les patients qui ont été appareillé au cours du suivi. On ne retrouve pas de variation significative de ces deux paramètres.

3.3.4 Paramètres polysomnographiques et TILE

Les polysomnographies n'ayant été réalisées qu'à la visite d'inclusion et lors de la visite à 5ans, l'étude des paramètres polysomnographiques correspond à une comparaison sur deux temps.

La structure du sommeil varie au cours du temps avec un allongement du temps passé en sommeil paradoxal au cours de la nuit. En revanche on ne retrouve pas de variation significative concernant les stades N2 et N3 avec simplement une tendance à la réduction du N2 et d'un allongement du N3.

On ne retrouve pas de variation significative concernant le reste des indices du sommeil y compris l'IAH et les résultats des TILE.



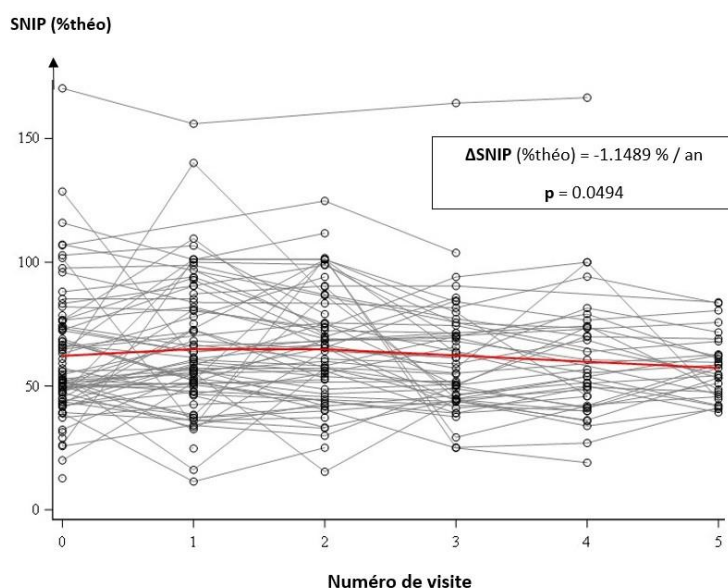


Figure 2 : Variation de la CVP et du SNIP en pourcentage de la théorique au cours du suivi (Δ correspond à la pente de variation moyenne annuelle).

3.4 Etude de l'hypersomnolence pathologique dans la DM1

Parmi notre population, nous avons distingué un sous-groupe de patient présentant le diagnostic d'hypersomnolence pathologique défini par une latence moyenne d'endormissement inférieur ou égale à 8 minutes (N = 14).

3.4.1 Descriptif du sous-groupe « hypersomnolence pathologique »

Notre population d'hypersomnolents comprenait un patient narcoleptique (défini par une latence moyenne ≤ 8 minutes avec au moins 2 endormissements en sommeil paradoxal), 11 avec un diagnostic d'hypersomnie idiopathique (défini par une latence moyenne ≤ 8 minutes et moins de 2 endormissements en sommeil paradoxal) et 2 hypersomniaques sans pouvoir diagnostiquer clairement leur pathologie (nombre d'endormissement en sommeil paradoxal non disponible).

Ainsi, l'ensemble de ces patients présentaient à l'inclusion un score d'EPWORTH moyen à 10.5 ± 6.4 et 7 d'entre eux (50%) dépassaient le seuil pathologique de 11. L'IAH moyen était de 16.3 ± 15.7 , 12 (85.7%) patients présentait un IAH $\geq 5/h$ et seul 4 patients dépassaient le seuil de 15/h dont 2 dépassant 30/h définissant la présence d'un SAS sévère. Le sommeil paradoxal représentait $20.6 \pm 8.0\%$ du temps total de sommeil. On retrouve une latence d'endormissement moyenne lors des TILE à $6.7 \pm 1.2min$ et une efficacité de sommeil moyenne de $84.3 \pm 14.1\%$.

Deux patients étaient déjà traités par MODAFINIL à l'inclusion, et un troisième au cours du suivi. (**Tableau 10**)

Caractéristiques	Modalités	Valeur
Hypersomnolence pathologique		
Narcolepsie	N (%)	1 (7.1)
Hypersomnie idiopathique	N (%)	11 (78.5)
Indéterminé	N (%)	2 (14.3)
Epworth		
Score	Moyenne $\pm$ Ecart-type	10.5 $\pm$ 6.4
≥ 11	N (%)	7 (50)
IAH		
Index	Moyenne $\pm$ Ecart-type	16.3 $\pm$ 15.7
$\geq 5/h$	N (%)	12 (85.7)
$\geq 15/h$	N (%)	4 (28.6)
$\geq 30/h$	N (%)	2 (14.3)
Efficacité du sommeil (%)	Moyenne $\pm$ Ecart-type	84.3 $\pm$ 14.1
REM sommeil paradoxal (%)	Moyenne $\pm$ Ecart-type	20.6 $\pm$ 8.0
Latence moyenne d'endormissement au cours des TILE (min)	Moyenne $\pm$ Ecart-type	6.7 $\pm$ 1.2

Tableau 10 : Caractéristiques à l'inclusion des patients du sous-groupe « hypersomnolence pathologique ».

3.4.2 Variations des paramètres à 5 ans de suivi

Seul 9 patients parmi le sous-groupe hypersomnolents ont bénéficié d'un suivi complet en totalisant les 5 visites annuelles. On ne retrouve pas de variation atteignant le seuil de significativité statistique, mais certaines tendances peuvent être observées. On retrouve une globale stabilité du score d'Epworth avec une pente moyenne de variation de -0.07point/an. L'IAH semble légèrement diminuer au cours du temps avec une baisse moyenne annuelle de 0.22. La proportion de sommeil paradoxal, la latence moyenne d'endormissement lors des TILE et l'efficacité de sommeil tendent à se

majorer légèrement au cours du temps avec des pentes moyennes respectives de 0.59%/an, 0.62min/an et 0.69%/an. (Figure 3)

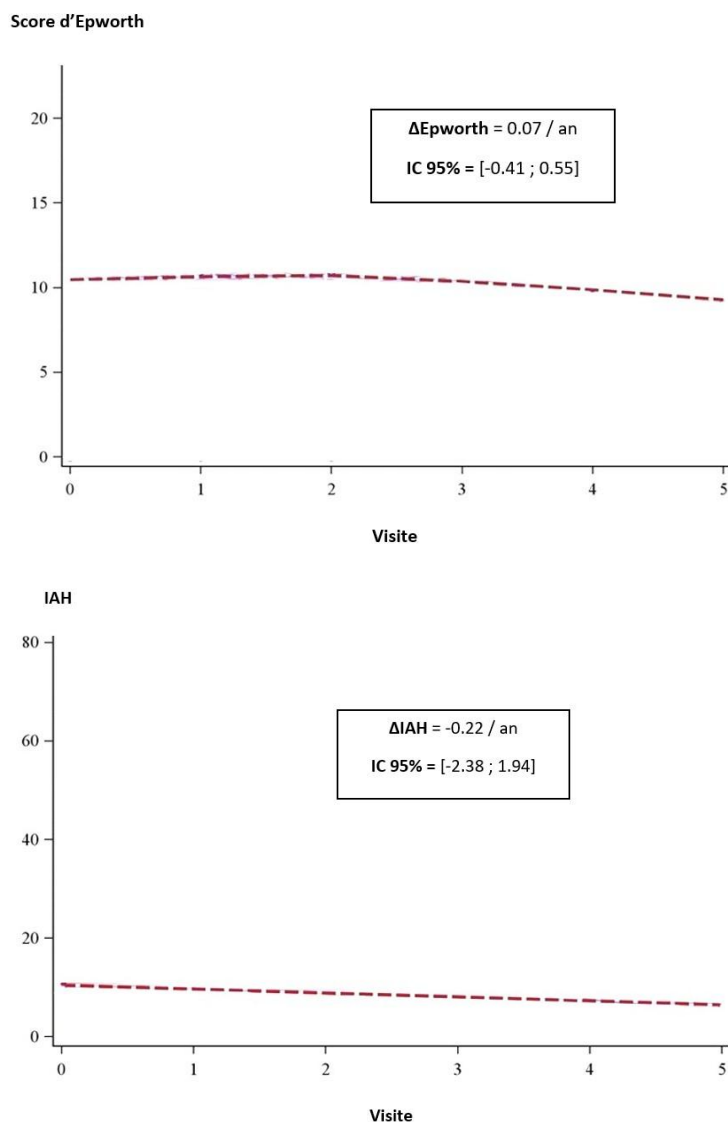


Figure 3 : Variation de l'Epworth et de l'IAH au cours du suivi dans le sous-groupe « hypersomnolence pathologique » (Δ correspond à la pente de variation moyenne annuelle).

Discussion

1 Résultats principaux

Dans cette cohorte de patients atteints de dystrophie myotonique de type 1 suivis sur 5 ans, les principaux facteurs identifiés comme étant associé à l'hypoventilation sont les résultats des tests de sensibilité au CO₂. De plus, 18 patients sur les 98 ont bénéficié lors du suivi d'un appareillage par VNI au cours des deux premières années, et ses indications étaient reliées à l'IAH initial ainsi qu'au score de fatigue KFSS et dans une certaine mesure à la dyspnée évaluée par le BDI. Par ailleurs, on observe une dégradation fonctionnelle respiratoire progressive modérée au cours du suivi, une fluctuation de la PCO₂ fréquente en l'absence de VNI, ainsi qu'une stabilité globale des autres paramètres monitorés tout au long des 5 ans. Quatorze patients présentaient une hypersomnolence pathologique avec des tendances évolutives des paramètres au cours du suivi, toutefois non significatives.

2 Population

Plusieurs études corroborent les caractéristiques mises en évidence au cours de ce travail. On constate un âge médian à l'inclusion de 37 ans, un tabagisme chez 28.6% de notre cohorte ainsi que l'absence de franche prédominance d'un sexe par rapport à l'autre. Le nombre médian de répétitions du triplet CTG dans notre cohorte était de 500 répétitions. Toutes ces données paraissent similaires à celles retrouvées classiquement dans cette population de patient. [29,95–97]

A l'inclusion, 39.7% de la population présentait une somnolence subjective évaluée par le score d'Epworth et 49% une fatigue selon le KFSS avec en revanche une dyspnée qui semblait peu marquée ce qui concorde avec la symptomatologie habituellement rapporté chez ces patients. [27,56,98–100]

Sur le plan fonctionnel, on retrouve 35% des patients avec une CVF inférieur à 80% de la valeur théorique correspondant au seuil retenu par le consensus de l'ACCP pour la mise en œuvre d'un appareillage dans les MNM [48], ce qui semble en accord avec

ce qui est généralement décrit. [32,101] De plus, les valeurs moyennes de la PiMax et du SNIP témoignaient d'une faiblesse musculaire inspiratoire fréquemment retrouvé chez ces patients. [102,103]

Sur le plan du sommeil, une proportion conséquente de nos sujets présentait un syndrome d'apnée du sommeil, au moins léger, très fréquemment retrouvé dans cette pathologie. [55,104] On retrouvait à l'inclusion une diminution en proportion du sommeil lent léger et un allongement du sommeil lent profond, classiquement observé dans la DM1. [27] Par contre le sommeil paradoxal semble similaire aux sujets sains. En comparaison, on retrouve habituellement chez des sujets sains une structure du sommeil qui diffère légèrement avec en moyenne 8% de N1, 51% de N2, 20% de N3 et 19% de sommeil paradoxal dans une méta-analyse récente. [52]

Concernant la ventilation, 21 patients, soit 21.4%, ont bénéficié d'un appareillage par VNI au cours du suivi, ce qui est légèrement inférieure à ce qui est généralement décrit chez ces patients. [105–107]

3 Hypoventilation et facteurs associés

La prévalence de l'hypoventilation était de 36% à l'inclusion. De façon surprenante, l'hypoventilation certes modérée dans notre population ne se traduit pas cliniquement par une dyspnée ou une fatigue plus importante. L'analyse temporelle montre également l'absence d'aggravation moyenne de la PaCO₂ sur 5 ans, avec par contre d'importantes fluctuations chez certains patients au-dessous et au-dessus du seuil de 45mmHg (**figure 1**).

Dans un premier temps, nous avons cherché à identifier des facteurs associés à la présence d'une hypoventilation à l'inclusion. Cette approche transversale est la plus souvent disponible dans les quelques études publiées. Nous avons ensuite réalisé une analyse longitudinale à l'aide d'un modèle mixte, afin de prendre en compte l'ensemble des données recueillies au cours du suivi.

Les tests au CO₂ effectués à l'inclusion mettent en évidence une diminution de la réponse ventilatoire centrale et périphérique corroborant les résultats retrouvés dans les séries de Poussel et Begin et al. [40,41]

Trois variables sont ressorties significativement associée, en univarié, à la présence d'une hypoventilation à l'inclusion, à savoir le SNIP en pourcentage de la valeur théorique, et surtout la pente VE et la pente P0.1. L'analyse longitudinale conforte ces résultats pour la pente VE et P0.1, qui apparaissent comme des facteurs protecteurs de l'évolution vers l'hypoventilation sur les 5 années de suivi. Une pente VE élevée est témoin d'une réponse efficace du système ventilatoire à l'hypercapnie et une pente de pression d'occlusion haute reflète une commande ventilatoire centrale optimale.

En revanche, on ne retrouve pas d'association significative après inclusion des différentes variables dans des modèles multivariés afin de contrôler un possible biais de confusion. On soulignera tout de même une tendance à l'association entre la pente VE et la survenue d'une hypoventilation au cours du suivi.

Le lien entre la faiblesse musculaire respiratoire et l'hypoventilation peut sembler intuitif malgré un nombre relativement limité de séries ayant déjà fait ce lien dans cette pathologie spécifiquement. Begin et al. ont montré l'existence d'un lien entre la P_{lmax} et l'hypercapnie bien que ce facteur ne semble pas totalement indépendant après la prise en considération d'autres variables, ce qui semble se confirmer avec nos résultats. [41]

La réponse au CO₂ est elle aussi relativement peu étudiée. [108] Dans leur étude parue bien après le lancement de notre recherche, Poussel et al. ont mis en évidence une réduction de la réponse ventilatoire à la stimulation hypercapnique chez les patients atteints de DM1, indépendamment de l'atteinte de la fonction respiratoire suggérant une cause centrale par moindre sensibilité au CO₂. [40] Cette baisse de réponse au CO₂ avait déjà été mise en évidence précédemment, sans clairement attribuer celle-ci à un défaut du contrôle central de la réponse ventilatoire. [109] D'autres séries n'ont, au contraire, pas retrouvé de franche réduction de la réponse au CO₂, ou peu significative cliniquement. [110–112] Cette fluctuation de résultats dans la littérature peut potentiellement s'expliquer par l'hétérogénéité des méthodes utilisées pour le test au CO₂ (« rebreathing », augmentation progressive de l'espace mort, inhalation d'une concentration fixe de CO₂...), des échantillons limités de patient dans de nombreuses séries et une grande variabilité du phénotype patient. L'intérêt de notre étude est d'avoir analysé non seulement la réponse en ventilation, mais aussi en P0.1, reflet de la commande centrale, paraissant également significativement altérée.

Notre étude corrobore ainsi les résultats de travaux antérieurs avec une faiblesse musculaire inspiratoire qui semble en partie associé à l'hypoventilation, à un degré moindre que la pente VE et P0.1 bien que l'implication de ces paramètres ne semblent pas indépendante dans la survenue de l'hypoventilation. Ces observations confortent l'hypothèse d'une double contribution à l'hypoventilation dans la DM1 : une composante centrale altérant la réponse ventilatoire et une composante périphérique liée à la faiblesse musculaire respiratoire.

En revanche, on ne retrouve pas d'association significative concernant les paramètres cliniques et fonctionnel, notamment la CVF, ce qui semble dévier des résultats habituellement retrouvés dans la littérature. En effet on retrouve dans d'autres pathologies respiratoires telles que dans le SOH ou la BPCO une association fréquente entre la dégradation de la fonction respiratoire et l'apparition d'une hypoventilation. [113,114] Pour notre part, nous n'avons pas retrouvé d'association significative de la CVF et de sa chute en décubitus avec l'hypoventilation alors que d'autre travaux ont pourtant montré un lien entre ces variables [63,64,115] mais un manque de puissance peut éventuellement être à l'origine de ces résultats avec des effectifs peut-être trop faibles dans nos sous-groupes de patients. D'autre part, cette absence d'association renforce l'hypothèse d'une part centrale impliquée dans la survenue de l'hypoventilation dans la DM1, évoqué dans des travaux antérieur et corroboré par nos propres résultats.

Dans notre étude, la génétique n'est pas ressortie comme étant associée significativement à l'hypoventilation. Une récente revue de la littérature en date de 2019 [108] met en lumière là encore une variabilité de résultats dans de nombreux travaux avec quatre études retrouvant une corrélation entre la longueur de la répétition CTG et certains aspects du dysfonctionnement respiratoire, trois études n'ayant trouvé aucune corrélation, et trois études n'ayant pas analysé cette relation.

De même, l'ensemble des paramètres du sommeil ne sont pas revenus associés à l'hypoventilation suggérant que la dysfonction ventilatoire dans la DM1 relève davantage de mécanismes centraux et périphériques que des anomalies du sommeil dans notre cohorte. Nos résultats semblent similaires à ceux retrouvés dans la littérature avec une grande majorité de patient présentant un IAH pathologique [104,116,117] et des résultats là aussi mitigés concernant les relations entre fonction respiratoire et anomalies du sommeil [108]. Par exemple, Leygonie et al. [116] ont mis

en évidence un lien entre les troubles du sommeil et la restriction pulmonaire alors que Ververs et al. [118] n'ont trouvé aucun lien entre les paramètres respiratoires diurnes et les troubles respiratoires du sommeil.

En revanche, la proportion de patient présentant une hypersomnolence pathologique semble bien inférieure à ceux que l'on aurait pu attendre [55,56,98,119] avec 14 patients hypersomniaques dont 1 seul de profil narcoleptique. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette divergence avec la littérature, particulièrement une proportion non négligeable de patients (18.3% de la population) déjà sous traitement éveillant à l'inclusion. Un manque de puissance en raison de la taille de l'effectif, ou surtout des données manquantes peu participer aussi à cette observation.

4 Facteurs associés à la mise en place d'un appareillage

Nous nous sommes également intéressés aux déterminants associés à l'instauration d'une VNI dans un délai de 2 et 5 ans. En effet l'appareillage des patients Steinert représente l'une des peu nombreuses interventions thérapeutique ayant un impact sur l'évolution de la maladie en améliorant la qualité de vie et prolongeant parfois la survie.[69,120] Néanmoins, l'initiation d'un appareillage dans les MNMs survient souvent de manière tardive, parfois à un stade avancé de la maladie, ce qui peut en limiter les bénéfices. Identifier précocement des facteurs prédictifs de recours à la VNI constitue donc un enjeu majeur dans ce contexte, et permet mieux cibler ceux qui nécessitent une surveillance renforcée. [121,122]

Nous avons pu identifier 2 variables significativement associée à l'instauration d'une VNI dans un délai de deux ans, à savoir le score de fatigue KFSS et l'IAH. Le score BDI a lui aussi montré une association significative avec un appareillage dans un délai cette fois-ci de 5 ans. Dans notre cohorte, 21 patients, soit 21.4% de notre échantillon, ont bénéficié d'un appareillage au cours du suivi ce qui semble cohérent avec d'autres travaux [101,105,123,124] bien que ce taux reste soumis à de nombreuses variables qui peuvent différer en fonction des études (durée de suivi, indications retenues, caractéristiques des patients inclus...).

Certains travaux se sont penchés sur l'existence éventuelle de facteurs prédictifs du déclin de la fonction respiratoire, susceptibles de conduire à l'instauration d'une VNI ou d'indiquer directement la nécessité d'un appareillage. [123,125,126]

Dans leur étude rétrospective datant de 2019 [127], Vivekananda et Turner ont cherché à identifier des facteurs prédictifs du besoin en VNI nocturne dans un échantillon de 126 patients adultes avec DM1 génétiquement confirmée et suivi sur le centre de maladies neuromusculaires de Londres. A l'issue de leurs analyses, 2 facteurs sont ressortis significativement prédictifs d'un appareillage nocturne : le score de MIRS (échelle de 1 à 5 reflétant la progression de l'atteinte musculaire) et une variable combinée "triplet repeat years" correspondant à la multiplication de l'âge par le score d'expansion CTG.

En juin 2014, lors du 207e atelier international du Centre européen neuromusculaire (ENMC) consacré au diagnostic et à la prise en charge de l'insuffisance respiratoire chronique dans la DM1, les participants ont élaboré un questionnaire « respicheck » de contrôle permettant une meilleure identification des symptômes respiratoires et aider les cliniciens à identifier les potentiels candidats à une intervention médical. [128] Mattia et al. ont démontré la fiabilité de ce questionnaire pour évaluer les patients. On peut ainsi distinguer les patients nécessitant une intervention de ceux qui n'en ont pas besoin et notamment orienter les patients présentant un risque plus élevé vers les services de pneumologie. [129]

De notre côté, les paramètres fonctionnels respiratoires et musculaires ne sont pas ressortis comme significativement associé à un appareillage dans un délai de 2 ans, allant un peu à l'encontre de ce que l'on peut retrouver dans la littérature. On peut là encore supposer l'existence d'un manque de puissance au vu d'un échantillon de base peut être trop faible et surtout un nombre d'évènements, ici l'appareillage, peut-être insuffisant. De plus, la fenêtre temporelle est peut-être trop courte pour retrouver une association concernant certains paramètres qui n'influeraient l'appareillage qu'à plus long terme comme l'évaluation de la dyspnée via différentes échelles ou encore l'évolution des paramètres fonctionnels peut-être trop lente pour impacter l'appareillage au cours de notre suivi. Un exemple concret est celui du BDI qui ne ressort pas associé à l'appareillage dans un délais de 2 ans mais ressort significatif à 5 ans. Pour finir, on peut supposer l'existence de facteurs confondants non mesurés, interférant avec notre analyse comme certaines comorbidités, pratiques locales en fonction des centres ou même d'éventuelles intervention entre le bilan initial et l'appareillage (stage de rééducation, kinésithérapie motrice, instauration d'autres traitements non rapportés...). De plus, les autres paramètres explorés, notamment les

indices polysomnographiques les tests de sensibilité au CO₂, ne se sont pas non plus révélés associés à l'instauration d'une VNI à 2 ans.

Ainsi, le KFSS, le BDI et l'IAH apparaissent comme des paramètres pertinents à prendre en compte dans l'indication d'un appareillage, en particulier lorsque leur évolution au cours de la maladie se dégrade. Rappelons que l'IAH reflète un trouble respiratoire nocturne (événements obstructifs/centraux), qui est un déclencheur reconnu de mise en route de VNI mais que le KFSS et le BDI sont rarement rapportés dans la littérature, ce qui confère un apport original à notre étude. Leur suivi longitudinal pourrait être un outil complémentaire aux critères classiques (gazométrie, spirométrie) pour anticiper l'appareillage.

5 Variations des paramètres au cours du suivi

L'analyse longitudinale des différents paramètres précédemment étudiés revêt un intérêt conséquent du fait du caractère lentement progressif mais inévitable de la maladie. Une telle approche permet de mieux cerner le caractère dynamique de la pathologie en estimant la vitesse de déclin de certains paramètres, permettant d'anticiper l'apparition de complications et d'adapter la prise en charge thérapeutique ainsi que le rythme de surveillance.

Certains travaux se sont penchés sur l'évolution des paramètres fonctionnels au cours du temps. La plupart mettent en évidence une dégradation progressive de la fonction respiratoire dans la DM1 avec notamment une diminution marquée de la CVF au cours du temps.[102,130–132] Notre étude corrobore ces résultats avec une diminution significative de la CV ainsi que du SNIP bien que peu d'études longitudinales se soient intéressées aux paramètres musculaire respiratoires dans la DM1. Nous aurions pu nous attendre à un accroissement de la baisse de la CVF en décubitus au cours du temps [133] ainsi qu'une aggravation du DEP à la toux [105,123,127], reflet de la fonction expiratoire, mais nous n'avons pas mis en évidence de variation significative de ces paramètres. La progression de la faiblesse musculaire respiratoire dans la DM1 étant souvent lente et hétérogène, la fenêtre de suivi de 5 ans peut être insuffisante pour détecter d'éventuelles variations significatives de ces paramètres.

Concernant les paramètres cliniques, on ne retrouve pas de variation pertinente cliniquement que ce soit concernant la dyspnée, la fatigue ou la somnolence suggérant

une stabilité de ces symptômes au cours du suivi. On peut là encore imputer une durée insuffisante de suivi pour détecter une variation très lente ou bien simplement l'absence de symptomatologie ressentie par ces patients, malgré un déclin avéré de la fonction respiratoire. Il n'existe pas de consensus dans la littérature à ce sujet, les résultats sont assez mitigés avec des études retrouvant des résultats similaires aux nôtres [134,135], et d'autres qui retrouvent pourtant une majoration de ces symptômes [53], mettant en lumière là encore l'hétérogénéité des profils dans la DM1.

Après exclusion des patients appareillés au fur et à mesure du suivi, on ne retrouve pas de variations significatives de la pente VE et de la P0.1. Il n'existe pas d'études s'étant intéressées à la variation des paramètres du test au CO₂ au cours du temps ce qui, au vu de nos résultats, pourrait constituer une piste de recherche pertinente.

Sur le plan du sommeil, on retrouve une modification de la structure du sommeil au cours du temps avec un allongement du sommeil paradoxal comme attestés dans la littérature. [27,136] En revanche, on ne trouve pas de changement concernant le sommeil lent profond (N3) et lent léger (N2) pourtant décrits dans la DM1. Le score d'EPWORTH semble légèrement s'améliorer au cours du suivi avec un gain de 1 à 2 points sur les 5 ans, ce qui paraît peu pertinent cliniquement et pouvant s'expliquer éventuellement par la mise en place de traitement éveillant, ou d'un appareillage ainsi que par une tolérance progressive des patients vis-à-vis de leurs symptômes sur la durée. Concernant les autres indices du sommeil, on constate une globale stabilité au cours du temps dans notre étude. Gliem et al. ont eux aussi mis en évidence une stabilité de la somnolence diurne et de la fatigue au cours du suivi longitudinal sur 5 ans de leurs patients atteints de dystrophie myotonique. [134] De leur côté, Laberge et al. rapportent des plaintes liées au sommeil fréquentes et surtout une progression des symptômes au cours du temps [137] soulignant là encore l'hétérogénéité de présentation de la maladie.

6 Exploration des altérations du sommeil

De nombreuses séries cliniques et revues rapportent une fréquence accrue des troubles du sommeil dans la DM1 tel que les insomnies, les apnées du sommeil (obstructives ou centrales), l'hypoventilation nocturne, la fatigue et surtout la somnolence diurne excessive. [55,117,117,138]

Plusieurs travaux ont déjà avancé l'existence là aussi d'une part centrale à l'origine d'un trouble organique du sommeil. [27,55,57,139] En effet la somnolence peut persister malgré la correction des apnées obstructives et on ne retrouve pas toujours de corrélations avec les indices polysomnographiques. Il semble exister une certaine discordance entre la plainte de somnolence subjective du patient et les mesures réalisées. [56,136]

Notre étude semble étayer ces allégations avec l'absence de corrélation retrouvée entre la somnolence (évalué par le questionnaire d'EPWORTH) ou la fatigue (évalué par l'échelle KFSS) et l'ensemble des paramètres polysomnographique et TILE, corroborant l'hypothèse d'une part centrale également à l'origine de troubles du sommeil dans la DM1.

Il existe quelques travaux s'étant intéressés à l'analyse des processus physiopathologiques de l'atteinte centrale dans les dystrophies myotoniques. [140–142] Il en ressort principalement que des anomalies structurales ou fonctionnelles encéphaliques peuvent altérer à la fois l'équilibre du sommeil et la commande ventilatoire, susceptible d'expliquer nos observations et celles d'autres publications.

Nous nous sommes également intéressés à l'évolution des indices du sommeil chez les patients DM1 qui présentaient une hypersomnolence pathologique. L'effectif de ce sous-groupe étant relativement faible, nos résultats sont exposés à un risque de manque de puissance et d'influence non négligeable des valeurs extrêmes d'autant plus que 5 patients n'ont pu bénéficier d'un suivi complet. De plus, les traitements initiés chez ces patients peuvent également influencer nos résultats avec 2 patients sous MODAFINIL à l'inclusion et un autre au cours du suivi, représentant tout de même 21% de l'effectif du sous-groupe.

Notre étude comprenait un seul patient hypersomniaque, 11 patients rencontrant les critères d'hypersomnie idiopathique, et deux hypersomnolents sans pouvoir définir clairement leur pathologie. A noter que cette proportion particulièrement faible de patient en comparaison à d'autres travaux [55,56,98,119] peut principalement s'expliquer par un nombre conséquent de patient déjà sous traitement éveillant au moment de l'inclusion. On retrouve une tendance à l'aggravation de la somnolence objectivé par les TILE alors que le score d'EPWORTH reste stable laissant supposer une dissociation entre la perception subjective de la somnolence par les patients par rapport à l'évaluation de celle-ci par des tests objectifs. Ces observations ont déjà été

rapportées dans la littérature [56]. De même, on retrouve une proportion non négligeable d'hypersomnolents présentant un SAS léger à modéré alors que globalement l'IAH était plus faible dans le groupe hypersomnolent, ce qui pourrait là encore s'expliquer par le fait que la somnolence ne serait pas d'origine respiratoire mais plutôt qu'une part centrale soit prédominante, phénomène déjà évoqué dans de précédents travaux. [27,55,57,139]

Martinez-Rodriguez et al. [143] affirment que certains patients DM1 avec une plainte de somnolence diurne semblent présenter des taux d'hypocrétine diminué dans le liquide cérébro-spinal alors que Ciafaloni et al. ont quant eux constaté que parmi leur patients DM1 avec somnolence excessive, aucun ne présentait de déficit en hypocrétine. [144] Dans une étude plus récente de 2018, Omori et al [142] ont mesuré les taux d'oréxine dans le LCR de patients atteints de DM1 et présentant une somnolence diurne excessive, et ont comparé leurs caractéristiques cliniques à celles de patients atteints de narcolepsie de type 1 et d'hypersomnie idiopathique. Les taux d'oréxine étaient réduits chez les patients DM1 avec somnolence excessive, mais ce taux n'était pas associé aux résultats des évaluations subjectives ou objectives de la somnolence. De plus, les caractéristiques de ces patients semblaient différer des patients narcoleptiques ou hypersomniaque, et les auteurs ont supposé que les patients DM1 ressentent peut-être une part non négligeable de fatigue interprété à tort comme de la somnolence.

Dans ce contexte, il apparaît essentiel de corriger en premier lieu l'hygiène de sommeil, dépister et traiter d'éventuels troubles du sommeil, et interrompre les traitements susceptibles d'altérer l'efficacité du sommeil (notamment les psychotropes) avant d'envisager un diagnostic de narcolepsie ou d'hypersomnie. [27]

De plus, chez le patients DM1, l'amélioration des troubles du sommeil ne suffit pas toujours à corriger la symptomatologie du patient et c'est dans ce contexte que des traitements stimulants (tel que le MODAFINIL ou PITOLISANT) doivent être envisagés. [27,141,145]

7 Analyse des corrélations

Dans un contexte de maladie rare avec une littérature peu étendue sur le sujet, il nous est apparu pertinent d'explorer les corrélations entre les différentes variables cliniques

et paracliniques recueillies au cours du suivi. Cette approche permet d'étudier les interactions entre les paramètres respiratoires et les autres déterminants de la maladie et contribue à orienter la sélection des variables pour les analyses multivariées.

Ainsi, nous avons pu mettre en évidence des corrélations conformes aux connaissances actuelles de la maladie, soulignant la validité interne, la crédibilité et la cohérence globale de nos mesures, comme le lien entre la CVF et les paramètres musculaires inspiratoire ou encore le nombre de triplet CTG qui revient corrélé à la CVF, à la P_Imax et au SNIP. [15,16,146,147]

On observe également une corrélation négative entre la dyspnée évaluée par le BDI avec la CVF et sa chute en décubitus.

En revanche, certaines corrélations auxquelles nous aurions pu nous attendre n'ont pas été mise en évidence dans notre recherche. En effet les indices du sommeil ne semblent pas corrélés à d'autres paramètres mesurés et surtout on soulignera l'absence de corrélation entre le score d'EPWORTH et les autres paramètres du sommeil (notamment l'IAH) soutenant l'hypothèse de l'existence d'une part centrale, peut être prédominante, dans le ressenti subjectif de somnolence. De même, on ne retrouve aucune corrélation entre la PaCO₂ avec les paramètres fonctionnels usuels, ou du sommeil, suggérant là encore une possible étiologie centrale.

8 Forces et limites de l'étude

Le design prospectif et le caractère multicentrique représentent un point fort de notre étude permettant une meilleure représentation de la maladie dans la vraie vie, limiter le biais de sélection et prendre en compte la diversité des pratiques médicales et des habitudes de suivi. Bien que l'échantillon de patient soit relativement modéré, il s'agit d'une taille de cohorte raisonnable pour une pathologie rare comme la DM1 permettant de regrouper une base de données intéressante.

Notre étude est, à notre connaissance, la seule à s'être intéressée à recueillir aussi exhaustivement un grand nombre de paramètres cliniques (dyspnée, fatigue), fonctionnels et polysomnographiques, et surtout de manière longitudinales avec un suivi sur 5 ans permettant d'étudier l'évolution temporelle de ces différents paramètres.

C'est également la seule à employer les récentes valeurs de références publiées par le groupe *Global Lung Initiative* (GLI) [148,149] en ce qui concerne les paramètres fonctionnels.

Néanmoins, notre étude présente également ses limites. Le caractère observationnel de notre étude ne permet pas la maîtrise de tous les facteurs de confusions et permet de mettre en évidence des associations sans confirmer pour autant une relation de causalité. Bien qu'il s'agisse d'un effectif conséquent dans ce contexte de maladie rare, celui-ci s'est vu limité par la capacité de recrutement et surtout du fait d'un biais d'attrition avec un certain nombre de perdus de vue et de données manquantes (notamment génétiques et sommeil) engendrant inévitablement une perte de puissance de nos analyses.

On peut supposer l'existence d'un biais de recrutement avec des patients plus motivés avec une atteinte cognitive moindre, atteinte fréquente dans la maladie. Bien qu'étant une force, le caractère multicentrique de l'étude peut toutefois engendrer un effet centre et d'éventuels biais de mesures avec des différences de pratiques, notamment quant aux critères de VNI.

Pour finir, la durée de suivi peut s'avérer insuffisante pour mettre en évidence certains signaux dans une maladie d'évolution globalement lente, à l'origine la aussi d'une possible perte de puissance.

9 Perspectives

Notre étude a permis d'enrichir les connaissances actuelles sur une maladie rare et peu étudiée qu'est la DM1, et s'ouvre à de possibles perspectives de recherche et de réflexion. Il paraît intéressant, au vu des résultats de notre travail, d'envisager la réalisation d'études complémentaires à la nôtre pour déterminer l'existence de facteurs prédictifs et même construire des scores prédictifs d'hypoventilation ou de mise en œuvre d'une VNI dans la DM1, qui s'avèreraient d'une bonne pertinence en pratique clinique.

On soulignera l'intérêt d'utiliser plus systématiquement au cours du suivi certains scores ou tests encore trop peu utilisés dans la DM1, notamment le test au CO₂ ou encore des scores de dyspnée plus sensibles que le mMRC tel que le BDI/TDI.

Il aurait également été pertinent de s'intéresser à d'autres facteurs non relevés dans notre travail tels que l'évaluation de l'adhésion du patient à son appareillage avec les interventions qui pourrait être entreprises pour favoriser celle-ci, ou encore la mesure des gaz du sang de fin de nuit et les mesures capnographique nocturne qui permettraient une analyse plus fine de l'hypoventilation nocturne et sa transition vers l'hypoventilation diurne chronique.

Des investigations complémentaires s'appuyant sur une meilleure stratification des sous-populations de patients DM1 serait intéressantes car en réduisant l'hétérogénéité de la population étudiée, il serait peut être possible d'évaluer plus finement certains paramètres et de mettre en évidence des associations significatives qui n'ont pas été détectées dans notre étude.

Pour finir, il serait intéressant de récupérer certaines données génétiques manquantes dans notre cohorte auprès des centres experts de génétiques afin d'augmenter la puissance statistique de certains résultats, et ajouter de la valeur pour la réalisation d'un éventuel score prédictif à l'avenir.

Conclusion

A ce jour, la maladie de Steinert reste une maladie à ce jour mal comprise avec des données disponibles dans la littérature sur l'atteinte respiratoire assez restreintes.

Notre étude a permis de confirmer le rôle prépondérant de la réponse au CO₂ dans l'hypoventilation sans démontrer de lien clairement indépendant avec la mécanique ventilatoire. Ces résultats mettent en lumière la nécessité de réaliser des études complémentaires à plus long terme incluant une évaluation spécifique de la force diaphragmatique.

Les résultats de notre travail apportent cependant des données longitudinales inédites dans la DM1 et permettent une meilleure compréhension de l'atteinte respiratoire et de son profil évolutif à moyen terme.

Le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour la dystrophie myotonique de type 1, publié fin 2024 [27], constitue désormais un document de référence en France pour le suivi et la prise en charge des patients DM1. Nos résultats contribuent à renforcer les connaissances sur lesquelles reposent ces récentes recommandations et illustrent la pertinence d'une surveillance régulière chez les patients atteints de maladie de Steinert, incluant un suivi gazométrique assez systématique compte tenu du caractère peu symptomatique de l'hypoventilation.

Références

- [1] Benditt JO. Respiratory Care of Patients With Neuromuscular Disease. *Respir Care* 2019;64:679–88. <https://doi.org/10.4187/respcare.06827>.
- [2] Vazquez-Sandoval A, Huang EJ, Jones SF. Hypoventilation in Neuromuscular Disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2009;30:348–58. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1222449>.
- [3] Gutiérrez Gutiérrez G, Díaz-Manera J, Almendrote M, Azriel S, Eulalio Bárcena J, Cabezudo García P, et al. Clinical guide for the diagnosis and follow-up of myotonic dystrophy type 1, MD1 or Steinert's disease. *Neurol Engl Ed* 2020;35:185–206. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2019.01.008>.
- [4] Paulson H. Repeat expansion diseases. *Handb Clin Neurol* 2018;147:105–23. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63233-3.00009-9>.
- [5] Mahadevan M, Tsilfidis C, Sabourin L, Shutler G, Amemiya C, Jansen G, et al. Myotonic dystrophy mutation: an unstable CTG repeat in the 3' untranslated region of the gene. *Science* 1992;255:1253–5. <https://doi.org/10.1126/science.1546325>.
- [6] Soltanzadeh P. Myotonic Dystrophies: A Genetic Overview. *Genes* 2022;13:367. <https://doi.org/10.3390/genes13020367>.
- [7] Lanni S, Pearson CE. Molecular genetics of congenital myotonic dystrophy. *Neurobiol Dis* 2019;132:104533. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104533>.
- [8] Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, Buckler AJ, Church D, Aburatani H, et al. Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell* 1992;68:799–808. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(92\)90154-5](https://doi.org/10.1016/0092-8674(92)90154-5).
- [9] Ashizawa T, Dunne CJ, Dubel JR, Perryman MB, Epstein HF, Boerwinkle E, et al. Anticipation in myotonic dystrophy. I. Statistical verification based on clinical and haplotype findings. *Neurology* 1992;42:1871–7. <https://doi.org/10.1212/wnl.42.10.1871>.
- [10] Yum K, Wang ET, Kalsotra A. Myotonic dystrophy: disease repeat range, penetrance, age of onset, and relationship between repeat size and phenotypes. *Curr Opin Genet Dev* 2017;44:30–7. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2017.01.007>.
- [11] López Castel A, Cleary JD, Pearson CE. Repeat instability as the basis for human diseases and as a potential target for therapy. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010;11:165–70. <https://doi.org/10.1038/nrm2854>.
- [12] Harley HG, Rundle SA, MacMillan JC, Myring J, Brook JD, Crow S, et al. Size of the unstable CTG repeat sequence in relation to phenotype and parental transmission in myotonic dystrophy. *Am J Hum Genet* 1993;52:1164–74.
- [13] Meola G, Cardani R. Myotonic dystrophies: An update on clinical aspects, genetic, pathology, and molecular pathomechanisms. *Biochim Biophys Acta* 2015;1852:594–606. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.05.019>.

- [14] Tsilfidis C, MacKenzie AE, Mettler G, Barceló J, Korneluk RG. Correlation between CTG trinucleotide repeat length and frequency of severe congenital myotonic dystrophy. *Nat Genet* 1992;1:192–5. <https://doi.org/10.1038/ng0692-192>.
- [15] Organ Dysfunction and Muscular Disability in Myotonic Dystrophy Type 1 | Request PDF. ResearchGate n.d. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e318226046b>.
- [16] Kinoshita M, Hirose K. [Correlation between CTG triplet repeat length and the extent of multisystemic disorders in myotonic dystrophy]. *Nihon Rinsho Jpn J Clin Med* 1999;57:917–26.
- [17] Harper PS, Dyken PR. Early-onset dystrophia myotonica. Evidence supporting a maternal environmental factor. *Lancet Lond Engl* 1972;2:53–5. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(72\)91548-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(72)91548-6).
- [18] Wood L, Bassez G, Bleyenheuft C, Campbell C, Cossette L, Jimenez-Moreno AC, et al. Eight years after an international workshop on myotonic dystrophy patient registries: case study of a global collaboration for a rare disease. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13:155. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0889-0>.
- [19] Siciliano G, Manca M, Gennarelli M, Angelini C, Rocchi A, Iudice A, et al. Epidemiology of myotonic dystrophy in Italy: re-appraisal after genetic diagnosis. *Clin Genet* 2001;59:344–9. <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2001.590508.x>.
- [20] Davies J, Yamagata H, Shelbourne P, Buxton J, Ogihara T, Nokelainen P, et al. Comparison of the myotonic dystrophy associated CTG repeat in European and Japanese populations. *J Med Genet* 1992;29:766–9. <https://doi.org/10.1136/jmg.29.11.766>.
- [21] Norwood FLM, Harling C, Chinnery PF, Eagle M, Bushby K, Straub V. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain* 2009;132:3175–86. <https://doi.org/10.1093/brain/awp236>.
- [22] Nguyen C-TE, Campbell C. Myotonic dystrophy type 1. *CMAJ Can Med Assoc J* 2016;188:1033. <https://doi.org/10.1503/cmaj.151384>.
- [23] Liao Q, Zhang Y, He J, Huang K. Global Prevalence of Myotonic Dystrophy: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology* 2022;56:163–73. <https://doi.org/10.1159/000524734>.
- [24] Johnson NE, Butterfield RJ, Mayne K, Newcomb T, Imburgia C, Dunn D, et al. Population-Based Prevalence of Myotonic Dystrophy Type 1 Using Genetic Analysis of Statewide Blood Screening Program. *Neurology* 2021;96:e1045–53. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011425>.
- [25] Yotova V, Labuda D, Zietkiewicz E, Gehl D, Lovell A, Lefebvre J-F, et al. Anatomy of a founder effect: myotonic dystrophy in Northeastern Quebec. *Hum Genet* 2005;117:177–87. <https://doi.org/10.1007/s00439-005-1298-8>.
- [26] Hartman J, Patki T, Johnson NE. Diagnosis and Management of Myotonic Dystrophy Type 1. *JAMA* 2024;331:1227–8. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.2511>.
- [27] Haute Autorité de Santé HAS. Dystrophie Myotonique de type 1 “Maladie de Steinert.” Saint-Denis La Plaine: 2024.

- [28] Roberts K, Kentris M. Myotonia. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
- [29] Hartman J, Patki T, Johnson NE. Diagnosis and Management of Myotonic Dystrophy Type 1. JAMA 2024;331:1227–8. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.2511>.
- [30] Jain A, Al Khalili Y. Congenital Myotonic Dystrophy. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
- [31] Stokes M, Varughese N, Iannaccone S, Castro D. Clinical and genetic characteristics of childhood-onset myotonic dystrophy. Muscle Nerve 2019;60:732–8. <https://doi.org/10.1002/mus.26716>.
- [32] Joosten IBT, Horlings CGC, Vosse BAH, Wagner A, Bovenkerk DSH, Evertz R, et al. Myotonic dystrophy type 1: A comparison between the adult- and late-onset subtype. Muscle Nerve 2023;67:130–7. <https://doi.org/10.1002/mus.27766>.
- [33] Burakgazi AZ. Electrodiagnostic findings in myotonic dystrophy: A study on 12 patients. Neurol Int 2019;11:8205. <https://doi.org/10.4081/ni.2019.8205>.
- [34] Hehir MK, Logigian EL. Electrodiagnosis of Myotonic Disorders. Phys Med Rehabil Clin N Am 2013;24:209–20. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2012.08.015>.
- [35] Ørstavik K, Solbakken G, Rasmussen M, Sanaker PS, Fossmo HL, Bryne E, et al. Myotonic dystrophy type 1 – a multiorgan disorder. Tidsskr Den Nor Legeforening 2024. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.23.0687>.
- [36] Ono S, Takahashi K, Jinnai K, Kanda F, Fukuoka Y, Kurisaki H, et al. Loss of catecholaminergic neurons in the medullary reticular formation in myotonic dystrophy. Neurology 1998;51:1121–4. <https://doi.org/10.1212/WNL.51.4.1121>.
- [37] Ono S, Takahashi K, Jinnai K, Kanda F, Fukuoka Y, Kurisaki H, et al. Loss of serotonin-containing neurons in the raphe of patients with myotonic dystrophy. Neurology 1998;50:535–8. <https://doi.org/10.1212/WNL.50.2.535>.
- [38] van der Meché FG, Bogaard JM, van der Sluys JC, Schimsheimer RJ, Ververs CC, Busch HF. Daytime sleep in myotonic dystrophy is not caused by sleep apnoea. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57:626–8. <https://doi.org/10.1136/jnnp.57.5.626>.
- [39] Gilmartin JJ, Cooper BG, Griffiths CJ, Walls TJ, Veale D, Stone TN, et al. Breathing during sleep in patients with myotonic dystrophy and non-myotonic respiratory muscle weakness. Q J Med 1991;78:21–31.
- [40] Poussel M, Thil C, Kaminsky P, Mercy M, Gomez E, Chaouat A, et al. Lack of correlation between the ventilatory response to CO₂ and lung function impairment in myotonic dystrophy patients: Evidence for a dysregulation at central level. Neuromuscul Disord 2015;25:403–8. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2015.02.006>.
- [41] Bégin P, Mathieu J, Almirall J, Grassino A. Relationship Between Chronic Hypercapnia and Inspiratory-Muscle Weakness in Myotonic Dystrophy. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:133–9. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.1.9509041>.

- [42] Dogan C, De Antonio M, Hamroun D, Varet H, Fabbro M, Rougier F, et al. Gender as a Modifying Factor Influencing Myotonic Dystrophy Type 1 Phenotype Severity and Mortality: A Nationwide Multiple Databases Cross-Sectional Observational Study. *PLoS ONE* 2016;11:e0148264. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148264>.
- [43] Alsaggaf R, Pfeiffer RM, Pearce EE, Greene MH, Lochmuller H, Gadalla SM. Mortality Trends and Causes of Death in Myotonic Dystrophy Type 1 Patients From the UK Clinical Practice Research Datalink. *Muscle Nerve* 2025;71:229–36. <https://doi.org/10.1002/mus.28308>.
- [44] de Die-Smulders CE, Höweler CJ, Thijs C, Mirandolle JF, Anten HB, Smeets HJ, et al. Age and causes of death in adult-onset myotonic dystrophy. *Brain J Neurol* 1998;121 (Pt 8):1557–63. <https://doi.org/10.1093/brain/121.8.1557>.
- [45] Mathieu J, Allard P, Potvin L, Prévost C, Bégin P. A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 1999;52:1658–62. <https://doi.org/10.1212/wnl.52.8.1658>.
- [46] The Treasury of Human Inheritance: Volume 4: Part 5. Dystrophia Myotonica and Allied Diseases, with Clinical Notes by J. Purdon Martin. *Arch Neurol Psychiatry* 1949;61:596. <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1949.02310110131011>.
- [47] Moor-Jankowski JK. La Dystrophie Myotonique (Steinert) et la Myotonie Congénitale (Thomsen) en Suisse. Etude Clinique, Génétique et démographique. *Am J Hum Genet* 1959;11:391–2.
- [48] Khan A, Frazer-Green L, Amin R, Wolfe L, Faulkner G, Casey K, et al. Respiratory Management of Patients With Neuromuscular Weakness. *CHEST* 2023;164:394–413. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.03.011>.
- [49] West SD, Lochmüller H, Hughes J, Atalaia A, Marini-Bettolo C, Baudouin SV, et al. Sleepiness and Sleep-related Breathing Disorders in Myotonic Dystrophy and Responses to Treatment: A Prospective Cohort Study. *J Neuromuscul Dis* 2016;3:529–37. <https://doi.org/10.3233/JND-160191>.
- [50] Perrin C, Unterborn JN, Ambrosio CD, Hill NS. Pulmonary complications of chronic neuromuscular diseases and their management. *Muscle Nerve* 2004;29:5–27. <https://doi.org/10.1002/mus.10487>.
- [51] Culebras A. Sleep Disorders and Neuromuscular Disease. *Semin Neurol* 2005;25:33–8. <https://doi.org/10.1055/s-2005-867071>.
- [52] Boulos MI, Jairam T, Kendzerska T, Im J, Mekhael A, Murray BJ. Normal polysomnography parameters in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2019;7:533–43. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30057-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30057-8).
- [53] Peric S, Bjelica B, Bozovic I, Pesovic J, Paunic T, Banovic M, et al. Fatigue in myotonic dystrophy type 1: a seven-year prospective study. *Acta Myol Myopathies Cardiomyopathies Off J Mediterr Soc Myol* 2019;38:239–44.
- [54] Laberge L, Gallais B, Gagnon C. Évaluation prospective de la somnolence diurne dans la dystrophie myotonique de type 1. *Médecine Sommeil* 2015;12:42. <https://doi.org/10.1016/j.msom.2015.01.064>.

- [55] Laberge L, Bégin P, Dauvilliers Y, Beaudry M, Laforte M, Jean S, et al. A polysomnographic study of daytime sleepiness in myotonic dystrophy type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:642–6. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.165035>.
- [56] Sansone VA, Proserpio P, Mauro L, Biostat AL, Frezza E, Lanza A, et al. Assessment of self-reported and objective daytime sleepiness in adult-onset myotonic dystrophy type 1. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med* 2021;17:2383–91. <https://doi.org/10.5664/jcsm.9438>.
- [57] Dauvilliers YA, Laberge L. Myotonic dystrophy type 1, daytime sleepiness and REM sleep dysregulation. *Sleep Med Rev* 2012;16:539–45. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2012.01.001>.
- [58] Finder JD, Birnkrant D, Carl J, Farber HJ, Gozal D, Iannaccone ST, et al. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:456–65. <https://doi.org/10.1164/rccm.200307-885ST>.
- [59] Pépin JL, Lévy P, Lepaulle B, Brambilla C, Guilleminault C. Does oximetry contribute to the detection of apneic events? Mathematical processing of the SaO₂ signal. *Chest* 1991;99:1151–7. <https://doi.org/10.1378/chest.99.5.1151>.
- [60] Pépin JL, Chouri-Pontarollo N, Orliaguet O, Lévy P. [Alveolar hypoventilation during sleep and domiciliary assisted ventilation]. *Rev Mal Respir* 2005;22:113–25. [https://doi.org/10.1016/s0761-8425\(05\)85442-7](https://doi.org/10.1016/s0761-8425(05)85442-7).
- [61] Miller RG, Rosenberg JA, Gelinas DF, Mitsumoto H, Newman D, Sufit R, et al. Practice parameter: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: ALS Practice Parameters Task Force. *Neurology* 1999;52:1311–23. <https://doi.org/10.1212/wnl.52.7.1311>.
- [62] American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:518–624. <https://doi.org/10.1164/rccm.166.4.518>.
- [63] Fromageot C, Lofaso F, Annane D, Falaize L, Lejaille M, Clair B, et al. Supine fall in lung volumes in the assessment of diaphragmatic weakness in neuromuscular disorders. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:123–8. <https://doi.org/10.1053/apmr.2001.18053>.
- [64] Poussel M, Kaminsky P, Renaud P, Laroppe J, Pruna L, Chenuel B. Supine changes in lung function correlate with chronic respiratory failure in myotonic dystrophy patients. *Respir Physiol Neurobiol* 2014;193:43–51. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2014.01.006>.
- [65] Laveneziana P, Albuquerque A, Aliverti A, Babb T, Barreiro E, Dres M, et al. ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise. *Eur Respir J* 2019;53. <https://doi.org/10.1183/13993003.01214-2018>.
- [66] Varrato J, Siderowf A, Damiano P, Gregory S, Feinberg D, McCluskey L. Postural change of forced vital capacity predicts some respiratory symptoms in ALS. *Neurology* 2001;57:357–9. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.2.357>.

- [67] Ragette R, Mellies U, Schwake C, Voit T, Teschler H. Patterns and predictors of sleep disordered breathing in primary myopathies. *Thorax* 2002;57:724–8. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.8.724>.
- [68] Shneerson JM, Simonds AK. Noninvasive ventilation for chest wall and neuromuscular disorders. *Eur Respir J* 2002;20:480–7. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00404002>.
- [69] Hess DR. Noninvasive ventilation in neuromuscular disease: equipment and application. *Respir Care* 2006;51:896–911; discussion 911-912.
- [70] Spiesshoefer J, Runte M, Heidbreder A, Dreher M, Young P, Brix T, et al. Sleep-disordered breathing and effects of non-invasive ventilation on objective sleep and nocturnal respiration in patients with myotonic dystrophy type I. *Neuromuscul Disord NMD* 2019;29:302–9. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.02.006>.
- [71] Hukins CA, Hillman DR. Daytime predictors of sleep hypoventilation in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:166–70. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.1.9901057>.
- [72] American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:518–624. <https://doi.org/10.1164/rccm.166.4.518>.
- [73] Polkey MI, Green M, Moxham J. Measurement of respiratory muscle strength. *Thorax* 1995;50:1131–5.
- [74] Fitting JW, Héritier F, Uldry C. [Evaluation of the inspiratory muscle strength using the nasal pressure of the sniff]. *Rev Mal Respir* 1996;13:479–84.
- [75] Uldry C, Fitting JW. Maximal values of sniff nasal inspiratory pressure in healthy subjects. *Thorax* 1995;50:371–5. <https://doi.org/10.1136/thx.50.4.371>.
- [76] Prigent H, Orlikowski D, Fermanian C, Lejaille M, Falaize L, Louis A, et al. Sniff and Muller manoeuvres to measure diaphragmatic muscle strength. *Respir Med* 2008;102:1737–43. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.07.004>.
- [77] Steier J, Kaul S, Seymour J, Jolley C, Rafferty G, Man W, et al. The value of multiple tests of respiratory muscle strength. *Thorax* 2007;62:975–80. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.072884>.
- [78] Hart N, Polkey M, Sharshar T, Falaize L, Fauroux B, Raphael J, et al. Limitations of sniff nasal pressure in patients with severe neuromuscular weakness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1685–7. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.12.1685>.
- [79] Szeinberg A, Tabachnik E, Rashed N, McLaughlin FJ, England S, Bryan CA, et al. Cough capacity in patients with muscular dystrophy. *Chest* 1988;94:1232–5. <https://doi.org/10.1378/chest.94.6.1232>.
- [80] Polkey MI, Lyall RA, Green M, Nigel Leigh P, Moxham J. Expiratory muscle function in amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:734–41. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.3.9710072>.
- [81] Tzeng AC, Bach JR. Prevention of Pulmonary Morbidity for Patients With Neuromuscular Disease. *CHEST* 2000;118:1390–6. <https://doi.org/10.1378/chest.118.5.1390>.

- [82] Sancho J, Servera E, Díaz J, Marín J. Predictors of ineffective cough during a chest infection in patients with stable amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1266–71. <https://doi.org/10.1164/rccm.200612-1841OC>.
- [83] Read DJ, Leigh J. Blood-brain tissue Pco₂ relationships and ventilation during rebreathing. *J Appl Physiol* 1967;23:53–70. <https://doi.org/10.1152/jappl.1967.23.1.53>.
- [84] Tantucci C, Massucci M, Piperno R, Betti L, Grassi V, Sorbini CA. Control of breathing and respiratory muscle strength in patients with multiple sclerosis. *Chest* 1994;105:1163–70. <https://doi.org/10.1378/chest.105.4.1163>.
- [85] Davis JT, Boulet LM, Hardin AM, Chang AJ, Lovering AT, Foster GE. Ventilatory responses to acute hypoxia and hypercapnia in humans with a patent foramen ovale. *J Appl Physiol* 2019;126:730–8. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00741.2018>.
- [86] (PDF) Blunted respiratory drive response in late onset Pompe disease. ResearchGate 2025. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2016.12.015>.
- [87] (PDF) CO₂ chemosensitivity: technical procedure for the CO₂ rebreathing test. ResearchGate 2025. https://www.researchgate.net/publication/357775855_CO_2_chemosensitivity_technical_procedure_for_the_CO2_rebreathing_test (accessed October 2, 2025).
- [88] Altose MD, Kawakami Y. Control of breathing in health and disease. New York: Marcel Dekker; 1999.
- [89] Gorini M, Spinelli A, Ginanni R, Duranti R, Gigliotti F, Arcangeli P, et al. Neural respiratory drive and neuromuscular coupling during CO₂ rebreathing in patients with chronic interstitial lung disease. *Chest* 1989;96:824–30. <https://doi.org/10.1378/chest.96.4.824>.
- [90] Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med* 2017;13:479–504. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6506>.
- [91] Jones PW, Adamek L, Nadeau G, Banik N. Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification. *Eur Respir J* 2013;42:647–54. <https://doi.org/10.1183/09031936.00125612>.
- [92] Just N, Bautin N, Danel-Brunaud V, Debroucker V, Matran R, Perez T. The Borg dyspnoea score: a relevant clinical marker of inspiratory muscle weakness in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Respir J* 2010;35:353–60. <https://doi.org/10.1183/09031936.00184908>.
- [93] Buuren S van, Groothuis-Oudshoorn K. mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J Stat Softw* 2011;45:1–67. <https://doi.org/10.18637/jss.v045.i03>.
- [94] Li, K.-H., Meng, X.-L., Raghunathan, T. E. and Rubin, D B (1991). Significance levels from repeated p-values with multiply-imputed data. Vol.1, No.1. n.d.

<https://www3.stat.sinica.edu.tw/statistica/j1n1/j1n15/j1n15.htm> (accessed October 17, 2025).

- [95] Hernáez L, Zoni AC, Domínguez-Berjón M-F, Esteban-Vasallo MD, Domínguez-González C, Serrano P. Prevalence of Steinert's Myotonic Dystrophy and Utilization of Healthcare Services: A Population-Based Cross-Sectional Study. *Healthcare* 2024;12:838. <https://doi.org/10.3390/healthcare12080838>.
- [96] Flabeau O, Bisson T. Le suivi multidisciplinaire de patients adultes atteints de dystrophie myotonique de type 1 dans le Sud Aquitain. *médecine/sciences* 2021;37:32–5. <https://doi.org/10.1051/medsci/2021190>.
- [97] Wang Y, Best A, Fernández-Torrón R, Alsaggaf R, Garcia-Puga M, Dagnall CL, et al. Leukocyte telomere length in patients with myotonic dystrophy type I: a pilot study. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;7:126–31. <https://doi.org/10.1002/acn3.50954>.
- [98] Romigi A, Franco V, Placidi F, Liguori C, Rastelli E, Vitrani G, et al. Comparative Sleep Disturbances in Myotonic Dystrophy Types 1 and 2. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018;18:102. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0903-x>.
- [99] Laberge L, Dauvilliers Y, Bégin P, Richer L, Jean S, Mathieu J. Fatigue and daytime sleepiness in patients with myotonic dystrophy type 1: To lump or split? *Neuromuscul Disord* 2009;19:397–402. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2009.03.007>.
- [100] Delbarre B, Rapin A, Boyer FC, Thierry A, Perotin JM, Dury S, et al. Dyspnea assessment in myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord NMD* 2023;33:187–95. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2022.12.015>.
- [101] Rossi S, Della Marca G, Ricci M, Perna A, Nicoletti TF, Brunetti V, et al. Prevalence and predictor factors of respiratory impairment in a large cohort of patients with Myotonic Dystrophy type 1 (DM1): A retrospective, cross sectional study. *J Neurol Sci* 2019;399:118–24. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.02.012>.
- [102] Evangelista M de A, Dias FAL, Dourado Júnior MET, do Nascimento GC, Sarmento A, Gualdi LP, et al. Noninvasive assessment of respiratory muscle strength and activity in Myotonic dystrophy. *PloS One* 2017;12:e0177318. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177318>.
- [103] Henke C, Spiesshoefer J, Kabitz H-J, Herkenrath S, Randerath W, Brix T, et al. Characteristics of respiratory muscle involvement in myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord* 2020;30:17–27. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.10.011>.
- [104] Kiyan E, Okumus G, Cuhadaroglu C, Deymeer F. Sleep apnea in adult myotonic dystrophy patients who have no excessive daytime sleepiness. *Sleep Breath Schlaf Atm* 2010;14:19–24. <https://doi.org/10.1007/s11325-009-0270-6>.
- [105] Ferrari Aggradi CR, Falcier E, Lizio A, Pirola A, Casiraghi J, Zanolini A, et al. Assessment of Respiratory Function and Need for Noninvasive Ventilation in a Cohort of Patients with Myotonic Dystrophy Type 1 Followed at One Single Expert Center. *Can Respir J* 2022;2022:2321909. <https://doi.org/10.1155/2022/2321909>.

- [106] Boussaïd G, Lofaso F, Santos DB, Vaugier I, Pottier S, Prigent H, et al. Factors influencing compliance with non-invasive ventilation at long-term in patients with myotonic dystrophy type 1: A prospective cohort. *Neuromuscul Disord NMD* 2016;26:666–74. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2016.07.014>.
- [107] Seijger C, Raaphorst J, Vonk J, Van Engelen B, Heijerman H, Stigter N, et al. New Insights in Adherence and Survival in Myotonic Dystrophy Patients Using Home Mechanical Ventilation. *Respiration* 2021;100:154–63. <https://doi.org/10.1159/000511962>.
- [108] Hawkins AM, Hawkins CL, Abdul Razak K, Khoo TK, Tran K, Jackson RV. Respiratory dysfunction in myotonic dystrophy type 1: A systematic review. *Neuromuscul Disord* 2019;29:198–212. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.12.002>.
- [109] Respiratory Muscle Function and Ventilatory Control I in Patients with Motor Neurone Disease II in Patients with Myotonic Dystrophy. *QJM Int J Med* 1982. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.qjmed.a067717>.
- [110] Clague JE, Carter J, Coakley J, Edwards RH, Calverley PM. Respiratory effort perception at rest and during carbon dioxide rebreathing in patients with dystrophia myotonica. *Thorax* 1994;49:240–4. <https://doi.org/10.1136/thx.49.3.240>.
- [111] Carroll JE, Zwillich CW, Weil JV. Ventilatory response in myotonic dystrophy. *Neurology* 1977;27:1125–8. <https://doi.org/10.1212/wnl.27.12.1125>.
- [112] Gillam PM, Heaf PJ, Kaufman L, Lucas GB. RESPIRATION IN DYSTROPHIA MYOTONICA. *Thorax* 1964;19:112–20. <https://doi.org/10.1136/thx.19.2.112>.
- [113] Patro M, Gothi D, Ojha UC, Vaidya S, Sah RB. Predictors of obesity hypoventilation syndrome among patients with sleep-disordered breathing in India. *Lung India Off Organ Indian Chest Soc* 2019;36:499–505. https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_61_19.
- [114] Gernhold L, Neurohr C, Tsitouras K, Lutz N, Briesse S, Ghiani A. Hypercapnia and lung function parameters in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med* 2024;24:345. <https://doi.org/10.1186/s12890-024-03151-1>.
- [115] Horikawa H, Takahashi K, Yoshinaka H, Mano Y, Takayanagi T. [Aggravation of hypoxemia in supine position in myotonic dystrophy]. *Rinsho Shinkeigaku* 1992;32:1057–60.
- [116] Leygonie-Goldenberg F, Perrier M, Duizabo P, Bouchareine A, Harf A, Barbizet J, et al. [Disturbances of wakefulness, sleep and respiratory function in Steinert's disease]. *Rev Neurol (Paris)* 1977;133:255–70.
- [117] Bianchi MLE, Losurdo A, Di Blasi C, Santoro M, Masciullo M, Conte G, et al. Prevalence and clinical correlates of sleep disordered breathing in myotonic dystrophy types 1 and 2. *Sleep Breath* 2014;18:579–89. <https://doi.org/10.1007/s11325-013-0921-5>.
- [118] Ververs CCM, Van der Meché FGA, Verbraak AFM, van der Sluys HCM, Bogaard JM. Breathing Pattern Awake and Asleep in Myotonic Dystrophy. *Respiration* 1996;63:1–7. <https://doi.org/10.1159/000196508>.

- [119] Gorantla S, Blume G, Grigg -Damberger Madeleine. Subjective-objective sleepiness discrepancy in adult-onset myotonic dystrophy type 1. *J Clin Sleep Med* n.d.;17:2351–2. <https://doi.org/10.5664/jcsm.9722>.
- [120] Orr JE, Chen K, Vaida F, Schmickl CN, Lavery CG, Ravits J, et al. Effectiveness of long-term noninvasive ventilation measured by remote monitoring in neuromuscular disease. *ERJ Open Res* 2023;9:00163–2023. <https://doi.org/10.1183/23120541.00163-2023>.
- [121] Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullock RE, Shaw PJ, Gibson GJ. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2006;5:140–7. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70326-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70326-4).
- [122] Tregidgo L, Naran P, Gosal E, D'Cruz RF. Update in Noninvasive Home Mechanical Ventilation: A Narrative Review of Indications, Outcomes, and Monitoring. *Can Respir J* 2024;2024:7013576. <https://doi.org/10.1155/2024/7013576>.
- [123] Mazzoli M, Ariatti A, Garuti G, Agnoletto V, Fantini R, Marchioni A, et al. Predictors of respiratory decline in myotonic dystrophy type 1 (DM1): a longitudinal cohort study. *Acta Neurol Belg* 2021;121:133–42. <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01425-z>.
- [124] Melone M-A, Patout M, Cuvelier A, Bedat-Millet A-L, Guyant-Marechal L, Goldenberg A, et al. Chronic respiratory failure in myotonic dystrophy type 1 (DM1): Incidence & risk factors. *Eur Respir J* 2017;50. <https://doi.org/10.1183/1393003.congress-2017.PA1886>.
- [125] Gutschmidt K, Wirner-Piotrowski C, Angarita NG, Montagnese F, Schoser B, Wenninger S. Prediction of respiratory impairment in myotonic dystrophies using the 'Respiratory involvement symptom checklist' (Respicheck). *Neuromuscul Disord* 2023;33:610–8. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2023.05.002>.
- [126] Seijger C. Respiration in myotonic dystrophy: characteristics and therapeutic interventions: University of Groningen, 2024. <https://doi.org/10.33612/diss.887648491>.
- [127] Vivekananda U, Turner C. A model to predict ventilator requirement in myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve* 2019;59:683–7. <https://doi.org/10.1002/mus.26471>.
- [128] Sansone VA, Gagnon C. 207th ENMC Workshop on chronic respiratory insufficiency in myotonic dystrophies: Management and implications for research, 27–29 June 2014, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2015;25:432–42. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2015.01.011>.
- [129] Mattia ED, Lizio A, Falcier E, Sannicolò G, Gualandris M, Rossi G, et al. Screening for early symptoms of respiratory involvement in myotonic dystrophy type 1 using the Respicheck questionnaire. *Neuromuscul Disord* 2020;30:301–9. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2020.02.014>.
- [130] Thil C, Agrinier N, Chenuel B, Poussel M. Longitudinal course of lung function in myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve* 2017;56:816–8. <https://doi.org/10.1002/mus.25604>.

- [131] Hartog L, Zhao J, Reynolds J, Brokamp G, Vilson F, Arnold WD, et al. Factors Influencing the Severity and Progression of Respiratory Muscle Dysfunction in Myotonic Dystrophy Type 1. *Front Neurol* 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.658532>.
- [132] Dahlbom K, Ahlström G, Barany M, Kihlgren A, Gunnarsson LG. Muscular dystrophy in adults: a five-year follow-up. *Scand J Rehabil Med* 1999;31:178–84. <https://doi.org/10.1080/003655099444524>.
- [133] Mankodi A, Statland J, Eichinger K, Dekdebrun J, Day J, Subramony S, et al. Disease progression in Myotonic Dystrophy Type 1 during a non-interventional multicenter study (S22.004). *Neurology* 2018;90:S22.004. https://doi.org/10.1212/WNL.90.15_supplement.S22.004.
- [134] Gliem C, Minnerop M, Roeske S, Gärtner H, Schoene-Bake J-C, Adler S, et al. Tracking the brain in myotonic dystrophies: A 5-year longitudinal follow-up study. *PloS One* 2019;14:e0213381. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213381>.
- [135] Fujino H, Suwazono S, Ueda Y, Kobayashi M, Nakayama T, Imura O, et al. Longitudinal Changes in Neuropsychological Functioning in Japanese Patients with Myotonic Dystrophy Type 1: A Five Year Follow-Up Study. *J Neuromuscul Dis* n.d.;10:1083–92. <https://doi.org/10.3233/JND-230083>.
- [136] Zhang Y, Ren R, Yang L, Jin H, Nie Y, Zhang H, et al. Polysomnographic findings of myotonic dystrophy type 1/type 2: evidence from case-control studies. *Sleep* 2024;47:zsad280. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsad280>.
- [137] Laberge L, Maltais A, Auclair J, Mathieu J, Gagnon C. Evolution of Sleep Complaints in Myotonic Dystrophy Type 1: A 9-Year Longitudinal Study. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol* 2024;51:137–9. <https://doi.org/10.1017/cjn.2023.35>.
- [138] Boentert M. Sleep Disorders in Neuromuscular Diseases: A Narrative Review. *Clin Transl Neurosci* 2023;7:23. <https://doi.org/10.3390/ctn7030023>.
- [139] Romigi A, Albanese M, Liguori C, Placidi F, Marciani MG, Massa R. Sleep-Wake Cycle and Daytime Sleepiness in the Myotonic Dystrophies. *J Neurodegener Dis* 2013;2013:692026. <https://doi.org/10.1155/2013/692026>.
- [140] Hamilton MJ, Atalaia A, McLean J, Cumming SA, Evans JJ, Ballantyne B, et al. Clinical and neuroradiological correlates of sleep in myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord NMD* 2022;32:377–89. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2022.02.003>.
- [141] Hoxhaj D, Pascasio A, Maestri M, Ricci G, Fabbrini M, Torresi FB, et al. Excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy: a narrative review. *Front Neurol* 2024;15. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1389949>.
- [142] Omori Y, Kanbayashi T, Imanishi A, Tsutsui K, Sagawa Y, Kikuchi YS, et al. Orexin/hypocretin levels in the cerebrospinal fluid and characteristics of patients with myotonic dystrophy type 1 with excessive daytime sleepiness. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018;14:451–7. <https://doi.org/10.2147/NDT.S158651>.
- [143] Martínez-Rodríguez JE, Lin L, Iranzo A, Genis D, Martí MJ, Santamaria J, et al. Decreased hypocretin-1 (Orexin-A) levels in the cerebrospinal fluid of patients

- with myotonic dystrophy and excessive daytime sleepiness. *Sleep* 2003;26:287–90. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.3.287>.
- [144] Ciafaloni E, Mignot E, Sansone V, Hilbert JE, Lin L, Lin X, et al. The hypocretin neurotransmission system in myotonic dystrophy type 1. *Neurology* 2008;70:226–30. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000296827.20167.98>.
- [145] Maski K, Trotti LM, Kotagal S, Robert Auger R, Rowley JA, Hashmi SD, et al. Treatment of central disorders of hypersomnolence: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med* 2021;17:1881–93. <https://doi.org/10.5664/jcsm.9328>.
- [146] Anderson VB, McKenzie JA, Seton C, Fitzgerald DA, Webster RI, North KN, et al. Sniff nasal inspiratory pressure and sleep disordered breathing in childhood neuromuscular disorders. *Neuromuscul Disord* 2012;22:528–33. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2012.02.002>.
- [147] Schoser B, Fong E, Geberhiwot T, Hughes D, Kissel JT, Madathil SC, et al. Maximum inspiratory pressure as a clinically meaningful trial endpoint for neuromuscular diseases: a comprehensive review of the literature. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:52. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0598-0>.
- [148] Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40:1324–43. <https://doi.org/10.1183/09031936.00080312>.
- [149] Hall GL, Filipow N, Ruppel G, Okitika T, Thompson B, Kirkby J, et al. Official ERS technical standard: Global Lung Function Initiative reference values for static lung volumes in individuals of European ancestry. *Eur Respir J* 2021;57. <https://doi.org/10.1183/13993003.00289-2020>.

AUTEUR : Nom : GUILBERT **Prénom :** Mathieu

Date de Soutenance : 29/10/2025

Titre de la Thèse : Facteurs associés à l'hypoventilation au cours de la dystrophie myotonique de Steinert, profil évolutif sur 5 ans

Thèse - Médecine - Lille 2025

Cadre de classement : Pneumologie

DES + FST ou option : DES de pneumologie

Mots-clés : Steinert, déterminants, hypoventilation, appareillage, évolution, sommeil

Résumé :

Introduction : La dystrophie myotonique de type 1 (DM1) est une maladie neuromusculaire qui présente classiquement une évolution progressive vers l'insuffisance respiratoire. L'hypoventilation est fréquente et constitue un tournant dans la maladie. Peu de travaux sont disponibles dans la littérature concernant les déterminants de celle-ci.

Matériel et Méthodes : Notre étude observationnelle, prospective, longitudinale, pronostique et multicentrique nationale incluait une population de patients majeur atteint d'une maladie de Steinert avérée, répartis en 2 groupes en fonction du statut d'hypoventilation et suivi sur 5 années consécutives avec une visite annuelle de suivi. L'ensemble des paramètres étudiés furent récoltés au cours des visites, puis analysés.

Résultats : Les facteurs associés à l'hypoventilation étaient la pente VE ($p = 0.008$) et la pente P0.1 ($p = 0.001$) à l'inclusion et au cours du suivi et le SNIP%théo ($p = 0.028$) à l'inclusion seulement, en univarié. En multivarié, on ne retrouve pas d'association significative, avec seulement une tendance pour la pente VE. Le score KFSS et l'IAH reviennent significativement associés ($p = 0.023$ et $p < 0.001$) à l'instauration d'une VNI à 2 et 5 ans ainsi que le BDI à 5ans uniquement ($p = 0.041$). On retrouve une variation pertinente et significative de la CVF ($\Delta = -1.64/\text{an}$), de la CPT ($\Delta = -1.24/\text{an}$) et du SNIP ($\Delta = -1.15/\text{an}$). Notre échantillon comprenait 14 patients avec hypersomnolence pathologique dont 1 de profil narcoleptique. On y observe des tendances de variations non significatives des différents indices du sommeil.

Conclusion : Notre étude confirme le rôle prépondérant de la réponse au CO₂ dans l'hypoventilation sans démontrer de lien indépendant avec la mécanique ventilatoire, confortant l'hypothèse d'une contribution non négligeable du SNC dans la genèse de l'hypoventilation. Ces données longitudinales inédites dans la DM1 permettent une meilleure compréhension de la maladie.

Composition du Jury :

Président : Madame la Professeure Cécile CHENIVESSE

Assesseeurs : Madame la Docteure Lise LANVIN

Madame la Docteure Cyrielle JARDIN

Madame la Docteure Stéphanie FRY

Directeur : Monsieur le Docteur Thierry PEREZ