

Thèse d'exercice

Faculté de Médecine

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 01/04/2022

Par Teddy DELPY

Né le 7 octobre 1994 à Brive-la-Gaillarde

Etude de l'observance aux ventilations nocturnes et du profil respiratoire d'une cohorte de patients atteints de dystrophie myotonique de type 1

Thèse dirigée par le Docteur Géraldine LAUTRETTE

Examineurs :

Monsieur le Professeur Laurent MAGY.....Président du jury

Madame le Docteur Géraldine LAUTRETTE.....Directrice de thèse

Monsieur le Professeur Philippe COURATIER.....Juge

Monsieur le Professeur Boris MELLONI.....Juge



Thèse d'exercice

Faculté de Médecine

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 01/04/2022

Par Teddy DELPY

Né le 07/10/1994 à Brive-la-Gaillarde

Etude de l'observance aux ventilations nocturnes et du profil respiratoire d'une cohorte de patients atteints de dystrophie myotonique de type 1

Thèse dirigée par le Docteur Géraldine LAUTRETTE

Examineurs :

Monsieur le Professeur Laurent MAGY.....Président du jury

Madame le Docteur Géraldine LAUTRETTE.....Directrice de thèse

Monsieur le Professeur Philippe COURATIER.....Juge

Monsieur le Professeur Boris MELLONI.....Juge



Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

Assesseurs

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Monsieur le Professeur **Philippe BERTIN**

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

| | |
|-------------------------------|--|
| ABOYANS Victor | CARDIOLOGIE |
| ACHARD Jean-Michel | PHYSIOLOGIE |
| AJZENBERG Daniel | PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE |
| ALAIN Sophie | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE |
| AUBARD Yves | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE |
| AUBRY Karine | O.R.L. |
| BERTIN Philippe | THERAPEUTIQUE |
| CAIRE François | NEUROCHIRURGIE |
| CHARISSOUX Jean-Louis | CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE |
| CLAVERE Pierre | RADIOTHERAPIE |
| CLEMENT Jean-Pierre | PSYCHIATRIE D'ADULTES |
| CORNU Elisabeth | CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE |
| COURATIER Philippe | NEUROLOGIE |
| DAVIET Jean-Christophe | MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION |
| DESCAZEAUD Aurélien | UROLOGIE |
| DES GUETZ Gaëtan | CANCEROLOGIE |

| | |
|------------------------------------|---|
| DRUET-CABANAC Michel | MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL |
| DURAND-FONTANIER Sylvaine | ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE) |
| FAUCHAIS Anne-Laure | MEDECINE INTERNE |
| FAUCHER Jean-François | MALADIES INFECTIEUSES |
| FAVREAU Frédéric | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE |
| FEUILLARD Jean | HEMATOLOGIE |
| FOURCADE Laurent | CHIRURGIE INFANTILE |
| GAUTHIER Tristan | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE |
| GUIGONIS Vincent | PEDIATRIE |
| HANTZ Sébastien | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE |
| HOUETO Jean-Luc | NEUROLOGIE |
| JACCARD Arnaud | HEMATOLOGIE |
| JACQUES Jérémie | GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE |
| JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile | IMMUNOLOGIE |
| JESUS Pierre | NUTRITION |
| JOUAN Jérôme | CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE |
| LABROUSSE François | ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES |
| LACROIX Philippe | MEDECINE VASCULAIRE |
| LAROCHE Marie-Laure | PHARMACOLOGIE CLINIQUE |
| LIENHARDT-ROUSSIE Anne | PEDIATRIE |
| LOUSTAUD-RATTI Véronique | HEPATOLOGIE |
| LY Kim | MEDECINE INTERNE |
| MABIT Christian | ANATOMIE |
| MAGNE Julien | EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION |
| MAGY Laurent | NEUROLOGIE |
| MARCHEIX Pierre-Sylvain | CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE |

| | |
|--------------------------------------|---|
| MARIN Benoît | EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION |
| MARQUET Pierre | PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE |
| MATHONNET Muriel | CHIRURGIE DIGESTIVE |
| MELLONI Boris | PNEUMOLOGIE |
| MOHTY Dania | CARDIOLOGIE |
| MONTEIL Jacques | BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE |
| MOUNAYER Charbel | RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE |
| NATHAN-DENIZOT Nathalie | ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION |
| NUBUKPO Philippe | ADDICTOLOGIE |
| OLLIAC Bertrand | PEDOPSYCHIATRIE |
| PARAF François | MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE |
| PLOY Marie-Cécile | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE |
| PREUX Pierre-Marie | EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION |
| ROBERT Pierre-Yves | OPHTALMOLOGIE |
| ROUCHAUD Aymeric | RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE |
| SALLE Jean-Yves | MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION |
| STURTZ Franck | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE |
| TCHALLA Achille | GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT |
| TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre | ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES |
| TOURE Fatouma | NEPHROLOGIE |
| VALLEIX Denis | ANATOMIE |
| VERGNENEGRE Alain | EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION |
| VERGNE-SALLE Pascale | THERAPEUTIQUE |
| VIGNON Philippe | REANIMATION |

VINCENT François

PHYSIOLOGIE

YARDIN Catherine

CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales

BRIE Joël

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE

KARAM Henri-Hani

MEDECINE D'URGENCE

MOREAU Stéphane

EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers

BOURTHOUMIEU Sylvie

CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

COUVE-DEACON Elodie

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

DELUCHE Elise

CANCEROLOGIE

DUCHESNE Mathilde

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

DURAND Karine

BIOLOGIE CELLULAIRE

ESCLAIRE Françoise

BIOLOGIE CELLULAIRE

FAYE Pierre-Antoine

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

FREDON Fabien

ANATOMIE/CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE

LALOZE Jérôme

CHIRURGIE PLASTIQUE

LE GUYADER Alexandre

CHIRURGIE THORACIQUE ET
CARDIOVASCULAIRE

LIA Anne-Sophie

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

RIZZO David

HEMATOLOGIE

TERRO Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

WOILLARD Jean-Baptiste

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

| | |
|----------------------------|---|
| DAURIAT Benjamin | HISTOLOGIE, EMBRIOLOGIE ET CYTOGENETIQUE |
| DUPONT Marine | HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE |
| DURIEUX Marie-Fleur | PARASITOLOGIE |
| GILBERT Guillaume | ANESTHESIE REANIMATION |
| HERMINEAUD Bertrand | LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE |
| LABRIFFE Marc | PHARMACOLOGIE |
| LADES Guillaume | BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE |
| LEFEBVRE Cyrielle | ANESTHESIE REANIMATION |
| LOPEZ Stéphanie | MEDECINE NUCLEAIRE |
| MEYER Sylvain | BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE |
| PASCAL Virginie | IMMUNOLOGIE CLINIQUE |
| ROUX-DAVID Alexia | ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE |

Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux

| | |
|----------------------------|--|
| ALBOUYS Jérémie | HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE |
| ARGOULON Nicolas | PNEUMOLOGIE |
| ASLANBEKOVA Natella | MEDECINE INTERNE |
| BAÏSSE Arthur | REANIMATION POLYVALENTE |
| BERRAHAL Insaf | NEPHROLOGIE |
| BOSCHER Julien | CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE |
| BRISSET Josselin | MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES |
| CAUDRON Sébatien | RADIOLOGIE |
| CAYLAR Etienne | PSYCHIATRIE ADULTE |
| CENRAUD Marie | NEUROLOGIE |
| CHAUBARD Sammara | HEMATOLOGIE |
| CHAUVET Romain | CHIRURGIE VASCULAIRE |

| | |
|------------------------------------|---|
| CISSE Fatou | PSYCHIATRIE |
| COMPAGNON Roxane | CHIRURGIE INFANTILE |
| DARBAS Tiffany | ONCOLOGIE MEDICALE |
| DESCHAMPS Nathalie | NEUROLOGIE |
| DESCLEE de MAREDSOUS Romain | CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE |
| DESVAUX Edouard | MEDECINE GERIATRIQUE |
| DOUSSET Benjamin | CARDIOLOGIE |
| DUPIRE Nicolas | CARDIOLOGIE |
| DUVAL Marion | NEPHROLOGIE |
| FIKANI Amine | CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE |
| FORESTIER Géraud | RADIOLOGIE |
| FROGET Rachel | CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE (pédiatrie) |
| GEYL Sophie | GASTROENTEROLOGIE |
| GUILLAIN Lucie | RHUMATOLOGIE |
| HESSAS-EBELY Miassa | GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE |
| LALOZE Jérôme | CHIRURGIE PLASTIQUE |
| LAUVRAY Thomas | PEDIATRIE |
| LEMNOS Leslie | NEUROCHIRURGIE |
| MAURIANGE TURPIN Gladys | RADIOTHERAPIE |
| MEUNIER Amélie | ORL |
| MICLE Liviu-Ionut | CHIRURGIE INFANTILE |
| MOWENDABEKA Audrey | PEDIATRIE |
| PARREAU Simon | MEDECINE INTERNE ET POLYCLINIQUE |
| PELETTE Romain | CHIRURGIE UROLOGIE ET ANDROLOGIE |
| PEYRAMAURE Clémentine | ONCOLOGIE MEDICALE |

| | |
|-----------------------------|--|
| SALLEE Camille | GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE |
| SANSON Amandine | REANIMATION POLYVALENTE |
| SANCHEZ Florence | CARDIOLOGIE |
| SERY Arnaud | ORL |
| TARDIEU Antoine | GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE |
| TORDJMAN Alix | GYNECOLOGIE MEDICALE |
| TRICARD Jérémy | CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE |
| VAIDIE Julien | HEMATOLOGIE CLINIQUE |
| VERLEY Jean-Baptiste | PSYCHIATRIE ENFANT ADOLESCENT |
| VERNAT-TABARLY Odile | OPHTALMOLOGIE |
| VIDAL Thomas | OPHTALMOLOGIE |

Chefs de Clinique – Médecine Générale

| |
|-------------------------|
| BERTRAND Adeline |
| RUDELLE Karen |
| SEVE Léa |

Praticiens Hospitaliers Universitaires

| | |
|--------------------------|--------------------------------------|
| CHRISTOU Niki | CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE |
| COMPAGNAT Maxence | MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION |
| HARDY Jérémie | CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE |
| LAFON Thomas | MEDECINE D'URGENCE |
| SALLE Henri | NEUROCHIRURGIE |

A la mémoire de mes grands-parents : Marcel et Jeannette

S'il n'y a pas de difficultés, il n'y a pas de progrès.
Frederick Douglass

Remerciements

Aux membres du jury

A Monsieur le Professeur Laurent MAGY. Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. J'admire votre savoir et votre pédagogie soupoudrée de bonne humeur et de calembours. Votre enseignement aura toujours été précieux. Travailler à vos côtés au quotidien est un honneur et je me réjouis à l'idée que cela se poursuive. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Géraldine LAUTRETTE. Depuis mes débuts dans le monde du sommeil tu as été bienveillante et toujours disponible. Ta gentillesse et ton calme à toute épreuve forcent l'admiration. Tes qualités humaines et médicales font de toi un médecin exemplaire. J'ai été ravi de mener ce projet de thèse avec toi durant lequel j'aurais énormément appris.

A Monsieur le Professeur Philippe COURATIER. Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements d'avoir accepté de juger ce travail. Vos connaissances, votre patience et votre bienveillance avec les patients mais aussi envers nous autres, « les jeunes », sont un exemple. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Boris MELLONI. Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Maxime PATOUT. Je te remercie sincèrement d'avoir bien voulu participer à ce projet et d'avoir grandement contribué à sa réalisation. Ta disponibilité, ton enseignement et ta bonne humeur ont largement contribué à faire de ce semestre à Paris l'un des plus importants pour moi. Je t'en serais toujours reconnaissant.

A Monsieur le Docteur Alexis MONTCUQUET. Ton savoir, ta gentillesse, ta disponibilité, ton humour, font de toi un modèle pour tous les jeunes internes ignorants que nous sommes. Même si ta pédagogie ne s'opère plus en terre limousine, je suis extrêmement reconnaissant de tout ce que tu as pu m'apporter le temps où nous avons travaillé ensemble. Nous poursuivrons nos échanges autour d'un café et de quelques cannelés !

Au service de Neurologie du CHU de Limoges,

A Nathalie DESCHAMPS, toi, la cheffe impassible (manifestant sa colère par un simple battement narinaire). Tu as fait l'unanimité dans le service de par tes compétences et ton humour. J'ai énormément apprécié travailler à tes côtés durant ta période limougeaude.

A Olivier COLIN, pour m'avoir tant appris en si peu de temps. Merci de m'avoir éclairé dans le monde des mouvements anormaux pour la jeune brebis égarée que j'étais !

A Alexandre COSNARD. Merci pour ton investissement et ton humour qui rendent admiratif et donnent envie de devenir meilleur chaque jour.

A Laetitia GIMENEZ. Ta rigueur et tes connaissances m'ont beaucoup apporté. Merci pour ton enseignement.

A Francisco MACIAN. Merci pour votre enseignement riche en croquis et esquisses !

Aux praticiens des EFN : les Docteurs Gaël GALLOUEDEC, Mohamed KHALIL et Karima GHORAB. Votre pédagogie et votre bonne humeur nous éclairent dans le brouillard que constitue l'apprentissage de l'EMG et l'EEG.

Au Professeur Jean-Michel VALLAT. Votre esprit scientifique et votre pédagogie nous obligent à donner le meilleur de nous-même. Je vous remercie sincèrement pour cet enseignement et votre disponibilité permanente.

A notre équipe de neuropsychologues, Célestine, Hélène et Lilian. Un grand merci d'avoir participé à ce travail qui n'aurait pu aboutir sans vous. Et merci à toi Célestine, d'avoir pris autant de temps pour essayer de me faire entrevoir une infime partie de votre monde malgré mes troubles attentionnels !

Aux équipes paramédicales de l'USINV, des EFN, de neurologie A et B. Vous m'avez toujours énormément apporté et j'ai plaisir à travailler à vos côtés. Il va sans dire que sans vous, je n'aurais probablement pas survécu à la famine.

A mes amis et collègues de médecine,

A toute l'armée d'internes de neurologie que nous avons été, que nous sommes et que nous serons. Simon, le collègue d'avis, d'EMG, de salle, d'EEG, de badminton, de co-voiturage quand la batterie est à plat... bref, de tous les jours ! Marie, la référente en matière d'activités extra-hospitalières et de potins, toujours dans les bons coups... et avec le sourire ! Claire, la co-interne de la première heure sans qui le repérage des points alimentaires stratégiques dans le service serait difficile. Abetare, Joseph, Dora, Guillaume, Emilie, Dylan, les compagnons de galère qui nous montrent chaque jour à quel point ils sont tolérants et solides sur les appuis. Alexandre, Lucas L., Lucas M. et Héloïse, les petits derniers chargés d'ambition et de bonne humeur. Merci à vous tous.

Mais aussi à mes anciens co-internes hors filière qui n'ont pas su trouver la lumière de la neurologie mais avec qui on a tout de même passé d'excellents moments : Sonia, Kevin, Céline, Florence, Lilian. Merci à vous.

A tous les autres internes que j'ai pu rencontrer et avec qui j'ai gardé d'excellents souvenirs : Raphaël, Federica, Umberto, Jessica, Vincent, Balthazar, Alix... et tous ceux que j'oublie !

A ma famille,

A mes parents, ma sœur. Une vie ne suffira pas à vous exprimer toute la gratitude que j'ai envers vous. Vous avez toujours cru en moi et m'avez soutenu dans toutes les circonstances. Je suis fier de faire partie de cette famille. Je n'aurais jamais pu en arriver là sans vous.

A mes amis,

A 404 : l'apprentissage de la médecine n'aurait pas eu le même goût sans vous. Autant de génies au sein d'un même groupe ne peut qu'aboutir à des souvenirs mémorables. J'espère que cela durera encore de nombreuses années lors de nos réunions biannuelles. Que les facéties prospèrent (les intéressés se reconnaîtront) !

A mes amis de toujours, Fabien, Gabriel et Jonathan. Merci d'être là depuis autant d'années. Votre lâcher prise et votre vision du monde m'ont toujours permis de m'évader tout en gardant les pieds sur terre. Je ne vous remercierai jamais assez. Pour chacun de vos projets futurs, je saurai vous rendre la pareille.

A Victor, mon ami d'enfance avec qui je partage quelques téraoctets de souvenirs. Je te souhaite le meilleur pour ces quelques années à venir (Paris ? la Suisse ? qui sait...).

A tous mes autres amis, Marine, Thomas, Chachou, Laure, David, Quentin, Camille, Olivier, Emilie, Marine ... et tant d'autres ! Merci.

Au CrossFit, sans qui bien sûr, rien n'aurait été possible.

Le meilleur pour la fin. A Adeline BERENGER, ma future épouse. La vie à tes côtés n'est que bonheur. Merci pour tout ce que tu m'apportes au quotidien. Mon amour pour toi est infini.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

| | |
|---|----|
| I. INTRODUCTION GENERALE | 23 |
| I.1. EPIDEMIOLOGIE | 23 |
| I.2. GENETIQUE | 23 |
| I.3. EXPRESSION CLINIQUE | 23 |
| I.4. PRONOSTIC ET SUIVI | 24 |
| I.5. TROUBLES RESPIRATOIRES | 24 |
| I.5.1. Le syndrome restrictif | 24 |
| I.5.2. Myotonie respiratoire | 25 |
| I.6. TROUBLES DU SOMMEIL | 25 |
| I.6.1. Somnolence diurne excessive | 25 |
| I.6.2. Mouvements périodiques de membres et syndrome des jambes sans repos | 26 |
| I.6.3. Syndrome d'apnée du sommeil | 26 |
| I.6.4. Hypoventilation alvéolaire nocturne | 27 |
| I.7. TROUBLES COGNITIFS ET NEUROPSYCHOLOGIQUES | 28 |
| I.8. LA VENTILATION NOCTURNE | 28 |
| I.8.1. La pression positive continue (PPC) | 28 |
| I.8.2. La ventilation non invasive (VNI) | 29 |
| I.8.3. La ventilation auto-asservie (VAA) | 30 |
| I.8.4. Les interfaces | 30 |
| I.9. COMPLIANCE A LA VENTILATION CHEZ LES SUJETS ATTEINTS DE DYSTROPHIE MYOTONIQUE DE TYPE 1 | 31 |
| II. ARTICLE | 32 |
| II.1. INTRODUCTION | 33 |
| II.1.1. Objectifs et critères de jugements | 34 |
| II.2. POPULATION ET METHODE | 35 |
| II.2.1. Type d'étude | 35 |
| II.2.2. Population | 35 |
| II.2.3. Recueil de données | 35 |
| II.2.3.1. Caractéristiques de la population et symptomatologie | 35 |
| II.2.3.2. Examen polysomnographique | 36 |
| II.2.3.3. Observance et caractéristiques de la ventilation | 36 |
| II.2.3.4. Examens cardiaques et pneumologiques | 36 |
| II.2.3.5. Bilan neuropsychologique | 37 |
| II.2.4. Groupes constituant l'étude | 37 |
| II.2.5. Analyses et outils statistiques | 37 |
| II.3. RESULTATS | 38 |
| II.3.1. Population | 38 |
| II.3.2. Critère de jugement principal | 39 |
| II.3.3. Caractéristiques des patients observants et non observants | 40 |
| II.3.4. Evaluation du profil respiratoire de la population globale | 44 |
| II.3.5. Comparaison des groupes VNI et VAA+PPC | 45 |
| II.4. DISCUSSION | 50 |
| II.5. CONCLUSION | 54 |
| Références bibliographiques | 55 |

| | |
|---------------------------|----|
| Annexes | 60 |
| Serment d'Hippocrate..... | 63 |

Table des illustrations

| | |
|--|----|
| Figure 1 : présentation des différents types d'interfaces : nasale (A), naso-buccale (B) et narinaire (C) | 31 |
| Figure 2 : diagramme de flux | 38 |
| Figure 3 : répartition des patients en fonction de leur observance à la ventilation nocturne . | 40 |
| Figure 4 : modèle de régression linéaire de la capacité vitale forcée (exprimée en pourcentage de la valeur prédite) en fonction du nombre de répétition du triplet CTG. | 45 |

Table des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 1 : recommandations HAS pour la prise en charge du syndrome d'apnée-hypopnées obstructives du sommeil (2014)..... | 29 |
| Tableau 2 : caractéristiques de la population | 39 |
| Tableau 3 : comparaison des données sociodémographiques, génétiques et cliniques des patients observants et non observants à l'initiation de la ventilation. Les variables quantitatives sont exprimées en médiane [écart interquartile]..... | 41 |
| Tableau 4 : comparaison des données polysomnographiques et celles relatives à la ventilation nocturne des patients observants et non observants. Les variables quantitatives sont exprimées en médiane [écart interquartile]. | 42 |
| Tableau 5 : comparaison des résultats des explorations cardiaques et respiratoires à l'initiation de la ventilation des patients observants et non observants. Les variables quantitatives sont exprimées en médiane [écart interquartile]..... | 43 |
| Tableau 6 : comparaison des données du bilan neuropsychologique à l'initiation de la ventilation des patients observants et non observants. Les variables quantitatives sont exprimées en médiane [écart interquartile]. | 44 |
| Tableau 7 : comparaison des données sociodémographiques, génétiques et cliniques des patients des groupes VNI et VAA+PPC. Les variables quantitatives sont exprimées en médiane [écart interquartile]. | 46 |
| Tableau 8 : comparaison des données polysomnographiques et relatives à la ventilation des patients des groupes VNI et VAA+PPC. Les variables quantitatives sont exprimées en médiane [écart interquartile]. | 47 |
| Tableau 9 : comparaison des résultats des explorations cardiaques et respiratoires des patients des groupes VNI et VAA+PPC. Les variables quantitatives sont exprimées en médiane [écart interquartile]. | 48 |
| Tableau 10 : comparaison des données du bilan neuropsychologique à l'initiation de la ventilation des patients des groupes VNI et VAA+PPC. Les variables quantitatives sont exprimées en médiane [écart interquartile]. | 49 |

Abréviations

ARN : Acide ribonucléique

CPT : Capacité Pulmonaire Totale

CTG : Cytosine, Thymine et Guanine

CVF : Capacité vitale forcée

CVL : Capacité vitale lente

DM1 : Dystrophie myotonique de type 1

DMPK : Dystrophy Myotonic Protein Kinase (Protéine kinase de la dystrophie myotonique)

ECG : Electrocardiogramme

EFR : Explorations fonctionnelles respiratoires

ENMC : European Neuro-Muscular Center

GDS : Gaz du sang

FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche

FLAIR : Fluid-Attenuated Inversion Recovery

HCO₃⁻ : Bicarbonates

IAH : Index d'apnées-hypopnées

IMC : Indice de masse corporelle

MPM : Mouvements périodiques de membres

pCO₂ : Pression partielle en gaz carbonique

PI_{max} : Pression inspiratoire maximale

PE_{max} : Pression expiratoire maximale

pO₂ : Pression partielle en oxygène

PPC : Pression positive continue

RL/RI16 : Rappel libre / Rappel indicé à 16 items

SAS : Syndrome d'apnée du sommeil

SJSR : Syndrome des jambes sans repos

SOREMP : sleep-onset rapide eye movement period (endormissement en sommeil paradoxal)

TILE : Tests itératifs de latence d'endormissement

VAA : Ventilation auto-asservie

VNI : Ventilation non invasive

WAIS-IV : Wechsler Adult Intelligence Scale

I. INTRODUCTION GENERALE

I.1. EPIDEMIOLOGIE

Les dystrophies musculaires correspondent à un groupe de pathologies neuromusculaires d'origine génétique ayant pour caractéristique commune une diminution progressive de la force musculaire. On en dénombre plus de 160 à ce jour. Chacune d'entre elles possède des caractéristiques propres avec des âges de début, des manifestations et des sévérités différentes (1).

Parmi elles, on retrouve la dystrophie myotonique de type 1 (DM1) ou maladie de Steinert. Sa prévalence est estimée entre 0,5 et 18,1 pour 100 000 habitants ce qui en fait l'une des maladies neuromusculaires de l'adulte les plus fréquentes (2). On note cependant des prévalences variables en fonction des régions dans le monde, allant de très faible comme dans la région de Taiwan où elle est estimée à 0,5/100.000 (1) jusqu'à très élevée comme dans la région de Saguenay-Lac-Saint-Jean au Québec où elle est estimée à 1/550 habitants (3). En Europe, elle est estimée entre 1/7.400 et 1/10.700 (4).

I.2. GENETIQUE

Il s'agit d'une maladie dite autosomique dominante se traduisant par l'expansion d'un triplet de nucléotides composé de Cytosine, Thymine et Guanine ou CTG, situé sur le chromosome 19 dans la région du gène DMPK (Dystrophy Myotonic Protein Kinase) (5). Cette expansion du triplet CTG a été décrite pour la première fois par Brook and al. en 1992 (6). Elle est considérée comme significative au-delà de 50 répétitions de triplet. Cela conduit à la production d'un acide ribonucléique (ARN) messenger anormal (transcrit du gène DMPK) qui va s'accumuler dans le noyau des cellules affectées. Cette accumulation a pour résultante un défaut de production de la protéine kinase ainsi qu'un défaut d'épissage d'autres ARN messagers (7,8).

I.3. EXPRESSION CLINIQUE

La dystrophie myotonique de type 1 s'exprime de manière variable, allant de formes faiblement symptomatiques (simple myotonie sans autre atteinte) à des formes très sévères avec la présence d'un déficit musculaire important associé à des troubles cardio-respiratoires.

Le retentissement de cette maladie peut donc être majeur, avec une expression multisystémique pouvant induire (8):

- Une atteinte musculaire : myotonie, faiblesse musculaire, amyotrophie ;
- Des pathologies cardiaques : troubles du rythme, insuffisance cardiaque ;
- Des troubles respiratoires : dysfonction diaphragmatique, syndrome restrictif, insuffisance respiratoire ;

- Des anomalies endocriniennes : hypogonadisme, intolérance aux hydrates de carbone, hyperinsulinisme ;
- Des atteintes ophtalmologiques : cataracte précoce, dégénérescence pigmentaire de la rétine, hypotonie oculaire ;
- Des troubles du sommeil divers : syndrome d'apnée du sommeil, syndrome des jambes sans repos, hypersomnie d'origine centrale.

I.4. PRONOSTIC ET SUIVI

L'évolution de ces patients est conditionnée par les atteintes cardiaques et respiratoires pouvant engager le pronostic vital. L'espérance de vie, bien que difficile à estimer, semble fréquemment ne pas dépasser la sixième décennie (9,10).

En l'absence de recommandations nationales officielles concernant le suivi de ces patients, ce dernier est adapté à l'état du patient après avoir réalisé un bilan initial complet. Il comprend au minimum un Electrocardiogramme (ECG), un holter ECG, des Explorations Fonctionnelles Respiratoires (EFR), des gaz du sang (GDS), un bilan hormonal complet et un examen ophtalmologique. Celui-ci peut être complété au cas par cas par d'autres examens tels qu'une polysomnographie ou des explorations électrophysiologiques endocavitaires (8).

A noter cependant que des recommandations ont récemment été publiées par l'American Heart Association précisant la nécessité de réaliser une imagerie cardiaque tous les 1 à 5 ans, pouvant devenir annuelle après l'âge de 40 ans, ainsi qu'un monitoring régulier du rythme cardiaque (par ECG, holter ECG, holter ECG prolongé, etc.) (11).

Il en est de même pour la prise en charge pneumologique. Un consensus a été publié en 2020 conseillant la réalisation d'EFR tous les 6 mois, ainsi qu'un examen du sommeil régulier chez les patients pour qui l'on suspecte des troubles respiratoires nocturnes (12).

I.5. TROUBLES RESPIRATOIRES

Les complications respiratoires sont fréquentes. A elles seules, elles seraient, responsables de 51 à 76% des décès précoces dans cette population (13).

I.5.1. Le syndrome restrictif

Il s'agit de l'une des atteintes les plus courantes. La prévalence du syndrome restrictif chez les patients atteints de DM1 est évaluée à plus de 50% (13).

Le syndrome restrictif correspond à une diminution des volumes pulmonaires mobilisables. Il se traduit par une diminution de la capacité pulmonaire totale (CPT), généralement accompagnée d'une réduction de la capacité vitale (CV). Le diagnostic est retenu si la CPT est inférieure à 80 % de la valeur théorique lors des EFR. En pratique courante, la surveillance se fait essentiellement via la mesure de la CV, qui est une valeur plus représentative de la fonction respiratoire et qui peut permettre de poser l'indication à un traitement (14).

La fréquence de ce syndrome restrictif s'explique en grande partie par la faiblesse musculaire induite par la maladie qui touche également les muscles respiratoires. Lors des EFR, en plus d'une diminution de la CV et de la CPT, sont retrouvées des pressions maximales inspiratoire et expiratoire (P_Imax et P_Emax) diminuées, reflet de cette faiblesse musculaire (5).

Le syndrome restrictif tend à s'aggraver au fil du temps (15), pouvant aboutir à une véritable insuffisance respiratoire chronique. Dès lors, il sera possible d'observer une hypoventilation alvéolaire se traduisant par une augmentation de la pression partielle en gaz carbonique (pCO₂) aux GDS (16). Les conséquences de cette hypercapnie peuvent être multiples : acidose respiratoire, polyglobulie, céphalées matinales, asthénie, trouble de la conscience pouvant aller jusqu'au décès. Chez ces patients, indépendamment de la dysfonction respiratoire, on retrouve une diminution de la sensibilité au CO₂ au niveau du système nerveux central. Cela entraîne une baisse de la réponse ventilatoire en cas d'augmentation de la pCO₂, pérennisant ainsi cette hypercapnie (5,14,15).

Il est difficile de prédire l'apparition du syndrome restrictif chez les patients atteints d'une maladie de Steinert. Certaines études ont recherché un lien entre la sévérité des troubles respiratoire et le nombre de répétitions du triplet CTG, avec des conclusions contradictoires (5). Dans ce contexte, en pratique clinique, il est recommandé de réaliser un suivi régulier de l'état respiratoire chez ces patients (8,12).

I.5.2. Myotonie respiratoire

Au même titre que la myotonie retrouvée classiquement au niveau des mains (se traduisant par une difficulté anormale à la décontraction musculaire), il est possible d'observer une myotonie des muscles respiratoires. Bien que peu étudiée, il a parfois été retrouvé, par des enregistrements électromyographiques, une myotonie au niveau du diaphragme et des muscles respiratoires accessoires (muscles scalènes, sterno-cléido-mastoidiens et inter-costaux) pouvant favoriser l'insuffisance respiratoire chez ces patients (17,18).

I.6. TROUBLES DU SOMMEIL

Les troubles du sommeil demeurent très fréquents chez les patients atteints de la maladie de Steinert. A titre d'exemple, la somnolence diurne excessive est considérée comme l'un des symptômes non musculaires les plus courants dans cette maladie (19). Ces troubles sont divers, d'expressions et de retentissements variables, et altèrent le plus souvent la qualité de vie avec un retentissement social et professionnel (20).

I.6.1. Somnolence diurne excessive

La prévalence de la somnolence diurne excessive est estimée entre 33% et 80% chez les patients adultes atteints de DM1 (21,22). Elle se définit par un score d'Epworth (auto-questionnaire de 8 items permettant d'évaluer la somnolence diurne) supérieur ou égal à 11 (*annexe 1*). Cependant, cette somnolence peut être surestimée car la fatigue excessive et la somnolence sont deux symptômes qui peuvent être difficiles à distinguer chez ces patients (21,23). Les patients plus jeunes, avec un début de maladie précoce et une atteinte musculaire importante semblent présenter une somnolence plus importante, tout comme les patients ayant un taux élevé de répétitions de triplets CTG (21,24).

L'origine de cette somnolence reste incertaine. Ce symptôme peut être secondaire à la fois à un autre trouble fragmentant le sommeil ou être intrinsèque à la DM1. Dans ce second cas, l'une des hypothèse avancée est celle de la baisse de la sécrétion de sérotonine, conséquence d'une dégénérescence des neurones sérotoninergiques du noyau du raphé médian et dorsal (25).

Au-delà de cette somnolence diurne, il est fréquent de retrouver chez ces patients un phénotype dit « narcolepsy-like » associant la somnolence à de véritables endormissements en sommeil paradoxal (SOREMP) visualisés lors des polysomnographies et des tests itératifs de latence d'endormissement (TILE). Ces SOREMP, retrouvés systématiquement chez les patients narcoleptiques, se retrouvent chez 32,5% des patients DM1 enregistrés. En revanche, contrairement à la narcolepsie, il n'a pas été retrouvé d'association entre ce phénotype « narcolepsy-like » et la présence du HLA DQB1 0602* (21,26,27). A la ponction lombaire, on retrouve un taux d'hypocrétine normal ou légèrement abaissé, sans pour autant le retrouver effondré comme cela peut se retrouver dans la narcolepsie de type 1 (21,28–30).

I.6.2. Mouvements périodiques de membres et syndrome des jambes sans repos

Les mouvements périodiques de membres (MPM) sont définis par la présence de mouvement brefs stéréotypés pouvant toucher les quatre membres et survenant de façon régulière et périodique. Ceux-ci interviennent principalement durant le sommeil mais peuvent également se retrouver lors de la veille, le soir, allongé au repos (31). Ils demeurent très fréquents, touchant plus de 50% des patients atteints de DM1. Cependant, malgré l'altération de la qualité du sommeil engendrés par ces mouvements, il ne semble pas y avoir de corrélation entre les MPM et la somnolence diurne excessive parfois retrouvée chez ces patients (21,26).

Même s'ils n'apparaissent pas au premier plan dans la plainte des patients, ces MPM ne doivent pas être ignorés. En effet, ces mouvements pourraient être à l'origine d'une hyperactivation sympathique nocturne pouvant ainsi majorer le risque de pathologies cardio-vasculaires (32). Il est dès lors important de tenir compte de ces MPM dans cette population, les patients étant déjà sujets aux complications cardio-vasculaires indépendamment des différents troubles du sommeil.

Au même titre que les MPM, le syndrome de jambe sans repos (SJSR) est une pathologie fréquemment retrouvée chez les sujets atteint de DM1. Il se définit par le besoin irrésistible de bouger les jambes afin de soulager une sensation d'impatience désagréable qui intervient en fin de journée lorsque le patient est au repos (31). Sa prévalence a peu été étudiée dans cette population mais serait d'environ 20-25% (27). Son retentissement est lui aussi non négligeable, les patients présentant un SJSR ayant une plainte de somnolence diurne excessive plus importante (22).

I.6.3. Syndrome d'apnée du sommeil

Le syndrome d'apnée du sommeil (SAS) se définit par la présence de façon répétée d'interruptions (apnées) ou de diminutions significatives (hypopnées) du flux respiratoire durant le sommeil. Sa sévérité est évaluée selon l'index d'apnée-hypopnée (IAH), correspondant au nombre d'évènements respiratoires (apnée ou hypopnée) retrouvés par heure de sommeil. Ainsi, il est considéré léger entre 5 et 15, modéré entre 15 et 30 et sévère au-delà de 30 évènements par heure (31).

On retrouve 2 mécanismes dans le SAS :

- Obstructif : mécanisme le plus courant, il correspond à un collapsus partiel ou complet des voies aériennes (31)
- Central : cela correspond à un défaut de la commande centrale respiratoire (31).

Dans la dystrophie myotonique de type 1, le SAS est très fréquent, sa prévalence étant estimée selon les études entre 15 et 86% (33). Même si le mécanisme obstructif prédomine, il est possible de retrouver également chez ces patients un SAS d'origine centrale (13,34).

Pour expliquer cette fréquence, plusieurs éléments directement liés à la maladie sont avancés. Les événements respiratoires obstructifs peuvent être favorisés par les déformations anatomiques (thoracique et cranio-faciale) induisant un défaut de compliance pulmonaire, ou encore par la faiblesse musculaire induisant une hypotonie des voies aériennes supérieures favorisant ainsi leur collapsus. Les événements respiratoires centraux semblent quant à eux être favorisés par la faiblesse des muscles respiratoires et une probable altération directe de la commande centrale respiratoire (5,33–35). Il est également possible de retrouver un SAS central dans le cadre d'une insuffisance cardiaque qui demeure une pathologie très fréquente dans cette population (11). En revanche, on ne retrouve pas de lien entre la prévalence de ces SAS et le sexe, l'IMC (indice de masse corporelle) ou encore la durée d'évolution de la maladie. La corrélation avec le nombre de répétitions du triplet CTG reste quant à lui controversé (13,34)

On ne retrouve également pas de corrélation entre l'importance du SAS et la somnolence diurne excessive chez ces patients (21,26). Cependant, il reste important de traiter ces apnées afin de limiter les comorbidités qui peuvent y être associées et ainsi améliorer la survie (36). Parmi ces comorbidités, on retrouve notamment les troubles du rythme cardiaque, l'insuffisance coronarienne, les accidents vasculaires cérébraux ; ces éléments augmentant le risque de mortalité cardiovasculaire (31). On retrouve également de façon plus insidieuse, chez les patients présentant un SAS non traité, une altération des fonctions cognitives telle que la vigilance, l'attention, les fonctions mnésiques et les fonctions exécutives (37–40). Leurs fréquence et sévérité semblent corrélées au nombre d'événements respiratoires (apnée et hypopnée) ainsi qu'à l'importance de l'hypoxie qui en résulte (39).

I.6.4. Hypoventilation alvéolaire nocturne

Il est également fréquent de retrouver une hypoventilation alvéolaire nocturne chez ces patients. Elle se définit par la présence d'une hypercapnie nocturne supérieure ou égale à 50mmHg ou par une augmentation de la pCO₂ nocturne, comparativement à la pCO₂ de veille, d'au moins 10mmHg (41).

L'origine de l'hypoventilation alvéolaire est mixte. Secondaire à l'insuffisance respiratoire, elle peut également être liée à une atteinte directe de la formation réticulée au sein du tronc cérébral. En effet, une diminution de la densité de neurones au niveau de cette structure a été mise en évidence chez des patients présentant une maladie de Steinert et une hypoventilation alvéolaire nocturne (42). Ce mécanisme semble étroitement lié à celui régissant les phénomènes d'apnées centrales, la formation réticulée jouant un rôle dans la commande respiratoire centrale automatique (42).

On retrouve également chez ces sujets une hyposensibilité des chémorécepteurs au CO₂, diminuant ainsi la réponse ventilatoire à l'hypercapnie et favorisant celle-ci (33).

I.7. TROUBLES COGNITIFS ET NEUROPSYCHOLOGIQUES

Les patients souffrant d'une DM1 peuvent présenter des troubles cognitifs et ce, même dans les formes les moins sévères avec un faible nombre de répétitions de triplets (43). On retrouve, lors du bilan neuropsychologique, des atteintes visuospatiales, des troubles mnésiques prédominant sur la mémoire à court terme, des troubles dysexécutifs (notamment des troubles de la planification) et des troubles attentionnels. Il est possible également d'observer une symptomatologie psychiatrique avec des troubles de la personnalité et une apathie, le tout pouvant aboutir à une altération majeure de leur qualité de vie (43–45).

Au fil du temps, bien que cela soit débattu, le profil cognitif des patients semble s'aggraver progressivement, en corrélation avec l'âge et la durée d'évolution de la maladie. Cette dégradation semble préférentiellement toucher la mémoire de travail, la vitesse de traitement de l'information et l'attention (46,47). Il s'y associe une précocité et une accélération du déclin cognitif lié à l'âge pouvant conduire à l'apparition de démence (43,46,47).

A l'imagerie cérébrale, de nombreuses anomalies ont pu être mises en évidence traduisant la diversité clinique qu'il est possible de retrouver chez ces patients et rendant difficile l'obtention d'un phénotype particulier (48). On retrouve notamment une tendance à l'atrophie cortico-sous-corticale diffuse, prédominante en supra-tentorielle, ainsi que des hypersignaux diffus de la substance blanche (à prédominance fronto-parieto-temporal ainsi que périventriculaire) sur des séquences T2/Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) (48,49).

I.8. LA VENTILATION NOCTURNE

Devant la forte prévalence des troubles respiratoires nocturnes décrits précédemment chez ces patients, il est courant de proposer en traitement la mise en place d'une ventilation nocturne à domicile. Le choix du type de ventilation dépend de la nature de ce trouble.

I.8.1. La pression positive continue (PPC)

Il s'agit du seul traitement ayant montré une réelle efficacité dans la prise en charge du SAS sévère d'origine obstructive, permettant d'améliorer la symptomatologie associée telle que la somnolence diurne et ainsi d'améliorer la qualité de vie des patients (50).

Ce type de ventilation a pour but de maintenir une pression au sein des voies aériennes supérieures afin de prévenir leur collapsus qui est à l'origine des apnées et hypopnées obstructives, constituant ainsi une véritable « attelle pneumatique » (31).

En France, les indications à la mise en place d'une PPC sont définies par les recommandations émises par l'HAS (*Tableau 1*)

Tableau 1 : recommandations HAS pour la prise en charge du syndrome d'apnée-hypopnées obstructives du sommeil (2014)

| Situation clinique | Première intention | Deuxième intention |
|--|--------------------|--------------------|
| IAH supérieur à 30 | PPC | OAM |
| IAH entre 15 et 30 Avec au moins 10 micro-éveils | PPC | OAM |
| IAH entre 15 et 30 Avec comorbidités cardiovasculaires | PPC | OAM |
| IAH entre 15 et 30 Sans signe de gravité associé | OAM | - |

Concernant son usage, il n'existe pas de recommandations sur la durée d'utilisation quotidienne nécessaire. Il est néanmoins établi qu'une durée d'utilisation de 4 heures par nuit est le seuil minimal qu'il est nécessaire d'obtenir chez les patients traités par PPC. En effet, utilisé dans de nombreuses études, ce seuil de 4 heures a été associé à une diminution du risque d'AVC ischémique (51). Ce seuil a finalement été repris dans un arrêté du 13 décembre 2017 paru au journal officiel décrivant une bonne observance comme l'utilisation de la PPC durant au moins 112 heures sur une période de 28 jours consécutifs, soit 4 heures par jour. Ce seuil d'observance est d'ailleurs celui qui est utilisé pour le calcul du taux de remboursement par la sécurité sociale des forfaits de PPC auprès des prestataires.

I.8.2. La ventilation non invasive (VNI)

Il s'agit d'une ventilation qui a pour but de suppléer la fonction respiratoire de patients en insuffisance respiratoire aigüe ou chronique. Ce type de ventilation fonctionne avec deux niveaux de pression (une pression inspiratoire et une pression expiratoire), le but final étant d'améliorer le volume courant respiratoire et les échanges gazeux au niveau pulmonaire au prix d'un effort musculaire et d'une dépense énergétique moindre.

En France, il n'existe pas de recommandations précises concernant les indications de la VNI chez les patients atteints de dystrophie myotonique de type 1. Cependant, suite à une réunion d'experts organisée par l'European Neuro-Muscular Center (ENMC), des propositions de recommandations ont été émises, avec des critères spécifiques pour retenir l'indication de mise en place d'une VNI dans cette population (14) :

- Présence d'une hypercapnie diurne ≥ 45 mmHg.
- Une Capacité Vitale Forcée (CVF) $\leq 50\%$.
- Un signe d'hypoventilation nocturne pouvant se traduire par :
 - Une saturation $\leq 88\%$ durant plus de 5min consécutives ou une saturation $\leq 90\%$ durant plus de 10% de la nuit.

- Une augmentation ≥ 8 mmHg de la pCO₂ entre des GDS réalisés en journée et des GDS réalisés le matin au réveil
- Une mesure transcutanée du CO₂ ≥ 50 mmHg durant plus de 50% de la nuit.

Concernant son utilisation à domicile, il n'existe là aussi aucune durée d'utilisation nocturne optimale recommandée. Cependant, une nouvelle fois, le seuil de 4 heures d'utilisation minimale semble être admis, ce dernier ayant déjà été identifié comme un facteur diminuant le risque de mortalité (52). Ce seuil a d'ailleurs été réaffirmé dans un consensus d'experts en 2020 pour la prise en charge pneumologique de ces patients (12).

I.8.3. La ventilation auto-asservie (VAA)

Développé plus récemment, ce type de ventilation associe une aide inspiratoire variable à une pression expiratoire pouvant être fixe ou variable elle aussi. Conçu initialement pour traiter la respiration périodique de type Cheyne-stokes des patients atteints d'insuffisance cardiaque, son utilisation a depuis été élargie, malgré l'absence de recommandations spécifiques, aux SAS centraux non hypercapniques (53). Des bénéfices à son utilisation ont notamment été retrouvés dans le traitement de SAS centraux secondaires à des accidents vasculaire cérébraux, la prise d'opiacés ou encore dans le cadre du SAS central émergent sous PPC (54–56).

Cette ventilation est cependant contre-indiquée chez les patients présentant une FEVG (fraction d'éjection du ventricule gauche) inférieure à 45%. Cette contre-indication fait suite aux résultats défavorables de l'étude prospective SERVE-HF stoppée en 2015, ayant mis en évidence un risque de surmortalité chez les patients présentant une insuffisance cardiaque avec une FEVG inférieure à 45% et étant traités avec une VAA (57,58).

Il n'existe aucune donnée concernant la durée minimale efficace d'utilisation par nuit de cette ventilation.

I.8.4. Les interfaces

Lors de la mise en place d'une ventilation nocturne, la pression délivrée est transmise au patient via une interface qui correspond au masque. Il existe plusieurs types d'interfaces : nasale, naso-buccale (ou facial) ou narinaire (*figure 1*). Il n'y a pas de recommandations concernant le type d'interface à utiliser, le choix dépendant essentiellement des préférences du patient et de sa morphologie faciale (14).

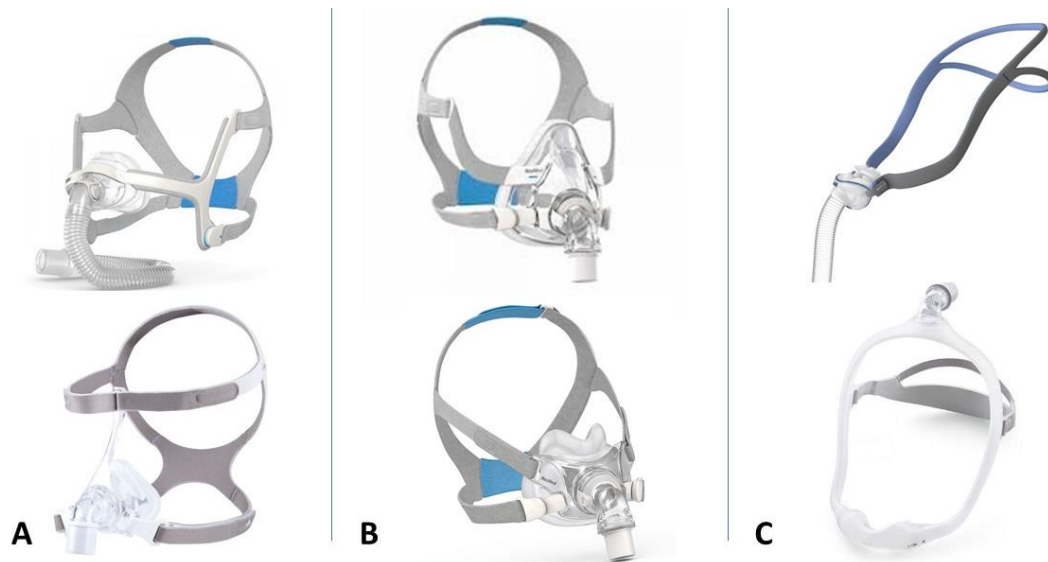


Figure 1 : présentation des différents types d'interfaces : nasale (A), naso-buccale (B) et narinaire (C)

I.9. COMPLIANCE A LA VENTILATION CHEZ LES SUJETS ATTEINTS DE DYSTROPHIE MYOTONIQUE DE TYPE 1

Comme décrit précédemment, dans le cadre de cette maladie, il est fréquent de retenir une indication à un traitement par ventilation nocturne. Cependant, il est rapporté dans la pratique clinique des difficultés d'observance dans cette population (59) malgré les bénéfices que peut apporter ce type de traitement.

Il est difficile d'évaluer la prévalence de l'inobservance qui reste variable selon les études mais qui semble pouvoir être estimée entre 40 et 70%, ce qui en fait un enjeu important. Ce défaut d'adhérence reste peu étudié comme souligné par Spiesshoefer & al. en 2019 (41).

Il est également difficile d'identifier les patients chez qui ce risque d'échec de la ventilation serait plus élevé et chez qui un suivi plus rapproché et plus spécifique serait alors nécessaire.

L'un des objectifs de ce travail est d'évaluer le profil et l'observance des patients suivis pour une dystrophie myotonique de type 1 au CHU de Limoges ayant une indication à une ventilation nocturne. Nous souhaitons également identifier des facteurs prédictifs de l'observance chez ces patients.

II. ARTICLE

Etude de l'observance aux ventilations nocturnes et du profil respiratoire d'une cohorte de patients atteints de dystrophie myotonique de type 1.

Teddy Delpy, Géraldine Lautrette, Maxime Patout, Célestine Chevalier, Laurent Magy, Simon Frachet

Service de Neurologie, CHU Dupuytren 1, 2 av. Martin Luther King, 87000 Limoges

Résumé :

La dystrophie myotonique de type 1 (DM1) est l'une des maladies neuromusculaires de l'adulte les plus fréquentes. Le traitement par ventilation nocturne (VN) est courant dans le cadre de troubles du sommeil ou de complications respiratoires. Chez ces patients, l'observance parfois difficile aux VN a été peu étudiée tout comme l'évolution de la fonction respiratoire.

Nous avons réalisé une étude rétrospective dont l'objectif principal était d'évaluer l'observance aux VN et d'identifier des facteurs prédictifs de celle-ci chez les sujets DM1. L'objectif secondaire était d'évaluer leur fonction respiratoire.

Nous avons inclus 51 patients dont 14 (27%) traités par pression positive continue, 12 (24%) par ventilation auto-asservie et 25 (49%) par ventilation non invasive (VNI). 40% des patients sous VNI avait déjà eu une autre ventilation avant. On retrouve une observance supérieure à 4 heures par nuit chez 55% des patients. Aucun facteur prédictif n'a été formellement identifié. Néanmoins, on retrouve une tendance lors bilan neuropsychologique sur le score du sous-test code de la WAIS-IV (5 vs 6 ; $p=0,09$). Au plan respiratoire, un syndrome restrictif est présent chez plus de 50% des sujets et la capacité vitale forcée semble corrélée au nombre de répétitions CTG ($R^2 = 0.361$; $p = < 0,001$).

Les difficultés d'adhérences aux VN sont réelles dans cette population, pouvant être favorisées par un plus grand déficit attentionnel et des troubles d'initiation. La fonction respiratoire semble évoluer dans le temps et être corrélée à l'atteinte génétique. Cibler précocement les patients à risque permettrait de proposer une prise en charge adaptée afin d'améliorer leur pronostic.

II.1. INTRODUCTION

La dystrophie myotonique de type 1 (DM1) ou maladie de Steinert est une maladie appartenant au groupe des dystrophies musculaires. Il s'agit de l'une des maladies neuromusculaires de l'adulte les plus fréquentes (2), avec une prévalence variable selon les régions dans le monde, estimée en Europe entre 1/7400 et 1/10 700 (4).

L'origine de cette maladie est génétique. De transmission autosomique dominante, elle est secondaire à l'expansion d'un triplet de nucléotides (Cytosine-Thymine-Guanine ou CTG) situé sur le chromosome 19 dans la région du gène DMPK (Dystrophy Myotonic Protein Kinase). Le diagnostic est à ce jour retenu dès lors que le nombre de répétitions de ce triplet CTG est supérieur à 50 (5).

La DM1 est une maladie multisystémique responsable d'atteintes musculaires, cardiaques, respiratoires, endocriniennes, ophtalmologiques, et de troubles du sommeil. L'importance de ces atteintes est variable, allant de formes faiblement symptomatiques (myotonie isolée) à des formes très sévères (déficit musculaire important associé à des troubles cardio-respiratoires sévères) (8). Ces différentes atteintes participent à la diminution de l'espérance de vie de cette population, n'excédant souvent pas la 6^{ème} décennie (9).

Parmi les atteintes les plus fréquentes, on retrouve :

- Les troubles respiratoires : omniprésents, ils seraient responsables de 51 à 76% des décès précoces (13). Parmi eux, l'un des plus courants est le syndrome restrictif qui est retrouvé chez plus de 50% des patients (13). Ce dernier aboutit à une diminution des Capacités Vitales Lente et Forcée (CVL et CVF), qui, en s'aggravant avec l'évolution de la maladie, peut conduire à une insuffisance respiratoire et à une hypoventilation alvéolaire (15,16). Le syndrome restrictif s'explique en grande partie par la faiblesse des muscles respiratoires que l'on retrouve dans cette pathologie. On observe également une hyposensibilité au CO₂ au niveau du système nerveux central à l'origine d'un défaut de réponse ventilatoire à l'hypercapnie, favorisant cette dernière (5,14,15).
- Les troubles du sommeil : eux aussi très présents, ils peuvent avoir un impact majeur sur la qualité de vie (20). Parmi eux, on retrouve le syndrome d'apnée du sommeil (SAS) dont la prévalence fluctue entre 18 et 86% selon les études (33). Ce syndrome peut être d'origine obstructive ou centrale. Le SAS d'origine obstructive s'explique par les déformations thoraciques et cranio-faciales retrouvées dans la maladie ainsi que par l'hypotonie des voies aériennes supérieures. Le SAS d'origine centrale peut s'expliquer quant à lui par la faiblesse des muscles respiratoires et par une probable altération directe de la commande centrale respiratoire (5,33–35).

Devant la forte prévalence de ces troubles respiratoires nocturnes et diurnes pouvant altérer la qualité de vie et diminuer l'espérance de vie (13,31,36), il est habituel de proposer comme traitement une ventilation nocturne à domicile dont le type va dépendre de la nature du trouble. Il en existe 3 : la pression positive continue (PPC), la ventilation auto-asservie (VAA) et la ventilation non invasive (VNI). Il a été démontré un bénéfice à l'utilisation de ce type d'appareillage aussi bien en population générale que chez les patients atteints de DM1 : amélioration de la qualité de vie, diminution du risque d'évènement vasculaire, diminution du risque de mortalité (36,50,51).

Cependant, dans la pratique clinique, il est régulièrement rapporté des difficultés d'observance dans cette population (59) malgré les bénéfices que ces ventilations peuvent apporter. La prévalence de cette inobservance, variable selon les études, est estimée entre 40 et 70% (13,60,61), ce qui en fait un enjeu majeur. Pourtant, celle-ci reste peu étudiée comme souligné par Spiesshoefer & al. en 2019 (41). A ce jour, il semble difficile d'identifier les patients chez qui ce risque d'échec thérapeutique serait plus élevé et chez qui un suivi plus rapproché et plus spécifique serait alors nécessaire (59).

Dans le même sens, l'évolution naturelle de la fonction respiratoire, bien que semblant s'aggraver au fil des années, reste peu comprise actuellement. Les données de la littérature peuvent apparaître contradictoires comme par exemple concernant le lien entre le nombre de répétitions de triplets CTG et la sévérité de l'atteinte respiratoire (5). Dès lors, il peut s'avérer difficile de cibler les patients dont l'évolution pourrait être péjorative.

II.1.1. Objectifs et critères de jugements

L'objectif principal de cette étude est d'étudier l'observance à la ventilation nocturne à domicile dans une population de patients atteints de dystrophie myotonique de Steinert, quel que soit le type de ventilation, et de rechercher des facteurs prédictifs de cette observance. Pour cela, nous avons choisi comme critère de jugement principal le nombre d'heures d'utilisation moyenne de la ventilation par jour, en considérant les patients l'utilisant moins de 4 heures comme non observants.

L'objectif secondaire de cette étude est d'évaluer le profil respiratoire de notre cohorte et de comparer les caractéristiques et l'évolution des patients ayant une atteinte respiratoire prédominante (correspondant aux patients traités par VNI) avec celles des patients n'ayant qu'un trouble du sommeil sans retentissement respiratoire significatif (correspondant aux patients traités par VAA et PPC).

II.2. POPULATION ET METHODE

II.2.1. Type d'étude

Nous avons mené une étude rétrospective et observationnelle sur une population de patients atteints de dystrophie myotonique de type 1 (DM1) suivis au CHU de Limoges.

II.2.2. Population

Nous avons sélectionné tous les patients atteints de DM1 recensés dans notre centre à la date du 01-05-2021. Parmi eux, étaient inclus les patients suivis pour un trouble ventilatoire nocturne avec indication à la mise en place d'une ventilation de type PPC, VAA ou VNI.

Étaient exclus les patients décédés, ceux perdus de vue depuis plus de 4 ans ainsi que les patients dont les données d'observance n'étaient pas disponibles.

II.2.3. Recueil de données

L'ensemble des données ont été recueillies via le dossier médical informatisé des patients. Ces données correspondent aux caractéristiques des patients à l'initiation de la ventilation et lors du suivi.

Les données d'observance et l'index d'apnées-hypopnées (IAH) résiduel ont été relevés via le télé-suivi et les relevés de données de ventilation des patients accessibles dans leur dossier médical.

II.2.3.1. Caractéristiques de la population et symptomatologie

Ont été recueillies les données suivantes :

- Sexe
- Indice de masse corporel (IMC)
- Patient vivant seul ou non
- Age au diagnostic de la DM1
- Age à l'inclusion et âge à la mise en place de la ventilation
- Nombre de répétitions de triplets CTG
- Niveau socio-culturel (selon les catégories établies par le Groupe de Réflexion pour l'Évaluation des Fonctions Exécutives (GREFEX) ayant permis la normalisation des tests neuropsychologiques inclus dans la batterie GREFEX) (*annexe 2*)
- Score à l'échelle de somnolence d'Epworth (*annexe 1*)
- Présence ou non des signes cliniques suivants lors de l'entretien : nycturie (significatif si présence de 2 mictions ou plus), céphalées matinales, réveils nocturnes, ronflements, plainte cognitive
- Appréciation du sommeil (selon une échelle qualitative ordinale : « bon », « moyen » ou « mauvais »)

II.2.3.2. Examen polysomnographique

Une grande majorité des patients a bénéficié d'une polysomnographie dans le cadre de leur prise en charge. Nous avons ainsi pu recueillir les données suivantes :

- IAH (en nombre par heure)
- Le caractère prédominant central ou obstructif des évènements respiratoires
- Le pourcentage de temps avec une saturation inférieure à 90% durant l'enregistrement, correspondant au rapport :
$$\frac{\text{temps avec une saturation} < 90\%}{\text{temps total de sommeil}}$$
- L'index de micro-éveil (en nombre par heure)

Lorsque le patient a bénéficié d'une simple polygraphie, nous n'avons tenu compte que de l'IAH et du pourcentage de temps avec une saturation < 90%.

II.2.3.3. Observance et caractéristiques de la ventilation

Ont été recueillies les données suivantes :

- Indication à la ventilation
- Type de ventilation (PPC, VAA ou VNI)
- Utilisation d'un autre type de ventilation par le passé
- Refus d'emblée de la ventilation ou non
- Observance (en heures par jour). Les 6 premiers mois de ventilation ont été exclus pour s'affranchir de la période d'adaptation. Nous avons ensuite considéré observants les patients ayant une observance moyenne supérieure à 4h.
- IAH résiduel sous ventilation
- Le type d'interface (masque naso-buccal, nasal ou narinaire)
- Les conditions de mise en place de la ventilation (en hospitalisation ou à domicile)

II.2.3.4. Examens cardiaques et pneumologiques

Dans le cadre du suivi de leur pathologie, les patients bénéficient d'un suivi cardiologique et pneumologique. Nous avons pu recueillir les données suivantes :

- Fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG).
- Présence ou non d'un trouble du rythme cardiaque (arythmie par fibrillation auriculaire, flutter atriale, dysfonction sinusale ou bloc auriculo-ventriculaire).
- Capacité vitale lente et forcée (CVL et CVF).
- Rapport de Tiffeneau (rapport du volume expiratoire maximal par seconde sur la CVF).
- Pressions inspiratoire et expiratoire maximales (PI_{max} et PE_{max}).
- Pression partielle en gaz carbonique (pCO₂) et pression partielle en oxygène (pO₂) exprimées en millimètre de mercure (mmHg).
- Bicarbonates (HCO₃⁻) exprimés en mmol/L.

II.2.3.5. Bilan neuropsychologique

Dans le cadre de leur suivi, les patients bénéficient régulièrement d'un bilan neuropsychologique. Les résultats des tests suivants ont été recueillis :

- Le rappel libre / rappel indicé à 16 items (RL/RI16) permettant d'explorer la composante mnésique (notamment la mémoire épisodique auditivo-verbale).
- Empans de chiffres afin d'évaluer la mémoire à court terme et la mémoire de travail.
- Sous-test Code de la Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-IV) permettant d'explorer la vitesse de traitement de l'information, les capacités attentionnelles ainsi que les capacités d'initiation.
- Le type de construction de la figure de Rey permettant l'analyse des capacités visuo-constructives et exécutives.
- Partie B du Trail Making Test explorant les capacités visuo-spatiales et les fonctions exécutives dont la flexibilité mentale.
- L'étude des praxies par l'évaluation de la réalisation de 10 mimes d'actions.

II.2.4. Groupes constituant l'étude

Afin de répondre aux objectifs de l'étude, nous avons dans un premier temps réalisé deux groupes : les patients considérés observants à la ventilation (groupe « observant ») et ceux l'utilisant moins de 4 heures par nuit, l'ayant arrêté ou refusé (groupe « non observant »).

Dans un second temps, nous avons séparé les patients ayant une atteinte respiratoire prédominante des autres patients afin de les comparer. Pour cela, les sujets traités par VAA et PPC ont été considérés comme présentant un trouble du sommeil sans atteinte respiratoire significative (groupe « VAA+PPC »). A l'opposé, les patients traités par VNI ont été considérés comme des patients ayant une atteinte respiratoire prédominante (groupe « VNI »).

II.2.5. Analyses et outils statistiques

Des statistiques descriptives ont été utilisées pour comparer les caractéristiques des patients selon le type de ventilation ainsi que l'observance définie précédemment. Les variables qualitatives ont été comparées avec un test exact de Fisher et les variables quantitatives avec un test de Wilcoxon-Mann-Whitney. Nous avons également mis en place un modèle de régression linéaire de la CVF (%) en fonction du nombre de triplets CTG.

Le seuil de signification était fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel RStudio (version 1.4.1103, RStudio, PBC).

II.3. RESULTATS

II.3.1. Population

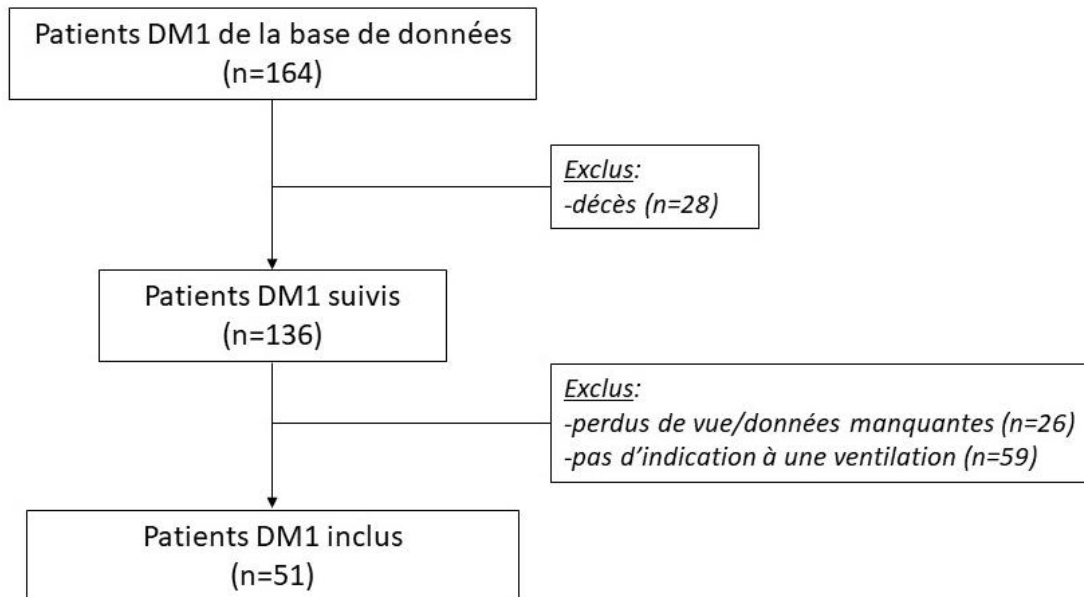


Figure 2 : diagramme de flux

Parmi les 164 patients présents dans la base de données du CHU de Limoges, 51 ont été inclus (*figure 2*). Les caractéristiques de la population de l'étude sont résumées dans le **Tableau 2**. A l'inclusion, la durée de suivi médiane des patients de notre cohorte était de 71 [59-95] mois. Près de la moitié d'entre eux (49%) ont une VNI.

Tableau 2 : caractéristiques de la population

| | | Patients inclus n=51 |
|--|-------|---------------------------------|
| Sexe, n (%) | Femme | 22 (43) |
| | Homme | 29 (57) |
| Age au diagnostic (années) | | 35 [31,5-43] |
| Age à l'initiation de la ventilation (années) | | 48 [41-54] |
| IMC (kg/m²) | | 28 [22,2-30,5] |
| Type de ventilation, n (%) | PPC | 14 (27,5) |
| | VNI | 25 (49) |
| | VAA | 12 (23,5) |
| Durée de suivi (mois) | | 71 [59-95] |

Les valeurs quantitatives sont exprimées en médiane [écart interquartile]. *IMC* : indice de masse corporel, *PPC* : pression positive continue, *VNI* : ventilation non invasive, *VAA* : ventilation auto-asservie

II.3.2. Critère de jugement principal

Vingt-huit sujets sont considérés observants (utilisation moyenne de la ventilation supérieure à 4 heures par jour au cours du suivi), soit 55 % de notre population (*figure 3*).

Six patients (11,8 %) ont refusé la ventilation dès la première consultation. Parmi ceux l'ayant utilisée, 8 (15,7 %) l'ont définitivement arrêtée en moyenne après $18,8 \pm 16$ mois de prescription.

Trente-sept (72,5 %) patients utilisent encore la ventilation à la date d'inclusion. L'observance moyenne est de $5,4 \pm 2,3$ heures par jours. On observe chez ces patients une variabilité moyenne de l'observance au cours du suivi de $2,2 \pm 2,1$ heures.

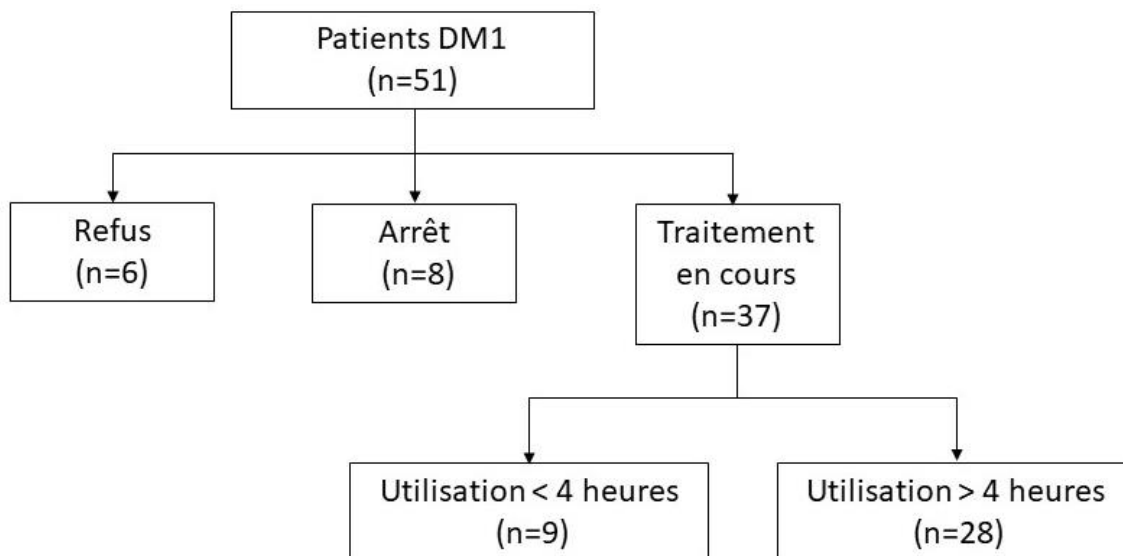


Figure 3 : répartition des patients en fonction de leur observance à la ventilation nocturne

II.3.3. Caractéristiques des patients observants et non observants

Nous avons comparé les caractéristiques à l'initiation de la ventilation des patients observants et non observants. Les données sociodémographiques, génétiques et cliniques sont résumées dans le **Tableau 3**. On ne retrouve aucune différence significative entre les 2 groupes sur ces caractéristiques.

Tableau 3 : comparaison des données sociodémographiques, génétiques et cliniques des patients observants et non observants à l'initiation de la ventilation. Les variables quantitatives sont exprimées en médiane [écart interquartile].

| | | Non observants (n=23) | Observants (n=28) | Valeur p |
|---|---------|----------------------------------|------------------------------|-----------------|
| Sexe, n (%) | Femme | 11 (47,8) | 11 (39,3) | 0,581 |
| | Homme | 12 (52,2) | 17 (60,7) | |
| Age à l'initiation de la ventilation, (années) | | 47 [38,5-53,5] | 46 [40,75-54] | 0,891 |
| IMC (kg/m²) | | 25 [20-29] | 28 [22,5-30] | 0,228 |
| Nombre de répétitions CTG | | 603 [242-1040] | 785 [370-1040] | 0,643 |
| Niveau socioculturel, n (%) | NSC 1 | 12 (52,2) | 10 (35,7) | 0,3 |
| | NSC 2 | 4 (17,4) | 10 (35,7) | |
| | NSC 3 | 3 (13) | 6 (21,4) | |
| Patient vivant seul, n (%) | | 5 (21,7) | 8 (28,6) | 1 |
| Symptômes | | | | |
| Epworth (score) | | 8 [5-11] | 9 [6,75-11] | 0,522 |
| Nycturie, n (%) | | 5 (21,7) | 6 (21,4) | 1 |
| Céphalées matinales, n (%) | | 2 (10,53) | 5 (21,7) | 0,424 |
| Réveils nocturnes, n (%) | | 8 (34,8) | 6 (21,4) | 0,322 |
| Ronflements, n (%) | | 12 (52,2) | 12 (42,9) | 0,493 |
| Plainte cognitive, n (%) | | 6 (26,1) | 3 (10,7) | 0,259 |
| Appréciation du sommeil, n (%) | Mauvais | 3 (13) | 0 (0) | 0,241 |
| | Moyen | 8 (34,8) | 8 (28,6) | |
| | Bon | 8 (34,8) | 11 (39,3) | |

IMC : Indice de masse corporel, CTG : Cytosine, Thymine et Guanine, NSC : Niveau socio-culturel

Les données polysomnographiques et celles relatives à la ventilation sont résumées dans le **Tableau 4**. Seul l'IAH apparait significativement plus faible dans le groupe de patients observants comparativement aux sujets non observants (29,8/h vs 37,9/h, p=0,02).

Tableau 4 : comparaison des données polysomnographiques et celles relatives à la ventilation nocturne des patients observants et non observants. Les variables quantitatives sont exprimées en médiane [écart interquartile].

| | | Non observants (n=23) | Observants (n=28) | Valeur p |
|--|-------------|--------------------------|----------------------|-------------|
| Polysomnographie | | | | |
| IAH (nombre/h) | | 37,9 [30,9-55,3] | 29,8 [21,4-35] | 0,02 |
| Index d'apnée (nombre/h) | | 15,8 [9,1-34,4] | 13,1 [5,6-20,4] | 0,216 |
| Index de micro-éveil (nombre/h) | | 26 [22,4-30] | 22 [14,5-36,9] | 0,433 |
| Evènements respiratoires prédominants, n (%) | Obstructifs | 11 (64,7) | 14 (63,6) | 1 |
| | Centraux | 6 (35,3) | 8 (36,4) | |
| Temps de saturation < 90 % (%) | | 9,5 [3,6-31,8] | 27,7 [4-51] | 0,257 |
| Ventilation | | | | |
| Type de ventilation, n (%) | PPC | 7 (30,4) | 7 (25) | 0,898 |
| | VNI | 10 (43,5) | 14 (50) | |
| | VAA | 6 (26,1) | 6 (21,4) | |
| Utilisation d'une autre ventilation par le passé, n (%) | | 4 (17,4) | 8 (28,6) | 0,509 |
| Interface, n (%) | Faciale | 8 (34,8) | 17 (60,7) | 1 |
| | Nasale | 3 (13) | 9 (32,1) | |
| Initiation en hospitalisation, n (%) | | 11 (47,8) | 19 (67,9) | 0,723 |

IAH : index d'apnées-hypopnées, PPC : pression positive continue, VNI : ventilation non invasive, VAA : ventilation auto-asservie

Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant les résultats des explorations cardiaques et respiratoires à l'initiation de la ventilation entre ces 2 groupes (**Tableau 5**).

Tableau 5 : comparaison des résultats des explorations cardiaques et respiratoires à l'initiation de la ventilation des patients observants et non observants. Les variables quantitatives sont exprimées en médiane [écart interquartile].

| | Non observants (n=23) | Observants (n=28) | Valeur p |
|---|----------------------------------|------------------------------|-----------------|
| FEVG (%) | 68 [61-73] | 67 [59-72] | 0,73 |
| Troubles du rythme, n (%) | 7 (31,8) | 8 (29,6) | 1 |
| CVL (%) | 78 [51,75-87,75] | 71 [47-89] | 0,775 |
| CVF (%) | 75 [49-88] | 74 [49-92] | 0,878 |
| Rapport de Tiffeneau (%) | 86,5 [82,5-90] | 83 [80-87] | 0,166 |
| PI_{max} (%) | 48 [38-69,5] | 55,5 [39-76] | 0,615 |
| PE_{max} (%) | 48 [34,5-71,5] | 45 [37-52] | 0,872 |
| pCO₂ (mmHg) | 42,6 [40,3-46,1] | 44,5 [40,5-48,3] | 0,374 |
| pO₂ (mmHg) | 72,8 [60,5-89] | 78 [69,9-90,3] | 0,386 |
| HCO₃⁻ (mmol/l) | 25,2 [23,9-26,9] | 25,9 [24,5-27,9] | 0,247 |

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; CVL : capacité vitale lente ; CVF : capacité vitale forcée ; PI_{max} : pression inspiratoire maximale ; PE_{max} : pression expiratoire maximale ; pCO₂ : pression partielle en gaz carbonique ; pO₂ : pression partielle en oxygène ; HCO₃⁻ : bicarbonates

La comparaison des données correspondant aux bilans neuropsychologiques entre ces 2 groupes sont résumées dans le **Tableau 6**. On retrouve un score au sous-test code de la WAIS-IV plus faible chez les patients non observant (5 vs 6), avec cependant une simple tendance à la significativité (p=0,09). On ne retrouve pas de différence significative avec les autres tests.

Tableau 6 : comparaison des données du bilan neuropsychologique à l'initiation de la ventilation des patients observants et non observants. Les variables quantitatives sont exprimées en médiane [écart interquartile].

| | | Non observants (n=23) | Observants (n=28) | Valeur p |
|-----------------------------------|--|----------------------------------|------------------------------|-----------------|
| | RL/RI16, n (%)* | 2 (12,5) | 8 (34,8) | 0,152 |
| | Empans de chiffres, n (%)* | 11 (47,8) | 16 (57,1) | 1 |
| | Sous-test code de la WAIS-IV (score) | 5 [3-5] | 6 [4,5-9] | 0,09 |
| Figure de Rey, n (%)** | I | 5 (21,7) | 8 (28,6) | 0,774 |
| | II | 0 (0) | 1 (3,6) | |
| | III | 1 (4,3) | 1 (3,6) | |
| | IV | 10 (43,5) | 8 (28,6) | |
| | V | 1 (4,3) | 3 (10,7) | |
| | Partie B du Trail Making Test, n (%)* | 7 (30,4) | 11 (39,3) | 1 |
| | Praxies (score) | 10 [9-10] | 10 [9-10] | 1 |

*Nombre de tests pathologiques dans le groupe

**Correspondant au type de construction lors de la reproduction de la figure de Rey, classés de I à V.

RL/RI16 : test du rappel libre/rappel indicé à 16 items ; WAIS : Wechsler Adult Intelligence Scale

II.3.4. Evaluation du profil respiratoire de la population globale

Les CVF et CVL médianes de notre population sont respectivement 74 [48-89] % et 77 [48-89] %. Concernant les gaz du sang, les pCO₂ et pO₂ médianes sont de 43,6 [40,4-48] mmHg et 69,8 [76,6-90,8] mmHg.

Notre modèle de régression linéaire simple nous a permis de mettre en évidence une corrélation inverse de la CVF à l'inclusion en fonction du nombre de répétitions du triplet CTG (CVF (%) = 96.9 - 0.035 x CTG ; R² = 0.361 ; p = < 0,001) (figure 4). En revanche, nous n'avons pas observé de corrélation entre la dégradation de la CVF au cours du suivi en fonction du nombre de répétitions du triplet CTG.

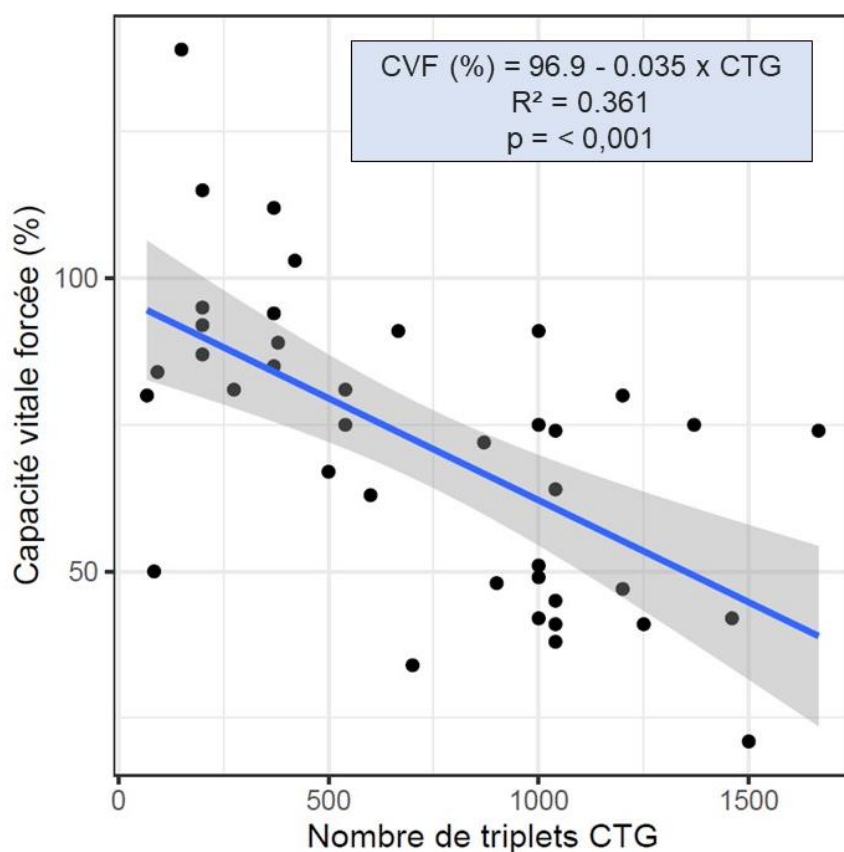


Figure 4 : modèle de régression linéaire de la capacité vitale forcée (exprimée en pourcentage de la valeur prédite) en fonction du nombre de répétition du triplet CTG.

II.3.5. Comparaison des groupes VNI et VAA+PPC

Nous avons comparé ces 2 groupes à l'initiation de la ventilation. Les données sociodémographiques, génétiques et cliniques sont résumés dans le **Tableau 7**. On retrouve dans notre cohorte, un nombre de répétition CTG médian significativement supérieur dans le groupe VNI comparativement au groupe VAA+PPC (500 vs 1000 ; $p=0,027$).

Tableau 7 : comparaison des données sociodémographiques, génétiques et cliniques des patients des groupes VNI et VAA+PPC. Les variables quantitatives sont exprimées en médiane [écart interquartile].

| | | VAA+PPC (n=26) | VNI (n=25) | Valeur p |
|---|-------|---------------------------|-----------------------|-----------------|
| Sexe, n (%) | Femme | 10 (38,5) | 12 (48) | 0,577 |
| | Homme | 16 (61,5) | 13 (52) | |
| Age à l'initiation de la ventilation, (années) | | 46 [41-55,5] | 46,5 [37,75-51] | 0,586 |
| IMC (kg/m²) | | 25 [22-30] | 28 [21,25-29] | 0,812 |
| Nombre de répétitions CTG | | 500 [200-1000] | 1000 [540-1040] | 0,027 |
| Niveau socioculturel, n (%) | NSC 1 | 8 (30,8) | 14 (56) | 0,279 |
| | NSC 2 | 9 (34,6) | 5 (20) | |
| | NSC 3 | 5 (19,2) | 4 (16) | |
| Symptômes | | | | |
| Epworth (score) | | 9 [6-11] | 9 [5,75-10,25] | 0,638 |
| Plainte cognitive, n (%) | | 6 (23,1) | 3 (12) | 0,698 |

IMC : Indice de masse corporel, CTG : Cytosine, Thymine et Guanine, NSC : Niveau socio-culturel

Les données polysomnographiques et celles relatives à la ventilation entre les groupes VNI et VAA+PPC sont résumées dans le **Tableau 8**. On retrouve à la polysomnographie un temps de saturation < 90% durant le sommeil significativement supérieur chez les patients traités par VNI (5,6% vs 47,6 ; p=0,005). Concernant les ventilations, les VNI semblent être mises en place en hospitalisation plus souvent que les autres ventilations (p<0,001) chez des patients qui ont plus régulièrement utilisé un autre type de ventilation par le passé (40% vs 7,7% ; p=0,009).

Tableau 8 : comparaison des données polysomnographiques et relatives à la ventilation des patients des groupes VNI et VAA+PPC. Les variables quantitatives sont exprimées en médiane [écart interquartile].

| | VAA+PPC (n=26) | VNI (n=25) | Valeur p |
|--|-------------------|------------------|------------------|
| Polysomnographie | | | |
| IAH (nombre/h) | 34,6 [29,3-29,1] | 30,7 [20,4-52] | 0,546 |
| Index d'apnée (nombre/h) | 14,2 [9,6-19,8] | 12,7 [4,5-37,6] | 0,689 |
| Index de micro-éveil (nombre/h) | 23,7 [17,1-29,9] | 27,5 [17,9-37,8] | 0,391 |
| Temps de saturation < 90 % (%) | 5,6 [2,7-19,8] | 47,6 [27-55] | 0,005 |
| Ventilation | | | |
| Observant, n (%) | 13 (50) | 15 (60) | 0,577 |
| Observance (heure/nuit) | 5,3 [4-6,8] | 6,1 [4-7,2] | 0,64 |
| Arrêt ou refus de la ventilation, n (%) | 9 (34,6) | 5 (20) | 0,349 |
| Utilisation d'une autre ventilation par le passé, n (%) | 2 (7,7) | 10 (40) | 0,009 |
| Interface, n (%) | Faciale | 8 (30,8) | 0,032 |
| | Nasale | 9 (34,6) | |
| Initiation en hospitalisation, n (%) | 10 (38,5) | 20 (80) | <0,001 |

IAH : index d'apnées-hypopnées, PPC : pression positive continue, VNI : ventilation non invasive, VAA : ventilation auto-asservie

Le **Tableau 9** résume les résultats des explorations cardiaques et respiratoires à l'initiation de la ventilation entre ces 2 groupes. Les sujets du groupe VNI ont initialement une pO₂ plus basse et des HCO₃⁻ supérieurs comparativement au groupe VAA + PPC (70,2 mmHg et 26,6 mmol/l vs 90 mmHg et 24,9 mmol/l ; p=0,013 et p=0,026). Les capacités vitales lente et forcée (CVL et CVF) apparaissent significativement plus basses dans le groupe VNI (respectivement 59,5% vs 84% et 60,5% vs 83,5% ; p=0,003 et p=0,006).

Tableau 9 : comparaison des résultats des explorations cardiaques et respiratoires des patients des groupes VNI et VAA+PPC. Les variables quantitatives sont exprimées en médiane [écart interquartile].

| | VAA+PPC (n=26) | VNI (n=25) | Valeur p |
|---|---------------------------|-----------------------|-----------------|
| FEVG (%) | 69 [61-73] | 67 [61-72] | 0,823 |
| Troubles du rythme, n (%) | 9 (34,6) | 6 (24) | 0,541 |
| CVL (%) | 84 [75-94] | 59,5 [40,75-81] | 0,003 |
| CVF (%) | 83,5 [74-91,25] | 60,5 [41,75-80,25] | 0,006 |
| PI_{max} (%) | 61,5 [46,75-78,75] | 44 [32,75-64,5] | 0,065 |
| PE_{max} (%) | 50 [40,5-55,5] | 43 [33-54]] | 0,241 |
| pCO₂ (mmHg) | 43,3 [39,1-45] | 44,5 [41,4-49,5] | 0,134 |
| pO₂ (mmHg) | 90 [75,1-95,8] | 70,2 [62,4-78,1] | 0,013 |
| HCO₃⁻ (mmol/l) | 24,9 [23,8-25,5] | 26,6 [25-28,2] | 0,026 |

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; CVL : capacité vitale lente ; CVF : capacité vitale forcée ; PI_{max} : pression inspiratoire maximale ; PE_{max} : pression expiratoire maximale ; pCO₂ : pression partielle en gaz carbonique ; pO₂ : pression partielle en oxygène ; HCO₃⁻ : bicarbonates

La comparaison des données correspondant aux bilans neuropsychologiques entre ces 2 groupes est résumée dans le **Tableau 10**. On retrouve là aussi une tendance à la significativité entre les scores du sous-test code de la WAIS-IV de ces 2 groupes, score qui apparaît plus faible dans le groupe VNI (4,5 vs 6 ; p=0,062). On observe cette même tendance avec les patients présentant un plus grand nombre de répétitions du triplet CTG. Ceux ayant plus de 500 répétitions ont un score plus faible (5 vs 6,5 ; p=0,066).

Tableau 10 : comparaison des données du bilan neuropsychologique à l'initiation de la ventilation des patients des groupes VNI et VAA+PPC. Les variables quantitatives sont exprimées en médiane [écart interquartile].

| | ASV+PPC (n=26) | VNI (n=25) | Valeur p |
|--|---------------------------|-----------------------|-----------------|
| RL/RI16, n (%)* | 4 (15,4) | 6 (24) | 0,498 |
| Empans de chiffres, n (%)* | 12 (46,2) | 15 (60) | 0,186 |
| Sous-test code de la WAIS-IV (score) | 6 [4-8,5] | 4,5 [1,75-5] | 0,062 |
| Figure de Rey, n (%)** | I | 6 (23,1) | 0,099 |
| | II | 1 (3,8) | |
| | III | 0 (0) | |
| | IV | 13 (50) | |
| | V | 1 (3,8) | |
| Partie B du Trail Making Test, n (%)* | 9 (34,6) | 9 (36) | 0,315 |
| Praxies (score) | 10 [10-10] | 9,5 [8,25-10] | 0,074 |

*Nombre de tests pathologiques dans le groupe

**Correspondant au type de construction lors de la reproduction de la figure de Rey, classés de I à V.

RL/RI16 : test du rappel libre/rappel indicé à 16 items ; WAIS : Wechsler Adult Intelligence Scale

II.4. DISCUSSION

Les patients souffrant d'une DM1 ont une atteinte respiratoire complexe faite de syndrome restrictif comme dans de nombreuses maladies neuromusculaires et d'apnées du sommeil. Ils souffrent en outre pour beaucoup d'une hypersomnie diurne amenant parfois à la prescription hors AMM de stimulants de l'éveil. La prescription d'une ventilation nocturne est fréquente chez ces patients, mais leur adhérence au traitement est assez souvent insuffisante, pour des raisons probablement multiples parmi lesquelles la présence de troubles cognitifs.

L'inobservance à la ventilation à domicile chez les sujets atteints de DM1 est donc un enjeu majeur qui semble néanmoins peu étudié (41). A notre connaissance, il s'agit de la première étude s'intéressant à cette observance quel que soit le type de ventilation utilisée (PPC, VAA ou VNI) dans cette population.

Avec près d'un sujet sur deux considérés comme non observant, notre travail confirme les difficultés d'adhésions à ce type de traitement dans cette population. Ce résultat semble correspondre aux données retrouvées dans la littérature (13,36,59–62). On observe également une importante variabilité de l'observance chez un même patient au cours de son suivi soulignant les difficultés à maintenir l'adhésion thérapeutique au long cours.

Une des forces de cette étude est d'avoir inclus les patients ayant directement refusés la ventilation (12% de notre cohorte). En effet, il s'agit de patients ayant une indication théorique à la mise en place d'une ventilation nocturne. Ces patients doivent donc être eux aussi considérés non observants. Ceci contribue à expliquer le niveau d'observance retrouvée dans notre cohorte.

Notre étude n'a pas mis en évidence à l'initiation de la ventilation, de facteur prédictif d'un défaut d'observance. Seul l'IAH apparaît significativement plus bas chez les patients observants au long cours (29,8/h vs 37,9/h, $p=0,02$). Cependant, cette différence semble peu pertinente à elle seule. En effet, on ne retrouve pas de différence significative sur les autres paramètres qui sont couramment associés à un IAH élevé tels que l'hypoxémie nocturne ou la fragmentation du sommeil. De même, on ne retrouve pas de différence sur le plan clinique : le score d'Epworth et les autres paramètres cliniques relevés restent comparables entre les deux groupes. Ceci semble traduire le fait que l'importance du retentissement clinique initial du SAS ou du trouble respiratoire influe peu sur l'utilisation de la ventilation dans notre population. On note également une absence de corrélation entre l'observance et le type d'interface utilisé. Il s'agirait préférentiellement des réglages de la ventilation et de la présence ou non de fuites autour du masque (dépendantes de l'anatomie faciale des patients) qui auraient une influence au cours du suivi (59). Ces paramètres et les effets indésirables des ventilations (ballonnements abdominaux, lésions cutanées secondaires aux masques), qui peuvent eux aussi influencer l'observance au cours du suivi, n'ont pu être évalués de par le manque de données disponibles.

Contrairement au travail de Boussaïd and al. (59), dans notre cohorte, l'IMC n'apparaît pas associé à un risque augmenté de cessation de la ventilation au long cours. Dans cette même étude, il a également été retrouvé que la mise en place d'une ventilation dans le cadre d'une affection aigüe chez ces patients pouvait conduire à une moins bonne observance par la suite. Dans notre cohorte, seul un patient a bénéficié de l'instauration d'une VNI en urgence, ne nous permettant ainsi pas d'évaluer ce paramètre vis à vis de l'observance.

En revanche, bien que les différences observées n'atteignent pas les seuils de significativité, certaines données concernant l'évaluation cognitive et neuropsychologique des patients semblent influencer sur le profil d'observance thérapeutique. En effet, les sujets présentant une moins bonne observance semblent présenter un score au sous-test code de la WAIS-IV plus faible. Ceci peut traduire la présence d'un trouble de l'initiation, d'une diminution de la vitesse de traitement de l'information et d'un trouble attentionnel. L'association de ces troubles, déjà décrite dans le cadre de la maladie et de son évolution (46), pourrait expliquer en partie les difficultés d'observance de certains patients. En effet, certains troubles attentionnels associés aux troubles de l'initiation peuvent être à l'origine de difficultés dans la gestion de tâches quotidiennes : les patients présenteraient ainsi des difficultés à réaliser une tâche et à en initier une seconde (tel que le démarrage de leur ventilation).

Dans notre étude, ces composantes neuropsychologiques n'ont malheureusement pas été explorées spécifiquement. Il serait intéressant de réaliser des tests neuropsychologiques plus spécifiques chez ces patients, ciblant l'initiation et explorant les différentes composantes attentionnelles telles que la double tâche ou l'attention sélective via la TAP (Test of Attentional Performance). Ceci permettrait de préciser les composantes exactes déficitaires qui pourraient être associées à ces défauts d'observances. Il serait également intéressant d'évaluer les troubles de personnalité et les troubles du comportement des patients. En effet, des patterns anxieux, apathiques ou des troubles de la personnalité spécifiques ont déjà été identifiés, ce qui pourrait également influencer sur l'adhérence aux traitements (43).

Une autre des limites de ce résultat reste le manque de données concernant les bilans neuropsychologiques. En effet, tous les patients n'ont pas bénéficié initialement d'un bilan systématique standardisé (seule la moitié des patients a passé le sous-test code de la WAIS-IV). Il serait important d'intégrer un tel bilan au début de la prise en charge de ces patients, explorant les fonctions exécutives, mnésiques et visuospatiale ainsi que la sphère attentionnelle et les troubles de l'initiation. Ceci pourrait permettre de mieux dépister ces patients susceptibles d'avoir des difficultés d'adhésion aux traitements. Il serait alors possible de leur proposer une aide plus spécifique à la mise en place de la ventilation ainsi qu'un suivi régulier plus rapproché afin de maintenir l'adhésion au long cours. Il a été retrouvé en population générale un intérêt majeur de ce type d'approche sur l'observance aux ventilations nocturnes. En effet, des suivis plus rapprochés, en présentiel ou téléphoniques et des ateliers d'éducation thérapeutique semblent avoir un impact important (63). Dès lors, il serait également important d'impliquer les prestataires, avec la réalisation d'un suivi au domicile plus régulier et là aussi plus rapproché, pouvant permettre de favoriser l'éducation des patients.

L'inobservance n'est pas sans conséquence dans cette population. En effet, on relève une espérance de vie diminuée qui semble conditionnée par les comorbidités cardiaques et respiratoires pouvant engager le pronostic vital (9,10). De telles comorbidités sont favorisées par le SAS et l'insuffisance respiratoire (31), dont le traitement repose sur ces ventilations nocturnes (PPC, VAA ou VNI). Améliorer l'observance pourrait ainsi permettre d'améliorer la survie des patients atteints de DM1 (36).

Notre objectif secondaire était d'étudier le profil respiratoire de cette cohorte. Nous avons retrouvé une forte prévalence du syndrome restrictif, présent dans plus de la moitié de

notre population. Cela est superposable aux données retrouvées dans la littérature (13). Plus controversé, le lien entre ce syndrome restrictif et le nombre de répétition du triplet CTG est à ce jour non démontré (5). Notre travail permet cependant d'ajouter un argument en faveur de ce lien. Nous retrouvons dans notre population une corrélation entre la CVF et le nombre de répétition de triplets ($CVF (\%) = 96.9 - 0.035 \times CTG$; $R^2 = 0.361$; $p = < 0,001$) permettant d'appuyer l'hypothèse d'une atteinte respiratoire proportionnelle à l'importance de l'atteinte génétique. Ces données confirment l'importance d'un suivi pneumologique régulier, pouvant être plus rapproché chez les sujets présentant un grand nombre de répétition CTG afin de mieux dépister ces atteintes respiratoires. Il serait intéressant de mener une étude avec un suivi plus prolongé de sujets atteints de DM1 afin de déterminer si le nombre de répétitions de triplets CTG est également corrélé à l'importance et à la vitesse de la dégradation de la fonction respiratoire au long terme, ces éléments n'ayant pu être démontré dans notre cohorte. Ceci permettrait de prédire l'évolution respiratoire des patients en fonction de leur statut génétique dès le diagnostic.

La poursuite du suivi et des surveillances paracliniques dans le temps est également importante. En effet, 40% des sujets traités par VNI avait déjà eu une ventilation nocturne par le passé (PPC ou VAA). Ceci témoigne de l'évolution de la fonction respiratoire au fil du temps, même chez les sujets traités par PPC ou VAA. Cependant, ce suivi au long cours peut s'avérer difficile et irrégulier dans cette population (rendez-vous de consultation manqués, difficultés à réaliser certains examens comme les explorations fonctionnelles respiratoires). L'oxymétrie nocturne pourrait alors être une alternative au dépistage des patients pouvant relever d'une VNI. En effet, dans notre cohorte, les sujets traités par VNI présentaient initialement un temps médian de saturation nocturne $< 90\%$ nettement supérieure aux autres patients ($47,6\%$ vs $5,6\%$, $p=0,005$). Cette donnée est confirmée par les gaz du sang, la pO_2 initiale apparaissant inférieure chez les sujets présentant une atteinte respiratoire prédominante (groupe VNI : $70,2\text{mmHg}$ vs groupe VAA+PPC : 90mmHg , $p=0,013$). L'oxymétrie nocturne aurait alors toute sa place, cet examen pouvant être réalisé au domicile du patient par certains prestataires.

Il serait également important d'intégrer, lors de la réalisation des polysomnographies diagnostiques, une capnographie. En effet, son intérêt a déjà été démontré dans le dépistage des hypoventilations alvéolaires nocturnes dans cette population. Ce dépistage est parfois réalisé via des gaz du sang au réveil, ce qui peut s'avérer très peu sensible (41). La capnographie permet donc d'améliorer le diagnostic et de retenir l'indication à la mise en place d'une VNI. Cet examen présente un autre intérêt : tout comme l'oxymétrie nocturne, il peut être réalisé par certains prestataires au domicile du patient, permettant d'améliorer le suivi et de favoriser l'adhésion du patient à sa prise en charge.

On retrouve également dans notre cohorte un bilan neuropsychologique globalement moins bon chez les patients du groupe VNI. Malgré l'absence de significativité, on observe une tendance en défaveur de ce groupe notamment au sous-test code de la WAIS-IV. Cette tendance se confirme lorsque l'on s'intéresse à l'importance de l'atteinte génétique : les patients avec un plus grand nombre de répétitions de triplet CTG ont de moins bons résultats. Ces données nous permettent, associées aux résultats décrits précédemment, de faire l'hypothèse que les patients avec une atteinte génétique plus importante pourraient présenter une atteinte respiratoire plus sévère et des atteintes cognitives plus importantes. Ceci reste cependant controversé. Même si certains auteurs retrouvent des résultats similaires en opposant les formes congénitales et les formes adultes, ceux-ci ne semblent pas se confirmer au sein des formes à début plus tardif (adult-onset). Une des explications

avancées serait la présence d'un mosaïcisme au sein des tissus (certaines cellules possédant plus de répétitions de triplets que d'autres). Ce mosaïcisme serait présent également au niveau cérébral, expliquant la diversité clinique que l'on peut retrouver entre les individus selon les structures qui apparaissent les plus touchées (64).

Finalement, cette étude rétrospective pourrait constituer un travail préliminaire ouvrant sur une nouvelle étude prospective et multicentrique, intégrant un bilan neuropsychologique systématique, standardisé et orienté sur les principaux déficits présentés par les patients atteints de cette maladie. Ceci permettrait de confirmer notre hypothèse concernant les troubles d'initiation et les déficits attentionnels comme pouvant être une des origines du défaut d'observance aux ventilations nocturnes chez ces patients. Menée à plus long terme, cette étude pourrait également permettre d'évaluer l'évolution de la fonction respiratoire au fil du temps des patients en fonction de l'importance de l'atteinte génétique.

II.5. CONCLUSION

Notre étude confirme les difficultés d'observance aux ventilations nocturnes que l'on retrouve chez les patients atteints de dystrophie myotonique de type 1. Assurer une bonne adhérence est un enjeu majeur dans cette population. Il est probable que les défauts d'observance soient d'origines multifactorielles, imputables directement au traitement (effets indésirables) ou favorisés par certaines caractéristiques des patients. Parmi ces caractéristiques, les sujets ayant un plus grand déficit attentionnel et un défaut d'initiation pourraient être davantage susceptibles d'avoir des difficultés à utiliser ces ventilations. Cependant, ces hypothèses nécessitent la réalisation d'autres études, prospectives et multicentriques, afin d'être confirmées. Ceci permettrait de cibler les patients pouvant présenter des difficultés d'adhésion au traitement afin de leur proposer un suivi personnalisé, rapproché et plus spécifique et ainsi d'améliorer leur prise en charge. Il serait tout aussi intéressant d'évaluer l'impact sur l'observance d'une telle prise en charge chez ces patients via la réalisation d'études randomisées.

Notre travail souligne également l'importance de suivre ces patients dans le temps. La fonction respiratoire évolue avec la progression de la maladie et il n'est pas rare de procéder à des changements de ventilation au cours du suivi. L'utilisation d'examens de dépistages simples et réalisables au domicile du patient tels que l'oxymétrie nocturne ou la capnographie pourraient constituer une alternative pouvant permettre de dépister ces patients plus rapidement tout en favorisant l'adhésion au traitement et à la prise en charge.

Références bibliographiques

1. Theadom A, Rodrigues M, Roxburgh R, Balalla S, Higgins C, Bhattacharjee R, et al. Prevalence of muscular dystrophies: a systematic literature review. *Neuroepidemiology*. 2014;43(3-4):259-68.
2. Nguyen C-TE, Campbell C. Myotonic dystrophy type 1. *CMAJ*. 4 oct 2016;188(14):1033.
3. 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*. juill 2005;117(2-3):177-87.
4. Thornton CA. Myotonic dystrophy. *Neurol Clin*. août 2014;32(3):705-19, viii.
5. 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(3):198-212.
6. 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*. 21 févr 1992;68(4):799-808.
7. Romeo V. Myotonic Dystrophy Type 1 or Steinert's disease. *Adv Exp Med Biol*. 2012;724:239-57.
8. Péniisson-Besnier I. Maladie de Steinert. *EMC Neurologie*. 1999;1-6.
9. 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*. août 1998;121 (Pt 8):1557-63.
10. 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*. 12 mai 1999;52(8):1658-62.
11. McNally EM, Mann DL, Pinto Y, Bhakta D, Tomaselli G, Nazarian S, et al. Clinical Care Recommendations for Cardiologists Treating Adults With Myotonic Dystrophy. *J Am Heart Assoc*. 18 févr 2020;9(4):e014006.
12. Boentert M, Cao M, Mass D, De Mattia E, Falcier E, Goncalves M, et al. Consensus-Based Care Recommendations for Pulmonologists Treating Adults with Myotonic Dystrophy Type 1. *Respiration*. 2020;99(4):360-8.
13. 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*. 15 avr 2019;399:118-24.
14. Sansone VA, Gagnon C, participants of the 207th ENMC Workshop. 207th ENMC Workshop on chronic respiratory insufficiency in myotonic dystrophies: management and implications for research, 27-29 June 2014, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. mai 2015;25(5):432-42.
15. Thil C, Agrinier N, Chenuel B, Poussel M. Longitudinal course of lung function in myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve*. oct 2017;56(4):816-8.

16. Collège des enseignants de pneumologie. Référentiel du Collège des enseignants de pneumologie. 7ème édition. S-éditions; 2021.
17. Rimmer KP, Golar SD, Lee MA, Whitelaw WA. Myotonia of the respiratory muscles in myotonic dystrophy. *Am Rev Respir Dis.* oct 1993;148(4 Pt 1):1018-22.
18. Zifko UA, Hahn AF, Remtulla H, George CF, Wihlidal W, Bolton CF. Central and peripheral respiratory electrophysiological studies in myotonic dystrophy. *Brain.* déc 1996;119 (Pt 6):1911-22.
19. Ashizawa T. Myotonic dystrophy as a brain disorder. *Arch Neurol.* mars 1998;55(3):291-3.
20. Laberge L, Gagnon C, Dauvilliers Y. Daytime sleepiness and myotonic dystrophy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* avr 2013;13(4):340.
21. Dauvilliers YA, Laberge L. Myotonic dystrophy type 1, daytime sleepiness and REM sleep dysregulation. *Sleep Med Rev.* déc 2012;16(6):539-45.
22. Laberge L, Bégin P, Montplaisir J, Mathieu J. Sleep complaints in patients with myotonic dystrophy. *J Sleep Res.* mars 2004;13(1):95-100.
23. Kalkman JS, Schillings ML, van der Werf SP, Padberg GW, Zwarts MJ, van Engelen BGM, et al. Experienced fatigue in facioscapulohumeral dystrophy, myotonic dystrophy, and HMSN-I. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* oct 2005;76(10):1406-9.
24. Laberge L, Gallais B, Auclair J, Dauvilliers Y, Mathieu J, Gagnon C. Predicting daytime sleepiness and fatigue: a 9-year prospective study in myotonic dystrophy type 1. *J Neurol.* févr 2020;267(2):461-8.
25. 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: a quantitative immunohistochemical study and relation to hypersomnia. *Neurology.* févr 1998;50(2):535-8.
26. 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.* juin 2009;80(6):642-6.
27. Yu H, Laberge L, Jaussent I, Bayard S, Scholtz S, Raoul M, et al. Daytime sleepiness and REM sleep characteristics in myotonic dystrophy: a case-control study. *Sleep.* 1 févr 2011;34(2):165-70.
28. 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.* 1 mai 2003;26(3):287-90.
29. Ciafaloni E, Mignot E, Sansone V, Hilbert JE, Lin L, Lin X, et al. The hypocretin neurotransmission system in myotonic dystrophy type 1. *Neurology.* 15 janv 2008;70(3):226-30.
30. 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.

31. Dauvilliers Y. Les troubles du sommeil. 3^{ème} édition. Elsevier Masson; 2019. 456 p.
32. Walters AS, Rye DB. Review of the relationship of restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep to hypertension, heart disease, and stroke. *Sleep*. mai 2009;32(5):589-97.
33. 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*. 31 oct 2018;18(12):102.
34. 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*. sept 2014;18(3):579-89.
35. Fodil R, Lofaso F, Annane D, Falaise L, Lejaille M, Raphaël JC, et al. Upper airway calibre and impedance in patients with Steinert's myotonic dystrophy. *Respir Physiol Neurobiol*. 30 nov 2004;144(1):99-107.
36. Nugent A-M, Smith IE, Shneerson JM. Domiciliary-assisted ventilation in patients with myotonic dystrophy. *Chest*. févr 2002;121(2):459-64.
37. Beebe DW, Groesz L, Wells C, Nichols A, McGee K. The neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: a meta-analysis of norm-referenced and case-controlled data. *Sleep*. 1 mai 2003;26(3):298-307.
38. Fulda S, Schulz H. Cognitive dysfunction in sleep disorders. *Sleep Med Rev*. déc 2001;5(6):423-45.
39. Gallais B, Gagnon C, Mathieu J, Richer L, Jean S, Laberge L. Cognitive Deficits Associated with Sleep Apnea in Myotonic Dystrophy Type 1. *J Neuromuscul Dis*. 2014;1(1):95-8.
40. Aloia MS, Arnedt JT, Davis JD, Riggs RL, Byrd D. Neuropsychological sequelae of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a critical review. *J Int Neuropsychol Soc*. sept 2004;10(5):772-85.
41. 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*. 2019;29(4):302-9.
42. Ono S, Kanda F, Takahashi K, Fukuoka Y, Jinnai K, Kurisaki H, et al. Neuronal loss in the medullary reticular formation in myotonic dystrophy: a clinicopathological study. *Neurology*. janv 1996;46(1):228-31.
43. Meola G, Sansone V. Cerebral involvement in myotonic dystrophies. *Muscle Nerve*. sept 2007;36(3):294-306.
44. Okkersen K, Buskes M, Groenewoud J, Kessels RPC, Knoop H, van Engelen B, et al. The cognitive profile of myotonic dystrophy type 1: A systematic review and meta-analysis. *Cortex*. 2017;95:143-55.
45. Serra L, Cercignani M, Bruschini M, Cipolotti L, Mancini M, Silvestri G, et al. « I Know that You Know that I Know »: Neural Substrates Associated with Social Cognition Deficits in DM1 Patients. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156901.

46. Gallais B, Gagnon C, Mathieu J, Richer L. Cognitive decline over time in adults with myotonic dystrophy type 1: A 9-year longitudinal study. *Neuromuscul Disord.* janv 2017;27(1):61-72.
47. Winblad S, Samuelsson L, Lindberg C, Meola G. Cognition in myotonic dystrophy type 1: a 5-year follow-up study. *Eur J Neurol.* 2016;23(9):1471-6.
48. Okkersen K, Monckton DG, Le N, Tuladhar AM, Raaphorst J, van Engelen BGM. Brain imaging in myotonic dystrophy type 1: A systematic review. *Neurology.* 29 août 2017;89(9):960-9.
49. Schneider-Gold C, Bellenberg B, Prehn C, Krogias C, Schneider R, Klein J, et al. Cortical and Subcortical Grey and White Matter Atrophy in Myotonic Dystrophies Type 1 and 2 Is Associated with Cognitive Impairment, Depression and Daytime Sleepiness. *PLoS One.* 2015;10(6):e0130352.
50. TI G, Tj L, Bh S, J W, J W, Cj C. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *The Cochrane database of systematic reviews [Internet].* 19 juill 2006 [cité 24 nov 2021];(3). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16855960/>
51. Lin H-J, Yeh J-H, Hsieh M-T, Hsu C-Y. Continuous positive airway pressure with good adherence can reduce risk of stroke in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea: An updated systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* déc 2020;54:101354.
52. M P, E L, G K, A B, J D, G A, et al. Long-term survival following initiation of home non-invasive ventilation: a European study. *Thorax [Internet].* nov 2020 [cité 27 nov 2021];75(11). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32895315/>
53. Philippe C, Viau F. Mise en place de la ventilation auto asservie. *Médecine du sommeil.* janv 2011;8(1):39-46.
54. Brill A-K, Rösti R, Hefti JP, Bassetti C, Gugger M, Ott SR. Adaptive servo-ventilation as treatment of persistent central sleep apnea in post-acute ischemic stroke patients. *Sleep Med.* nov 2014;15(11):1309-13.
55. Morgenthaler TI, Kuzniar TJ, Wolfe LF, Willes L, McLain WC, Goldberg R. The complex sleep apnea resolution study: a prospective randomized controlled trial of continuous positive airway pressure versus adaptive servoventilation therapy. *Sleep.* 1 mai 2014;37(5):927-34.
56. Shapiro CM, Chung SA, Wylie PE, Hossain NK, Holle RHO, Rosenberg RP, et al. Home-use servo-ventilation therapy in chronic pain patients with central sleep apnea: initial and 3-month follow-up. *Sleep Breath.* déc 2015;19(4):1285-92.
57. Haute Autorité de Santé. Prise en charge du syndrome des apnées centrales du sommeil et de la respiration de Cheyne-Stokes – Évaluation des technologies de santé. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015.
58. Sharma BK, Bakker JP, McSharry DG, Desai AS, Javaheri S, Malhotra A. Adaptive servoventilation for treatment of sleep-disordered breathing in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* nov 2012;142(5):1211-21.
59. 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.* 2016;26(10):666-74.

60. 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.* 29 2016;3(4):529-37.
61. Vosse BAH, Seijger C, Cobben N, van Engelen B, van Kuijk SMJ, Faber C, et al. Noninvasive Home Mechanical Ventilation in Adult Myotonic Dystrophy Type 1: A Systematic Review. *Respiration.* 2021;100(8):816-25.
62. 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(2):154-63.
63. Bakker JP, Weaver TE, Parthasarathy S, Aloia MS. Adherence to CPAP: What Should We Be Aiming For, and How Can We Get There? *Chest.* juin 2019;155(6):1272-87.
64. Modoni A, Silvestri G, Pomponi MG, Mangiola F, Tonali PA, Marra C. Characterization of the pattern of cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1. *Arch Neurol.* déc 2004;61(12):1943-7.

Annexes

| | |
|--|----|
| Annexe 1. Echelle de somnolence d'Epworth | 61 |
| Annexe 2. Niveaux socio-culturels selon le GREFEX (Groupe de Réflexion pour l'Evaluation des Fonctions Exécutives) | 62 |

Annexe 1. Echelle de somnolence d'Epworth

Nom : Prénom :

Date :

ÉCHELLE DE SOMNOLENCE D'EPWORTH

Consigne de passation :

Afin de pouvoir mesurer chez vous une éventuelle somnolence dans la journée, voici quelques situations relativement usuelles, où nous vous demandons d'évaluer le risque de vous assoupir. Aussi, si vous n'avez pas été récemment dans l'une de ces situations, essayez d'imaginer comment cette situation pourrait vous affecter.

Pour répondre, utilisez l'échelle suivante en entourant le chiffre le plus approprié pour chaque situation :

- 0 = aucune chance de somnoler ou de s'endormir
- 1 = faible chance de s'endormir
- 2 = chance moyenne de s'endormir
- 3 = forte chance de s'endormir

| Situation | Chance de s'endormir | | | |
|--|----------------------|---|---|---|
| Assis en train de lire | 0 | 1 | 2 | 3 |
| En train de regarder la télévision | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Assis, inactif dans un lieu public (cinéma, théâtre, réunion) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Comme passager d'une voiture (ou transport en commun) roulant sans arrêt pendant une heure | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Allongé l'après-midi lorsque les circonstances le permettent | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Étant assis en parlant avec quelqu'un | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Assis au calme après un déjeuner sans alcool | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Dans une voiture immobilisée depuis quelques minutes | 0 | 1 | 2 | 3 |

TOTAL :

Annexe 2. Niveaux socio-culturels selon le GREFEX (Groupe de Réflexion pour l'Evaluation des Fonctions Exécutives)

| | |
|--------------------------------|---|
| Niveau socio-culturel 1 | ≤ 8 ans d'études, avec obtention ou non du CEP |
| Niveau socio-culturel 2 | Entre 9 et 11 ans d'études, niveau BEP, CAP ou BEPC |
| Niveau socio-culturel 3 | > 11 ans d'études, niveau BAC ou supérieur |

CEP : certificat d'étude primaire ; BEP : brevet d'étude professionnelle ; CAP : certificat d'aptitude professionnelle ; BEPC : brevet d'étude du premier cycle ; BAC : baccalauréat

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Etude de l'observance aux ventilations nocturnes et du profil respiratoire d'une cohorte de patients atteints de dystrophie myotonique de type 1

La dystrophie myotonique de type 1 (DM1) est l'une des maladies neuromusculaires de l'adulte les plus fréquentes. Le traitement par ventilation nocturne (VN) est courant dans le cadre de troubles du sommeil ou de complications respiratoires. Chez ces patients, l'observance parfois difficile aux VN a été peu étudiée tout comme l'évolution de la fonction respiratoire.

Nous avons réalisé une étude rétrospective dont l'objectif principal était d'évaluer l'observance aux VN et d'identifier des facteurs prédictifs de celle-ci chez les sujets DM1. L'objectif secondaire était d'évaluer leur fonction respiratoire.

Nous avons inclus 51 patients dont 14 (27%) traités par pression positive continue, 12 (24%) par ventilation auto-asservie et 25 (49%) par ventilation non invasive (VNI). 40% des patients sous VNI avait déjà eu une autre ventilation avant. On retrouve une observance supérieure 4 heures par nuit chez 55% des patients. Aucun facteur prédictif n'a été formellement identifié. Néanmoins, on retrouve une tendance lors du bilan neuropsychologique sur le score du sous-test code de la WAIS-IV (5 vs 6 ; $p=0,09$). Au plan respiratoire, un syndrome restrictif est présent chez plus de 50% des sujets et la capacité vitale forcée semble corrélée au nombre de répétitions CTG ($R^2 = 0.361$; $p = < 0,001$).

Les difficultés d'adhérences aux VN sont réelles dans cette population, pouvant être favorisées par un plus grand déficit attentionnel et des troubles d'initiation. La fonction respiratoire semble évoluer dans le temps et être corrélée à l'atteinte génétique. Cibler précocement les patients à risque permettrait de proposer une prise en charge adaptée afin d'améliorer leur pronostic.

Mots-clés : Dystrophie myotonique, trouble respiratoire du sommeil, trouble ventilatoire restrictif, ventilation, observance

Study of nocturnal ventilation compliance and lung function in a cohort of patients with myotonic dystrophy type 1

Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is one of the most common adult neuromuscular diseases. Treatment by nocturnal ventilation (NV) is common in the context of sleep disorders or respiratory impairment. In this population, the sometimes difficult adherence to this type of equipment is poorly studied as well as the evolution of the lung function.

We carried out a retrospective study. Our principal aim was to assess compliance to NV and to identify factors predicting this compliance in DM1 subjects. Secondary objective was to assess their lung function.

We included 51 patients. Fourteen (27%) were treated with continuous positive airway pressure, 12 (24%) with adaptative servo ventilation and 25 (49%) with non-invasive ventilation (NIV). Among patients treated by NIV, 40% had already had another ventilation before. Compliance was higher than 4 hours/night in 55% of patients. No predictive factor was significantly identified. Nevertheless, the neuropsychological assessment showed a non-significant trend in the WAIS-IV code subtest score (5 vs 6; $p=0.09$). Concerning lung function, more than 50% of the subjects had a ventilatory restriction and the forced vital capacity seemed to be correlated to the number of CTG repetitions ($R^2 = 0.361$; $p = < 0.001$).

Non adherence to the NV is a real issue in this population. This is possibly favored by a greater attentional deficit and initiation disorders. Lung function seems to evolve over time and to be correlated with genetic impairment. Early targeting of patients at risk could allow to propose an adapted management in order to improve their prognosis.

Keywords : Myotonic dystrophy, sleep-disordered breathing, restrictive ventilatory disorder, ventilation, compliance.

