



AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

UNIVERSITE DE LORRAINE

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2015

N°

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du

Troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Catherine THIL

Le 13 novembre 2015

Réponse ventilatoire à la stimulation hypercapnique et fonction respiratoire
dans la dystrophie myotonique de type I

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur François CHABOT

Président du Jury

Monsieur le Professeur Bruno CHENUEL

Juge

Monsieur le Docteur Mathias POUSSEL

Juge

Monsieur le Docteur Emmanuel GOMEZ

Juge

Madame le Docteur Shirine MOHAMED

Juge



**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Dr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Universitarisation des professions paramédicales : Pr Annick BARBAUD

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick
NETTER

Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS

Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER

Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Claude HURIET

Christian JANOT - Michèle KESSLER – François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES

Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS

Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS

Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON – François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND

René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François

STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Hubert UFFHOLTZ - Gérard
VAILLANT Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET – Jean-Pierre
VILLEMOT - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

1. PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD
– Professeur Jean-Pierre CRANCE Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeure
Michèle KESSLER - Professeur Jacques LECLERE

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD –
Professeur François PLENAT Professeur Jacques POUREL - Professeur Michel SCHMITT –
Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET -
Professeur Michel VIDAILHET Professeur Michel WAYOFF

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

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

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

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

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

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

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

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER
- Professeur René ANXIONNAT

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

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

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

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUUEL – Professeur Christian

BEYAERT

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

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

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

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

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

Professeure Marie MACHOUART

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

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

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

Professeur Christophe PARIS

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

Professeur Henry COUDANE

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

communication)

Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Professeur Pierre FEUGIER

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

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; médecine d'urgence*)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno

LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

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

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU
(*pharmacien*)

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,

HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX
– Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari
CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

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

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

2. PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

**3. MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

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

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

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

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

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

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA (*stagiaire*)

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

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

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA –
Docteur Abderrahim OUSSALAH (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

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

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE (*sciences*)

3^{ème} sous-section : (*Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales*)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN –

Docteure Nelly AGRINIER (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique)*)

Docteur Aurore PERROT (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,

PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

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

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALABERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Docteur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX (*stagiaire*)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Docteure Laure JOLY

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

4. MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

5. MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

=====

6. DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)

Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)

Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto
(JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)

Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)

Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)

Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE JURY DE THESE,

Monsieur le Professeur François Chabot

Professeur de Pneumologie

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury de thèse.

Nous vous remercions d'avoir à cœur d'assurer aux internes une formation de grande qualité.

Nous vous remercions pour votre patience, vos conseils avisés, votre soutien, vos encouragements.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE,

Monsieur le Professeur Bruno CHENUÉL

Professeur de Physiologie

Nous vous remercions de nous faire l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail.

Nous vous remercions de votre confiance et de vos conseils.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE,

Monsieur le Docteur Mathias Poussel

Maître de Conférences Universitaire en Physiologie

Vous nous avez fait l'honneur de diriger ce travail.

Vous nous avez donné le goût de la recherche, de l'écriture et de la physiologie.

Nous vous remercions de nous avoir guidés, encouragés, soutenus, ainsi que pour votre disponibilité.

Soyez assuré de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE,

Monsieur le Docteur Emmanuel GOMEZ

Docteur en Pneumologie

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE,

Madame le Docteur Shirine Mohamed

Docteur en Médecine Interne

Vous nous faites l'honneur de participer à ce jury de thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

A Cécile, sans toi, je n'en serais pas là. Tu as fait de moi une bien meilleure personne (avec un meilleur look !!). Tu sais ce que je pense de toi, je sais ce que tu m'apportes, tu m'as guidée dans mes choix, soutenue dans les moments difficiles, et je ne pourrai jamais te remercier assez pour tout ça. Je t'aime.

A Mutti, tu m'as donné le goût du travail, de la persévérance et du pain allemand. Le chemin fut long et parfois difficile, tu as su me soutenir, me supporter, m'aider, me faire grandir. Cette thèse, c'est ta consécration. Je t'aime.

A Papa et Renée, merci pour votre soutien, votre compréhension pour les déjeuners courts ou annulés faute de sommeil, vos bons petits plats. Papa, même si tu ne comprends pas toujours mes horaires de garde, tu m'as donné le goût de l'effort et de l'excellence. Renée, nos relations se sont apaisées depuis un moment, j'en suis sincèrement ravie ! (et désolée, vraiment, d'avoir été une vraie peste...)

A Olivier et Sarah, merci d'être là, de m'avoir soutenue, merci de former une si jolie famille, de m'accueillir pour mes mises au vert et de ne pas me laisser gagner à Mario Kart.

A Antoine et Gaspard, mes amours pour toujours.

A Fabien et Ellen, merci pour tous ces bons moments.

A Tata, TontonRi, Manue, Sélène, Lorraine et Jérémie, même si nous ne nous voyons pas souvent, je ne vous oublie pas, au contraire.

A toute ma belle-famille, Bernard, Katelijn, Channe, Louis, Sumin, Anne-Catherine et sa famille, Pascal, Jérôme, Robert,

A mes grands-parents, à Isabelle, à Tatïe, partis trop tôt. Cette réussite est la vôtre.

A Madame Grisvard, pour votre écoute toujours patiente, votre bienveillance, votre gâteau au yaourt,

A Emilie-Jolie, 18 ans d'amitié, toutes les années de médecine, les colles, les concours, les coups de blues, les victoires, les tisanes, les soupes périmées, on a tout partagé, sans jamais se disputer. Je t'aime mon Emilie-Jolie, et je suis fière d'être ton amie.

A Tronc, merci pour ton soutien infaillible, ton écoute très (très très) patiente, tes conseils avisés donnés avec des gants tout fins. Je suis fière de toi. Et surtout, merci d'être une si bonne partenaire de belote ;)

A mes amis foreveeeeer : Touffinette et Peul, Ju et Rethy, Mary (3^e position !!), Michelle, Samir, Tchou, Emeulineuh et Pascal, Ophélie et Edouardo, Pioupiou, Anitatata, , Chocho et Boris, Alex, Poney, Haythem, Pauline, merci pour tout, le soutien, les soirées, les aides au maquillage, les lendemains, les ragots, les cookies, et Jimmy Fox Trot.

A mon Fifou, merci pour ta patience, tes encouragements, le Nutella et les Petits Cœurs,

A ma bande du lycée, Nra, Sab, JB, Ornella, Jon, Math, Aurélie, Sylvainounet, David, même si nous sommes éparpillés, la joie de vous revoir est toujours la même !

A Magalie, Maeva, Alex, Julie, Elodie, Joriiiiiiiiiiiis, de magnifiques rencontres professionnelles, qui se sont transformées en jolies amitiés, merci de votre patience et de votre soutien.

A CarolineBrand et Garcia, Gwen, Fallon, Emilie, Bongarounette, Emilien, Saliceti et Professeur Bertrand merci pour les soirées, les câlins foooorts,

A ma Brune et sa petite famille, toujours un plaisir de vous voir et surtout de te voir si heureuse avec tes Canards !!

A tous mes co-internes pneumologues, jeunes et moins jeunes,

A tous les médecins qui m'ont formée, avec patience et passion,

A l'équipe de l'USIR, du BPC3, de Metz, des EFR, de la réa Metz,

A Maryline, je pense à toi, et je sais que tu aurais été fière de venir à cette soutenance.

Serment

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

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

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS	30
I. Introduction	31
1. Epidemiologie	31
2. Physiopathologie.....	31
3. Classification	34
4. Diagnostic positif.....	34
A. Signes cliniques.....	34
B. Autres signes cliniques	36
C. Biologie moléculaire	36
5. Objectif	36
II. Article original.....	38
1. Introduction	38
2. Matériel et Méthodes	40
A. Sujets et protocole expérimental	40
B. Fonction respiratoire et muscles respiratoires.....	41
C. Réponse ventilatoire au dioxyde de carbone	41
D. Prélèvement artériel et mesure des gaz du sang	44
E. Analyse statistique.....	44
3. RESULTATS	45
A. Patients.....	45
B. Analyse de la fonction respiratoire et des gaz du sang	46
C. Réponse ventilatoire au dioxyde de carbone	49
4. DISCUSSION	51
III. Conclusion.....	55
IV. Bibliographie.....	57

ABREVIATIONS

ARNm : Acide Riboxynucléique messenger

CPT : Capacité Pulmonaire Totale

CTG : Cytosine, Thymine, Guanine

CVF : Capacité Vitale Forcée

DM1 : Dystrophie Myotonique de Type 1

DMPK : Dystrophic Myotonic Protein Kinase

IMC : Indice de Masse Corporelle

MBLN1 : MuscleBlind-Like 1

MIRS : Muscular Impairment Rating Scale

PaCO₂ : Pression partielle artérielle en CO₂

PaO₂ : Pression Partielle artérielle en O₂

PET CO₂ : Pressure End-Tidal (Pression Télec Expiratoire en CO₂)

PEM : Pression Expiratoire Maximale

PIM : Pression Inspiratoire Maximale

SDE : Somnolence Diurne Excessive

SNC : Système Nerveux Central

VEMS : Volume Expiré Maximal à la première Seconde

I. Introduction

1. Epidemiologie

La dystrophie myotonique de type I (DM1 ou myotonie de Steinert), décrite pour la première fois en 1909 (1), est la plus fréquente des dystrophies myotoniques de l'adulte, avec une prévalence de 3 à 15/100 000 en Europe (2). C'est une maladie génétique à transmission autosomique dominante avec une expression phénotypique influencée par une instabilité inter-générationnelle. En effet, Il existe un phénomène d'anticipation, avec un début de plus en plus précoce au fur et à mesure des générations (3).

2. Physiopathologie

La DM1 est causée par la répétition d'un trinucléotide instable (CTG), au niveau de l'extrémité 3' non transcrite du gène codant pour la myotonine kinase (DMPK) ([figure 1](#)), sur le chromosome 19q13.3. (4). Les sujets sains présentent 5 à 37 copies de ce trinucléotide (5).

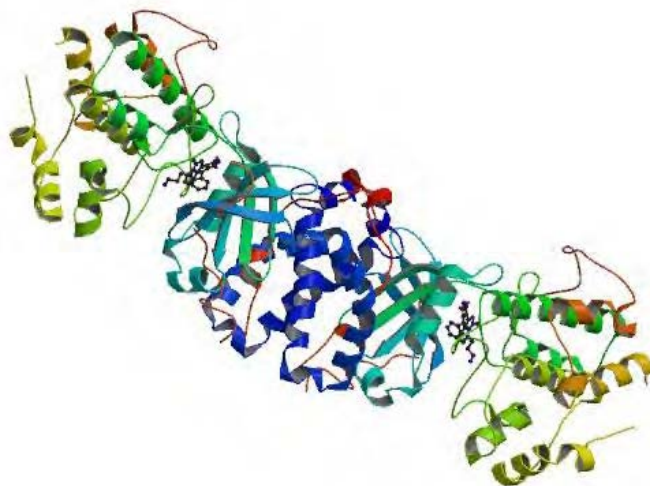


Figure 1 : Vue tridimensionnelle de la protéine DMPK (6)

Cette protéine kinase est principalement exprimée dans le muscle cardiaque, les cellules musculaires squelettiques et le pancréas.

Dans les cellules mutées, l'expression du gène DMPK est réduite, entraînant une diminution de la quantité d'ARNm. De plus, les ARNm portant l'expansion CUG ne sont pas dirigés dans le cytoplasme, mais restent dans le noyau, formant des foci (7). Ces agrégats séquestrent certains facteurs de transcription, induisant une diminution d'expression de certains gènes (8). Les foci altèrent l'expression de certaines protéines, comme le MBNL 1 par exemple, impliquées dans l'épissage alternatif d'autres pré-ARNm, codant notamment pour le canal chlore CLCN1 (impliqué dans la stabilité électrique des cellules musculaires), le récepteur à l'insuline ou la protéine Tau (9) (voir [figure 2](#)).

Par ailleurs, il existe une instabilité intergénérationnelle, avec un nombre de répétitions de plus en plus important au cours des générations. De plus, il existe également une instabilité somatique de l'expansion des CTG. En effet, le nombre de répétitions du triplet commence à augmenter vers la 15^e semaine de gestation. Ce nombre de répétitions continue à évoluer au cours de la vie du patient, et n'est pas identique d'un tissu à l'autre. Par exemple, il est plus important dans les cellules musculaires que dans les lymphocytes (3,10–12).

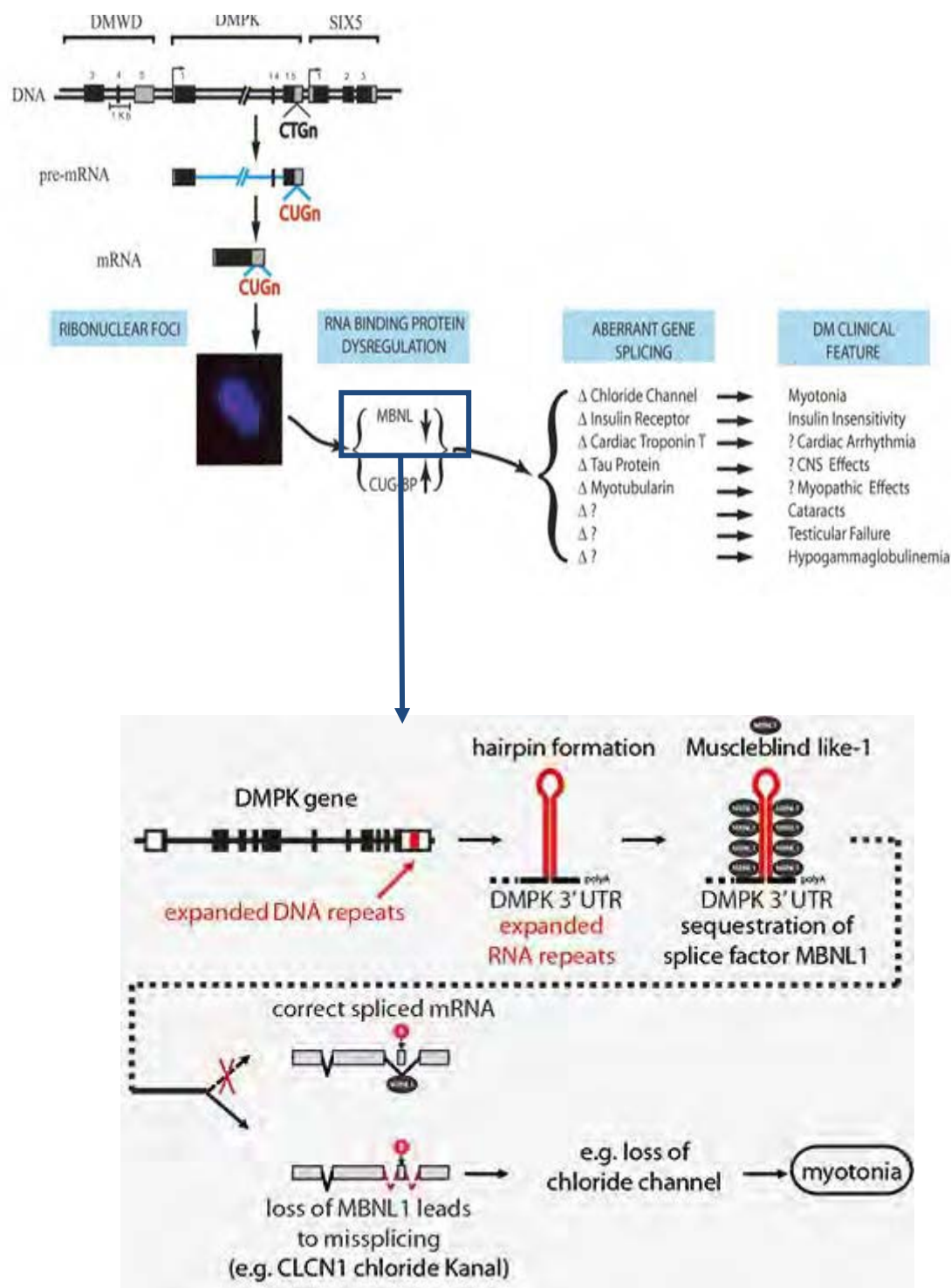


Figure 2 : Physiopathologie de la DM1 : du gène au symptôme.

Partie supérieure : Le gène DMPK muté est transcrit en ARNm. Ces ARNm mutés forment des foci dans le noyau cellulaire. Ces foci altèrent la fonction de certaines protéines liées à l'ARNm, telle MBLN1, modifiant l'épissage alternatif d'autres gènes (13)

Partie inférieure : Exemple de MBLN1, piégé dans une structure en épingle à cheveux (14).

3. Classification

Trois phénotypes principaux sont habituellement décrits avec des pronostics variables. Ils sont regroupés dans le [tableau 1](#) (15–17).

<u>Phénotype</u>	Signes cliniques	Longueur du triplet	Âge du début des signes	Espérance de vie
Prémutation	Aucun	35-50	Sans objet	Sans objet
Moyenne	Cataracte Myotonie légère	50-150	20 à 70 ans	60 ans à normale
Classique	Faiblesse musculaire Myotonie Cataracte Trouble de la conduction cardiaque Calvitie	100-1000	10 à 30 ans	48-55 ans
Congénitale	Myotonie Détrousse respiratoire Retard mental	Supérieur à 1000	0 à 10 ans	45 ans

Tableau 1 : Relation entre phénotype et nombre de répétitions du triplet CTG.

4. Diagnostic positif

A. Signes cliniques

a) Atteinte musculaire

L'atteinte musculaire peut être cotée selon le Muscular Impairment Rating Scale (MIRS, voir tableau 2).

D'une part, la dystrophie touche différents groupes de muscles. Elle se caractérise par une faiblesse et une atrophie musculaires.

Sont atteints :

- Les muscles d'innervation bulbaire, avec une atteinte oculomotrice très fréquente (ptosis), troubles de l'articulé dentaire
- Les muscles des ceintures

- La musculature distale
- La musculature respiratoire

D'autre part, la myotonie, qui est un défaut de relaxation musculaire, atteint la musculature squelettique, mais aussi la musculature lisse. Cliniquement, cela se traduit par des troubles de la déglutition, gastro-intestinaux, mais aussi respiratoires (défaut de relaxation du diaphragme).

Pas d'atteinte musculaire	1
Atteinte musculaire minime, sans faiblesse distale (exceptés les fléchisseurs des doigts)	2
Atteinte musculaire distale, sans atteinte proximale (exceptés les extenseurs du coude)	3
Atteinte musculaire proximale légère à modérée	4
Atteinte musculaire distale sévère	5

Tableau 2 : Score MIRS (Muscular Impairment rating scale) (18)

b) Atteinte cardiovasculaire

Les troubles de la conduction sont très fréquents (19–22) et sont responsables de morts subites. Il a été démontré, dans des modèles animaux, une atteinte du nœud atrio-ventriculaire et du faisceau de His.

c) Atteinte respiratoire

L'atteinte respiratoire est due, en premier lieu, à une atteinte des muscles respiratoires (23,24). De plus, les phénomènes myotoniques atteignent le diaphragme, contribuant ainsi à l'hypoventilation alvéolaire (25). Enfin, on observe une ventilation volontiers irrégulière (26), des troubles du sommeil (27) ou une somnolence diurne excessive (28).

B. Autres signes cliniques

Les signes neurologiques, selon la sévérité de la maladie, sont variés : déficit intellectuel plus ou moins marqué, troubles du sommeil, troubles de l'humeur... (29,30)

D'autre part, les patients DM1 présentent fréquemment une cataracte précoce, et ce quel que soit leur phénotype.

Enfin, il existe une atteinte endocrinienne, avec un diabète, des dysthyroïdies ou encore un hypogonadisme.

C. Biologie moléculaire

Le diagnostic de certitude de la DM1 est établi par analyse moléculaire. Le nombre de répétitions des triplets est déterminé par Southern Blot (après digestion de l'ADN par l'enzyme de restriction EcoRI et saclothybridation avec la sonde p5B1.4), ou par Polymerase Chain Reaction pour les plus courtes répétitions de triplet (5,31,32).

5. Objectif

La DM1 est une maladie multi-systémique. L'atteinte de la ventilation est double :

- Une atteinte d'ordre périphérique, avec faiblesse des muscles respiratoires, déjà bien établie dans la littérature (23)
- Une atteinte du contrôle central de la ventilation, comme le suggèrent plusieurs travaux, se manifestant par une respiration irrégulière, des troubles du sommeil ou une somnolence diurne excessive (26–28)

Le rôle précis de cette atteinte centrale n'est pas élucidé, notamment sa contribution dans l'hypoventilation alvéolaire.

L'objectif de ce travail est de mettre en évidence cette dysrégulation centrale, en mesurant la réponse ventilatoire à l'hypercapnie dans notre population de patients MD1. Pour ce faire,

nous avons émis l'hypothèse que la faible sensibilité au dioxyde de carbone est indépendante des atteintes musculaire et fonctionnelle respiratoires.

II. Article original

1. Introduction

Parmi les dystrophies musculaires de l'adulte, la dystrophie myotonique de type I (DM1), initialement décrite en 1909 par Hans Steinert (1,33), est l'une des plus fréquentes, avec une prévalence de 3-15/100 000 en Europe (2). La DM1 est une maladie à transmission autosomique dominante, causée par la répétition d'un trinuécléotide instable (CTG), au niveau de l'extrémité 3' non transcrite du gène codant pour la myotonine kinase (DMPK), sur le chromosome 19q13.3. (4). Les sujets sains présentent 5 à 35 copies de ce trinuécléotide (5,34). Cette protéine kinase est principalement exprimée dans le muscle cardiaque, les cellules musculaires squelettiques et le pancréas.

On comprend donc aisément qu'il s'agit d'une pathologie multi-systémique, évoluant progressivement. En effet, l'atteinte musculaire est d'abord distale, pour devenir ensuite proximale (24,35). Classiquement, la dystrophie myotonique de type 1 est considérée comme une maladie neuromusculaire. D'ailleurs, la majorité de la recherche portant sur cette pathologie est orientée vers les aspects neuromusculaires de cette affection. Néanmoins, la DM1 doit désormais être considérée comme une maladie neurologique, compte-tenu de l'atteinte du système nerveux central et des troubles cognitifs associés. En effet, si l'atteinte de la fonction respiratoire (23) ou cardiaque (19,20) a déjà été décrite et a une valeur pronostique indéniable, les dysfonctions cognitives et du système nerveux central ont un impact majeur sur la qualité de vie (36,37). Le contrôle de la ventilation peut être affecté, comme cela a été montré avec une ventilation volontiers irrégulière (26), des troubles du sommeil (27) ou une somnolence diurne excessive (28), suggérant une dysrégulation au niveau central.

Si l'atteinte respiratoire est une cause fréquente de mortalité (16), le rôle précis de la dysfonction centrale du contrôle de la ventilation n'est, en revanche, pas clairement élucidé. En particulier, la contribution d'une participation centrale à l'hypoventilation alvéolaire,

indépendamment de la sévérité des atteintes musculaire respiratoire et diaphragmatique, est inconnue.

Notre étude a pour but d'évaluer la relation entre la réponse ventilatoire au CO_2 et l'atteinte de la fonction respiratoire, dans un groupe de patients DM1, pour tester l'hypothèse selon laquelle la faible sensibilité au CO_2 est indépendante des atteintes musculaire et fonctionnelle respiratoires.

2. Matériel et Méthodes

A. Sujets et protocole expérimental

Des patients adultes (âgés de 18 ans au moins) ayant un diagnostic clinique de dystrophie myotonique de type 1, selon les critères établis par le centre de référence des maladies neuromusculaires, ont été inclus de manière prospective, entre avril 2008 et juin 2013. Le diagnostic clinique était confirmé par une analyse moléculaire. Le nombre de répétitions des triplets était déterminé par Southern Blot ou par Polymerase Chain Reaction pour les plus courtes répétitions de triplet (5,31,32).

La fonction respiratoire était évaluée dans le service des Examens de la Fonction Respiratoire et d'Aptitude à l'Exercice du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy, France. Tous les sujets étaient examinés et classés par le même médecin sénior (Pr. P. Kaminsky, centre de compétence des pathologies neuro-musculaires), selon le score standardisé évaluant l'atteinte musculaire (MIRS : Muscular Impairment Rating Scale) sur 5 points. Un score de 1 signifiait qu'il n'y avait aucune atteinte musculaire, un score de 2 indiquait des signes minima, sans déficit moteur distal, à l'exception des fléchisseurs des doigts ; un score de 3 indiquait une faiblesse musculaire distale, sans atteinte proximale, excepté les extenseurs du coude ; un score de 4 indiquait un déficit moteur proximal modéré ; enfin, un score de 5 indiquait une atteinte proximale sévère (18).

Tous les examens avaient lieu au cours d'une courte hospitalisation de semaine (2 à 3 jours). Les patients sous ventilation non invasive étaient exclus de l'étude, afin de centrer la réflexion sur les phases précoces de la maladie, et d'évaluer plus précisément les premiers signes de l'atteinte respiratoire. Toutes les évaluations de la fonction respiratoire (incluant spirométrie, pléthysmographie, gaz du sang artériels, mesure de la force musculaire respiratoire, et réponse ventilatoire au CO₂) ont été menées pour chaque patient lors d'une seule et unique session. L'examen clinique et ces explorations fonctionnelles respiratoires étaient réalisés à deux jours d'intervalle.

L'étude a été approuvée par le Comité d'Ethique du CHRU de Nancy, et un consentement écrit a été obtenu pour tous les sujets avant inclusion.

B. Fonction respiratoire et muscles respiratoires

L'ensemble des examens de la fonction respiratoire ont été menés selon les standards de l'European Respiratory Society/American Thoracic Society (38). Lors de la spirométrie et de la pléthysmographie, les patients étaient en position assise. Les résultats étaient comparés aux valeurs théoriques prédites obtenues par la Communauté Européenne du Charbon et de l'Acier, et étaient exprimées en pourcentage de la valeur théorique (39). La courbe débit/volume et les volumes pulmonaires étaient évalués respectivement par un spiromètre en circuit ouvert et un pléthysmographe (Vmax – Autobox V62J Encore, SensorMedics, Yorba Linda, CA, U.S.A).

Les pressions maximales inspiratoire et expiratoire (PIM, PEM) ont été mesurées en position assise, à l'aide d'un embout buccal. La PIM était mesurée à partir du volume résiduel (VR) et la PEM était mesurée à partir de la CPT, selon les recommandations actuelles (40). Les pressions maximales étaient exprimées en pourcentage de la valeur prédite (41).

C. Réponse ventilatoire au dioxyde de carbone

La réponse ventilatoire au CO₂ était évaluée selon la méthode de l'état stable (42,43). Les patients étaient assis confortablement, au calme, afin d'assurer une respiration paisible. Ils ventilaient en air ambiant, à travers un masque bucco-nasal (Hans Rudolph mask, 7400 oro-nasal series, Hans Rudolph, Kansas City, KS, U.S.A), relié à un pneumotachographe (MediGraphics Prevent pneumotachograph, Medical Graphics, St. Paul, MN, U.S.A). Le pneumotachographe était connecté à une pièce en T. Les flux inspiratoires et expiratoires étaient mesurés, et les gaz respiratoires étaient échantillonnés en continu, à partir du pneumotachographe, pour obtenir les pressions partielles en CO₂ et en O₂ expiré (PET CO₂ et PETO₂). Les concentrations en O₂ et CO₂ étaient déterminées par des analyseurs rapides (Datex analysers, Medical Graphics, St.Paul, MN, U.S.A). Le débit ventilatoire, la PET CO₂ et la PETO₂ étaient numérisés à 200Hz pour un calcul cycle par cycle de la ventilation (V'E ; L/min).

Chaque session durait environ trente minutes. Après une période de ventilation spontanée en air ambiant durant dix minutes (permettant d'obtenir la ventilation en état stable, représentant la ventilation spontanée basale), une des branches de la pièce en T recevait successivement un mélange gazeux contenant 3% et 6% de CO₂ (avec 21% d'O₂), de façon aléatoire. Chaque état stable de cette réponse ventilatoire au CO₂ (c'est-à-dire 3% et 6% de CO₂) durait 5min, et était séparé du suivant par au moins 10min de ventilation spontanée en air ambiant, plutôt que les mener successivement, afin de minimiser d'éventuels effets d'un mélange sur la séquence suivante (42,43) ([figure 3](#)).

Les valeurs de V'E et PET CO₂ étaient moyennées sur la dernière minute de la réponse ventilatoire (3%V'E et 3%PET CO₂ : 6%V'E et 6%PET CO₂). La réponse ventilatoire au CO₂ était donnée par la pente entre chaque étape d'état stable, selon l'équation suivante :

$$\text{Réponse ventilatoire au CO}_2 \text{ (L/min/mmHg)} = \frac{(6\%V'E - 3\%V'E)}{(6\%PET \text{ CO}_2 - 3\%PET \text{ CO}_2)}$$

La pente était considérée comme une estimation de la chémosensibilité centrale, comme décrit précédemment (42,43).

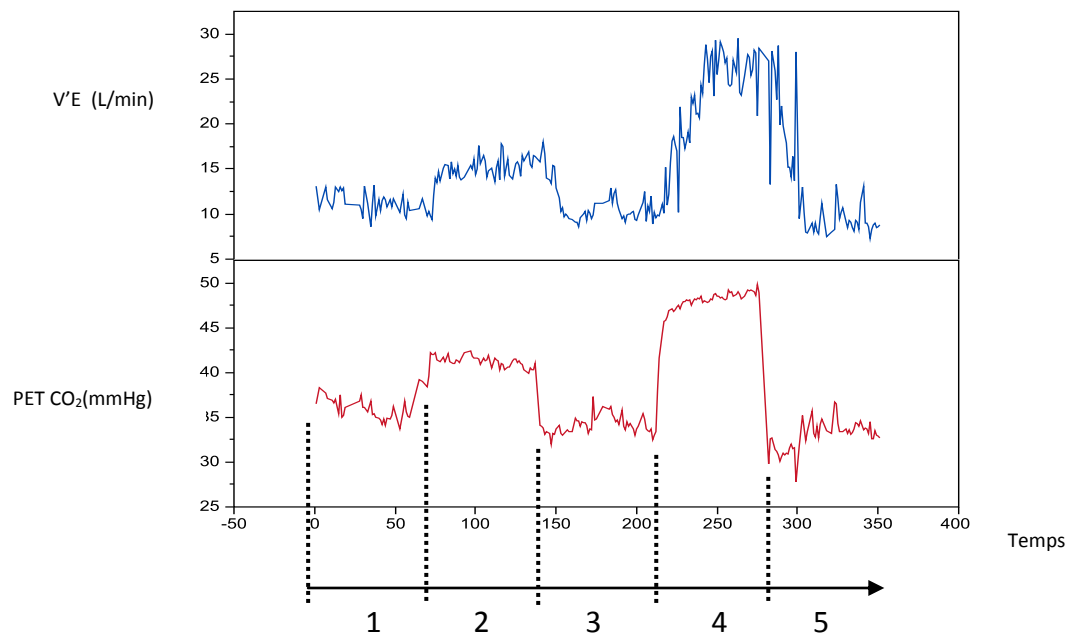


Figure 3a : Réponse ventilatoire à l'hypercapnie chez un sujet sain

1 : air ambiant, 2 : CO₂ (3%), 3 : air ambiant, 4 : CO₂ (6%), 5 : air ambiant

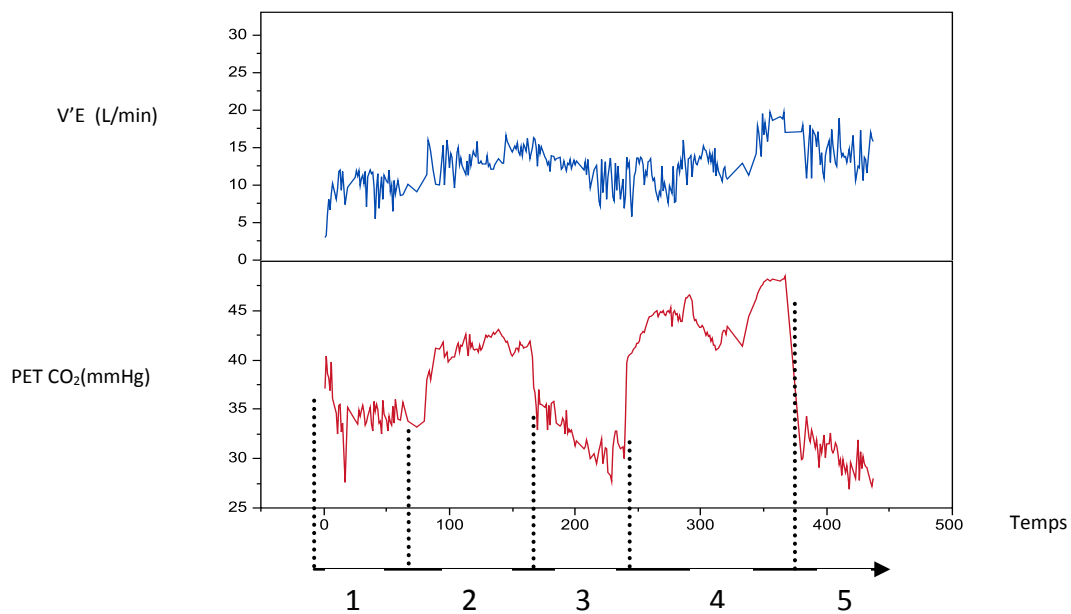


Figure 3b : Réponse ventilatoire à la stimulation hypercapnique chez un patient DM1

1 : air ambiant, 2 : CO₂ (3%), 3 : air ambiant, 4 : CO₂ (6%), 5 : air ambiant

D. Prélèvement artériel et mesure des gaz du sang

Les gaz du sang artériels étaient prélevés au repos, au niveau de l'artère radiale du bras non dominant, alors que le sujet était assis depuis 10min, et après une manœuvre d'Allen positive. Une seringue stérile, à usage unique, héparinée, était utilisée pour prélever 1.5mL de sang artériel (DRIHEP Plus, Vacutainer Systems, Becton Dickinson, U.S.A). Les pressions partielles artérielles en O₂ (PaO₂) et en CO₂ (PaCO₂) étaient mesurées dans les 10min suivant le prélèvement (ABL 800, Radiometer, Copenhagen, Denmark). La température de la pièce et la pression barométrique étaient contrôlées quotidiennement, afin d'ajuster les calibrations et les mesures. Un contrôle qualité de cet équipement était effectué deux fois par jour. L'hypercapnie était définie par une PaCO₂>45mmHg, et l'hypoxémie par une PaO₂<80mmHg.

E. Analyse statistique

L'analyse statistique a été effectuée à partir du logiciel JMP® Pro 10.0.2 package (2012 SAS Institute Inc). Les données étaient exprimées en moyenne $\pm$ déviation standard. Les groupes définis par la classification MIRS ont été comparés par le test exact de Fisher pour les variables qualitatives et par le test de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives. Les corrélations étaient mesurées par les techniques de régression linéaire des moindres carrés ordinaires. La corrélation entre CVF et PIM a été explorée grâce à la régression logarithmique, comme décrit précédemment (44). Le niveau de significativité a été placé à 5%.

3. RESULTATS

A. Patients

Soixante-neuf patients DM1 (dont 43 femmes), avec un âge moyen de 43.5±12.7 ans, ont été inclus. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes MIRS, concernant les variables anthropométriques ou le nombre de répétitions du triplet CTG ([Tableau 3](#)).

	MIRS 1-2		MIRS 3		MIRS 4-5		p*
	n=29 (42%)		n=18 (26%)		n=22 (32%)		
	mean	SD	mean	SD	mean	SD	
Age	42	12.8	45	10.6	46.2	13.5	0.3351
Taille (cm)	163.9	9	164.9	8.4	159.8	10.8	0.1816
Poids (kg)	66.9	17.7	68.1	14.2	75	22.1	0.4279
IMC (kg/m ²)	24.8	6	25.1	5.5	29.2	8.1	0.1181
CV (% pred)	88.8	21	76	15.3	56.4	19.7	< 0.0001
CPT (% pred)	88	17	79.1	13	65.3	17.3	0.0015
CVF (% pred)	87.3	19.2	69.8	15.8	54.7	21.6	< 0.0001
VEMS (% pred)	83.6	20.8	67.9	13.2	53.8	20.3	< 0.0001
PIM (% pred)	42.2	24	37.3	15.7	34.5	11.7	0.8696
PEM (%pred)	26.5	15.2	19.7	7.8	24.3	13.1	0.3747
PaCO ₂ (mmHg)	40.5	5.3	42.9	3.6	42.3	6.5	0.2847
PaO ₂ (mmHg)	84.8	14.4	73.9	9	75.7	16.1	0.0480
CTG	627	378	718	462	748	329	0.5605
Réponse ventilatoire au CO ₂ (L/min/mmHg)	1.03	0.83	0.98	0.64	0.50	0.36	0.01

Tableau 3 : Caractéristiques des 69 patients DM1, classés selon le score d'atteinte musculaire (Muscular Impairment Rating Scale (MIRS))

Abréviations : IMC = Indice de Masse Corporelle ; CV = Capacité Vitale ; CPT = Capacité Pulmonaire Totale ; CVF = Capacité Vitale Forcée ; VEMS : Volume Expiratoire Maximal à la première seconde ; PIM = Pression Inspiratoire Maximale ; PEM = Pression Expiratoire Maximale ; CTG = nombre de répétitions du triplet CTG

SD = Standard deviation ;

* Kruskal Wallis test

B. Analyse de la fonction respiratoire et des gaz du sang

L'analyse des données de spirométrie, des pressions maximales et des gaz du sang, pour chaque groupe MIRS est figurée dans la [Tableau 3](#). La capacité vitale forcée (CVF) était corrélée à la pression inspiratoire maximale ($p=0.0002$, [Fig.4](#)) et au nombre de répétitions du triplet CTG ($p=0.0065$; [Fig.5](#)). Le déclin de la CPT était fortement corrélé à l'hypoxémie et à l'hypercapnie ($p=0.0008$ et $p=0.0013$, respectivement), mais n'était pas lié au déclin de la réponse ventilatoire au CO_2 ($p=0.194$). Trente-et-un patients (45%) présentaient un trouble ventilatoire restrictif, associé à un BMI élevé ($p=0.0386$), à un nombre plus important de répétitions du triplet ($p=0.0225$) et étaient plus hypoxémiques ($p=0.0084$). Ni l'atteinte des muscles respiratoires (PIM, $p=0.085$, PEM=0.0933), ni la réponse ventilatoire au CO_2 ($p=0.2395$) n'étaient différents entre les patients ayant un trouble ventilatoire restrictif ou non ([Tableau 4](#)).

	Restriction Ventilatoire		Pas de restriction ventilatoire		p*
	n=31 (45%)		n=38 (55%)		
	moyenne	SD	moyenne	SD	
Age	43.1	11.9	43.7	13.4	0.9375
Taille (cm)	161	9.5	163.7	8.7	0.1958
Poids (kg)	74.9	19.5	67.9	18.5	0.1333
IMC (kg/m²)	29	7.4	25.4	6.7	0.0386
CV (% pred)	58.6	15.2	90.8	16.8	< 0.0001
CPT (% pred)	63.4	11.4	93.5	12.5	< 0.0001
CVF (% pred)	57.1	17	87.4	17.5	< 0.0001
VEMS (% pred)	55.4	15.8	84.9	16.9	< 0.0001
PIM (% pred)	34.7	15.9	44	21.7	0.0850
PEM(%pred)	21	11	26.4	14	0.0933
PaCO ₂ (mmHg)	43.2	6.8	40.1	4.7	0.0606
PaO ₂ (mmHg)	74.1	13.3	84.3	15.2	0.0084
CTG	820	380	680	336	0.0225
Réponse ventilatoire auCO ₂ (L/min/mmHg)	0.77	0.51	0.92	0.73	0.2395

Tableau 4 : Caractéristiques des 69 patients, selon la présence ou non d'un trouble ventilatoire restrictif.

Abréviations : IMC = Indice de Masse Corporelle ; CV = Capacité Vitale ; CPT = Capacité Pulmonaire Totale ; CVF = Capacité Vitale Forcée ; VEMS : Volume Expiratoire Maximal à la première seconde ; PIM = Pression Inspiratoire Maximale ; PEM = Pression Expiratoire Maximale ; CTG = nombre de répétitions du triplet CTG

SD = Standard deviation ; * Kruskal Wallis test

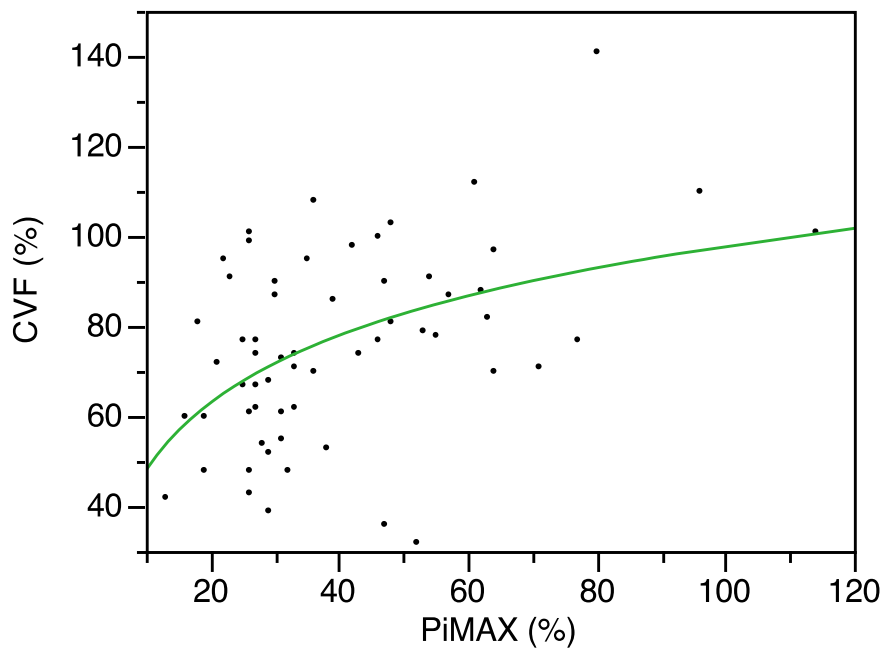


Figure 4 : Relation curviligne entre la Capacité Vitale Forcée (CVF) et la Pression Inspiratoire Maximale (PIM), exprimées en pourcentage de la valeur prédite
 $CVF (\%) = -1.93 + 21.63 \times \text{Log}(PiMAX(\%))$; $p=0.0002$; $r^2=0.21$

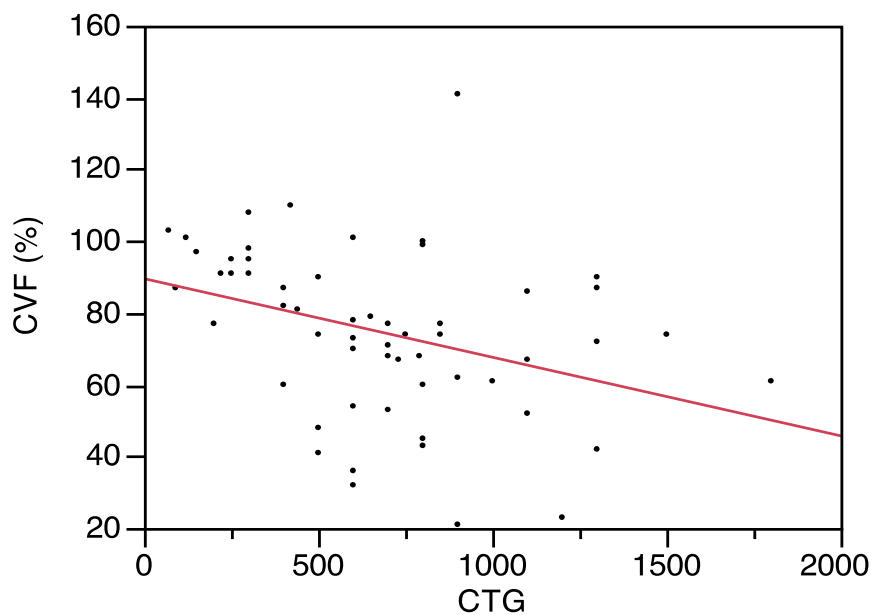


Figure 5 : Corrélation entre la Capacité Vitale Forcée (CVF), exprimée en pourcentage de la valeur prédite, et le nombre de répétitions du triplet CTG
 $FVC (\%) = 89.48 - 0.02 \times CTG$; $p=0.0065$; $r^2=0.125$

Une hypoxémie était observée chez 38 sujets (55%). Parmi eux, 21 présentaient également un trouble ventilatoire restrictif. Les patients hypoxémiques étaient nettement

en surpoids (78.1 ± 17.6 vs 62.4 ± 17.5 ; $p=0.0005$), avec un BMI plus important (29.7 ± 6.8 vs 23.6 ± 6.1 ; $p=0.0004$), et une atteinte plus marquée de la fonction ventilatoire (VEMS, CVF, CV, CPT ; $p<0.03$). Ni la force musculaire respiratoire (PIM, PEM), ni le nombre de répétitions du triplet CTG n'étaient différents entre les patients hypoxémiques ou normoxémiques ($p=NS$).

Une hypercapnie était observée chez 15 patients (22%), dont neuf présentaient un trouble ventilatoire restrictif. Ces sujets avaient un nombre de répétitions du triplet plus grand (850 ± 269 vs 635 ± 386 ; $p = 0.0155$), mais il n'y avait pas de différence significative concernant les valeurs de PIM et de PEM.

C. Réponse ventilatoire au dioxyde de carbone

La réponse ventilatoire au CO_2 était diminuée à 0.85 ± 0.67 L/min/mmHg et n'était pas corrélée à l'atteinte musculaire respiratoire (PIM, PEM ; $p= NS$) ou au nombre de répétitions du triplet CTG. La réponse ventilatoire à l'hypercapnie n'était pas différente entre patients restrictifs et non restrictifs ($p=0.2395$), ni entre les sujets hypoxémiques et normoxémiques ($p=0.6380$). La diminution de la réponse ventilatoire au CO_2 était plus prononcée chez les sujets hypercapniques ([Tableau 5](#)).

Réponse ventilatoire au CO ₂ (L/min/mmHg)				
	n (%)	Mean	SD	p*
Fonction respiratoire (CPT & CVF)	69			
Restriction	31 (45%)	0.77	0.51	0.2395
Pas de restriction	38 (55%)	0.92	0.73	
PaO ₂ (mmHg)	69			
< 80	38 (55%)	0.84	0.65	0.6380
> 80	31 (45%)	0.87	0.71	
PaCO ₂ (mmHg)	69			
> 45	15 (22%)	0.55	0.27	0.0388
< 45	54 (78%)	0.94	0.72	

Tableau 5 : Réponse ventilatoire au dioxyde de carbone des 69 patients, selon la fonction ventilatoire et la gazométrie artérielle.

CPT = Capacité Pulmonaire Totale ; CVF = Capacité Vitale Forcée.

SD = Standard deviation ; * Kruskal Wallis test

4. DISCUSSION

La DM1 est une maladie neuromusculaire, dont l'expression clinique et phénotypique nécessite de l'aborder de manière plus large sur un plan neurologique. Le principal résultat de notre étude est la réduction de la réponse ventilatoire à la stimulation hypercapnique chez les patients DM1, indépendamment de l'atteinte fonctionnelle respiratoire (restriction et muscles respiratoires). Cela suggère fortement une cause centrale à l'insensibilité au CO₂.

Même si l'étude de la sensibilité au CO₂ par la méthode de l'état stable pourrait être discutable pour des raisons méthodologiques, elle permet d'obtenir une estimation fiable de la chémosensibilité au dioxyde de carbone (42). Cette méthode implique des sessions relativement longues et, en pratique clinique, la tolérance des patients étant limitée, on ne mesure, généralement, que deux paliers hypercapniques (20), pré-supposant une linéarité de la réponse. Concernant les autres méthodes validées pour l'évaluation quantitative des caractéristiques du chémoréflexe respiratoire, il a déjà été montré que les valeurs obtenues par la technique du « rebreathing » sont similaires aux valeurs obtenues par la méthode de l'état stable (43,45). Ceci est particulièrement vrai lorsque cette dernière est estimée à partir de deux paliers de CO₂ (42,45).

Dans notre étude, la réponse ventilatoire au CO₂ était diminuée à 0.85 ± 0.67 L/min/mmHg chez les patients DM1. En utilisant la même méthode, la réponse ventilatoire au dioxyde de carbone chez les sujets sains est habituellement plus élevée, entre 2.53 ± 1.10 (45) et 3.2 ± 0.3 L/min/mmHg (43), montrant ainsi la nette diminution de cette réponse ventilatoire dans notre population DM1. Serrier et al, en 1982, (46) suggéraient déjà une réduction de la réponse ventilatoire au CO₂ chez des patients DM, en utilisant la méthode du rebreathing, mais cette diminution avait été attribuée à l'atteinte musculaire, sans preuve pour une éventuelle atteinte du contrôle central de la ventilation.

L'atteinte de la fonction respiratoire (faiblesse des muscles respiratoires et du diaphragme, restriction pulmonaire, hypoxémie, hypercapnie) (23) et cardiaque (19,20) ont déjà été largement décrites, et leur valeur pronostique démontrée, mais la qualité de vie de

ces patients est également fortement conditionnée par les atteintes cognitives et cérébrales de cette pathologie (36,37). De nombreux symptômes cliniques, tels que la ventilation irrégulière (26), la somnolence diurne excessive (28), ou, plus récemment, les troubles du sommeil observés chez les patients DM1 (27), appuient l'hypothèse d'une dysrégulation centrale du contrôle de la ventilation. Par exemple, dans une population italienne de patients DM1, Pincherle et al. (27) montraient que la somnolence diurne excessive (SDE, basée sur le score d'Epworth) et la fatigue (Echelle de sévérité de la fatigue, Krupp) existaient chez 17.5% (7/40) et 45% (18/40) des patients, respectivement. Ni la SDE, ni la fatigue n'étaient corrélées à l'existence d'apnées du sommeil, soutenant l'idée d'une dysfonction des circuits régulateurs du sommeil dans le SNC. Plusieurs aspects de l'implication du SNC (34,47) ont été récemment explorés (27), essentiellement par des études portant sur la neuro-imagerie (48,49), la neuropathologie ou la neuropsychologie (47). Même si des marqueurs appropriés du SNC restent encore à déterminer, il n'y a pas d'argument pour une implication directe des neurones bulbaires de la formation réticulée du tronc cérébral (50,51). En effet, les études post-mortem de patients DM1 montrent une diminution du nombre de neurones sérotoninergiques et catécholaminergiques, respectivement dans le raphé dorsal et les noyaux centraux supérieurs, et dans la formation réticulée médullaire (50,51). Le réseau neuronal respiratoire du tronc cérébral peut être affecté, entraînant une dysfonction du contrôle ventilatoire vis-à-vis du CO₂, pouvant expliquer ainsi la réduction de la réponse ventilatoire au dioxyde de carbone observée dans notre population d'étude. L'instabilité du système de contrôle ventilatoire semblerait être en accord avec les symptômes évoqués précédemment, tels que la ventilation irrégulière (26) ou périodique (27) chez les patients DM1.

Nos résultats confirment l'hypothèse d'une contribution centrale dans la DM1. La CVF était fortement et positivement corrélée ($p=0.0002$) à la PIM, et le déclin de la CPT était lié à l'hypoxémie ($p=0.0008$) et à l'hypercapnie ($p=0.0013$), mettant en lumière les conséquences sur la fonction respiratoire du déficit musculaire, désormais bien connu (36) (aspect neuromusculaire de la DM1). L'hypoventilation alvéolaire, induisant l'hypoxémie et l'hypercapnie, est souvent exclusivement attribuée à l'atteinte des muscles respiratoires, mais, si l'on considère la dystrophie myotonique de Steinert comme étant une maladie neurologique, il devient important de comprendre dans quelle mesure est impliquée la commande centrale.

Une évaluation spécifique de la réponse ventilatoire au CO₂ offre un aperçu considérable de l'implication du SNC. La ventilation est très fortement liée à la demande métabolique, et le système de contrôle ventilatoire doit compenser rapidement tout changement, surtout quand il s'agit d'une élévation de la PaCO₂. Dans le SNC, le dioxyde de carbone a pour effet d'augmenter l'acidité du liquide céphalo-rachidien, ce qui stimule les chémorécepteurs du tronc cérébral, et a probablement un effet stimulant direct (52). Dans notre étude, une faible réponse ventilatoire au CO₂ n'était pas corrélée à la réduction de la CPT ($p=0.194$) ni à l'atteinte des muscles respiratoires (PIM, PEM), et il n'existait pas de différence entre les patients restrictifs et les non-restrictifs ($p=0.2395$). Ceci suggère fortement une cause centrale à l'insensibilité au CO₂, indépendamment de l'atteinte musculaire et de la fonction respiratoire.

De plus, une hypercapnie était détectée chez 15 patients (22%), qui présentaient une atteinte musculaire similaire à celle des patients non hypercapniques. Bien que les causes de l'hypoventilation alvéolaire chez les patients DM1 soient complexes, le résultat de notre travail est cohérent avec l'hypothèse physiopathologique basée sur une anomalie du contrôle central de la ventilation, indépendamment de la sévérité de l'atteinte musculaire (53,54). Le fait que la réponse ventilatoire au CO₂ soit significativement réduite ($p=0.0388$; Tableau 5) chez ces patients présentant déjà une hypercapnie n'est pas surprenant, mais il est impossible de déterminer la relation de cause à effet. Si l'on peut, d'une part, raisonnablement penser que la faible sensibilité au CO₂ prédispose à la rétention de CO₂, d'une autre part, un déclin de la réponse ventilatoire au dioxyde de carbone est virtuellement inévitable en cas d'hypercapnie chronique, sachant que la pente de la réponse ventilatoire au CO₂ est inversement proportionnelle à la concentration artérielle en bicarbonates (55). Mais si l'atteinte de la réponse ventilatoire peut être prédictive d'une future hypercapnie, les travaux actuels ne permettent pas de répondre à cette dernière interrogation.

Notre étude, portant sur un grand nombre de patients DM1, montrait une réduction nette de la réponse ventilatoire au CO₂ chez ces patients, indépendamment des atteintes fonctionnelle et musculaire respiratoires, suggérant une cause centrale à l'insensibilité au CO₂. La dysfonction des voies de régulation de la respiration au niveau du tronc cérébral

pourraient être impliquées dans les troubles du sommeil, la respiration irrégulière ou périodique et la somnolence diurne excessive. Nos résultats sont un argument supplémentaire pour considérer la DM1 comme une maladie neurologique, en plus de l'aspect neuromusculaire traditionnellement admis. Le rôle précis de la dysfonction du contrôle ventilatoire au niveau central dans les troubles du sommeil observés chez ces patients devra être éclairci.

III. Conclusion

La dystrophie myotonique de type I est une maladie génétique, à transmission autosomique dominante. Elle est due à une expansion anormale des triplets CTG sur le gène de la DMPK. Cette mutation entraîne une grande variété de symptômes. L'atteinte respiratoire, selon son importance, affecte la qualité de vie, et est une cause fréquente de mortalité.

Cliniquement, elle se traduit souvent par un trouble ventilatoire restrictif, lié à la dystrophie des muscles respiratoires, mais aussi à la myotonie du diaphragme. Elle peut se compliquer d'hypoventilation alvéolaire, nécessitant parfois le recours à une ventilation non invasive. Mais l'origine de certains symptômes, notamment la somnolence diurne excessive, la respiration irrégulière, et la contribution d'une origine centrale à l'hypoventilation alvéolaire, restaient floues. Une atteinte centrale de la régulation ventilatoire était évoquée pour les expliquer.

Grâce à une cohorte importante de patients suivis prospectivement, nous avons montré que la réduction de la réponse ventilatoire à l'hypercapnie chez les patients DM1 était indépendante de l'atteinte fonctionnelle respiratoire, suggérant ainsi une cause centrale à l'insensibilité au CO₂. C'est un argument supplémentaire pour considérer cette pathologie comme une pathologie neurologique.

Il serait intéressant, d'un point de vue clinique, de déterminer la relation de cause à effet entre l'hypercapnie et l'altération de la réponse au CO₂, c'est-à-dire savoir si cette dernière pourrait être prédictive d'une future hypoventilation alvéolaire. En effet, le cas échéant, les patients ayant une réponse à l'hypercapnie anormale pourraient bénéficier d'un suivi clinique et gazométrique rapproché, et l'introduction d'une ventilation non invasive pourrait s'effectuer plus précocement.

D'autre part, le rôle précis de la dysfonction centrale du contrôle ventilatoire dans les troubles du sommeil doit être approfondie et éclaircie. Il serait intéressant d'étudier le lien entre une réponse anormale à l'hypercapnie et ces troubles du sommeil.

IV. Bibliographie

1. Steinert PDH. Myopathologische Beiträge. Dtsch Z Für Nervenheilkd. juill 1909;37(1-2):58-104.
2. Harper PS. Myotonic Dystrophy. In: 3rd éd. 2001. p. 436.
3. Wong LJ, Ashizawa T. Instability of the (CTG)_n repeat in congenital myotonic dystrophy. Am J Hum Genet. déc 1997;61(6):1445-8.
4. Harley HG, Brook JD, Rundle SA, Crow S, Reardon W, Buckler AJ, et al. Expansion of an unstable DNA region and phenotypic variation in myotonic dystrophy. Nature. 6 févr 1992;355(6360):545-6.
5. 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.
6. RCSB Protein Data Bank - RCSB PDB - 2VD5 Structure Summary [Internet]. [cité 30 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?pdbId=2VD5>
7. Davis BM, McCurrach ME, Taneja KL, Singer RH, Housman DE. Expansion of a CUG trinucleotide repeat in the 3' untranslated region of myotonic dystrophy protein kinase transcripts results in nuclear retention of transcripts. Proc Natl Acad Sci U S A. 8 juill 1997;94(14):7388-93.
8. Ebralidze A, Wang Y, Petkova V, Ebralidze K, Junghans RP. RNA leaching of transcription factors disrupts transcription in myotonic dystrophy. Science. 16 janv 2004;303(5656):383-7.
9. Charlet-B. N, Savkur RS, Singh G, Philips AV, Grice EA, Cooper TA. Loss of the Muscle-Specific Chloride Channel in Type 1 Myotonic Dystrophy Due to Misregulated Alternative Splicing. Mol Cell. juill 2002;10(1):45-53.
10. Lemerrier C. Etude de MBLN1 : une protéine associée aux expansions de CUG dans la dystrophie myotonique de type 1. Ecole Pratique des Hautes Etudes Sciences de la Vie et de la Terre;
11. Morales F, Couto JM, Higham CF, Hogg G, Cuenca P, Braida C, et al. Somatic instability of the expanded CTG triplet repeat in myotonic dystrophy type 1 is a heritable quantitative trait and modifier of disease severity. Hum Mol Genet. 15 août 2012;21(16):3558-67.
12. Higham CF, Morales F, Cobbold CA, Haydon DT, Monckton DG. High levels of somatic DNA diversity at the myotonic dystrophy type 1 locus are driven by ultra-frequent expansion and contraction mutations. Hum Mol Genet. 6 janv 2012;21(11):2450-63.
13. Day JW, Ranum LPW. RNA pathogenesis of the myotonic dystrophies. Neuromuscul Disord. janv 2005;15(1):5-16.

14. Kinter J, Sinnreich M. Molecular targets to treat muscular dystrophies. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w13916.
15. de Die-Smulders CE, Höweler CJ, Thijs C, Mirandolle JF, Anten HB, Smeets HJ, et al. Age and causes of death in adult-onset myotonic dystrophy. *Brain J Neurol*. août 1998;121 (Pt 8):1557-63.
16. 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*. 5 janv 1999;52(8):1658-1658.
17. New nomenclature and DNA testing guidelines for myotonic dystrophy type 1 (DM1). The International Myotonic Dystrophy Consortium (IDMC). *Neurology*. 28 mars 2000;54(6):1218-21.
18. Mathieu J, Boivin H, Meunier D, Gaudreault M, Bégin P. Assessment of a disease-specific muscular impairment rating scale in myotonic dystrophy. *Neurology*. 13 févr 2001;56(3):336-40.
19. Brembilla-Perrot B, Schwartz J, Huttin O, Frikha Z, Sellal JM, Sadoul N, et al. Atrial Flutter or Fibrillation is the Most Frequent and Life-Threatening Arrhythmia in Myotonic Dystrophy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1 mars 2014;37(3):329-35.
20. Kaminsky P, Brembilla-Perrot B, Pruna L, Poussel M, Chenuel B. Age, conduction defects and restrictive lung disease independently predict cardiac events and death in myotonic dystrophy. *Int J Cardiol*. 20 janv 2013;162(3):172-8.
21. Lau JK, Sy RW, Corbett A, Kritharides L. Myotonic dystrophy and the heart: A systematic review of evaluation and management. *Int J Cardiol*. 1 avr 2015;184:600-8.
22. Pelargonio G, Russo AD, Sanna T, Martino GD, Bellocchi F. Myotonic Dystrophy and the Heart. *Heart*. 12 janv 2002;88(6):665-70.
23. Poussel M, Kaminsky P, Renaud P, Laroppe J, Pruna L, Chenuel B. Supine changes in lung function correlate with chronic respiratory failure in myotonic dystrophy patients. *Respir Physiol Neurobiol*. 1 mars 2014;193:43-51.
24. Kaminsky P, Poussel M, Pruna L, Deibener J, Chenuel B, Brembilla-Perrot B. Organ Dysfunction and Muscular Disability in Myotonic Dystrophy Type 1: *Medicine (Baltimore)*. juill 2011;90(4):262-8.
25. Bégin P, Mathieu J, Almirall J, Grassino A. Relationship between chronic hypercapnia and inspiratory-muscle weakness in myotonic dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med*. juill 1997;156(1):133-9.
26. Veale D, Cooper BG, Gilmartin JJ, Walls TJ, Griffith CJ, Gibson GJ. Breathing pattern awake and asleep in patients with myotonic dystrophy. *Eur Respir J*. 5 janv 1995;8(5):815-8.

27. Pincherle A, Patruno V, Raimondi P, Moretti S, Dominese A, Martinelli-Boneschi F, et al. Sleep breathing disorders in 40 Italian patients with Myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord.* mars 2012;22(3):219-24.
28. Rubinsztein JS, Rubinsztein DC, Goodburn S, Holland AJ. Apathy and hypersomnia are common features of myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 4 janv 1998;64(4):510-5.
29. Modoni A, Silvestri G, Vita MG, Quaranta D, Tonali PA, Marra C. Cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1 (DM1): a longitudinal follow-up study. *J Neurol.* nov 2008;255(11):1737-42.
30. Bertrand JA, Jean S, Laberge L, Gagnon C, Mathieu J, Gagnon JF, et al. Psychological characteristics of patients with myotonic dystrophy type 1. *Acta Neurol Scand.* juill 2015;132(1):49-58.
31. Fu YH, Pizzuti A, Fenwick RG, King J, Rajnarayan S, Dunne PW, et al. An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy. *Science.* 6 mars 1992;255(5049):1256-8.
32. Bouhour F, Bost M, Vial C. Maladie de Steinert. *Presse Médicale.* juin 2007;36(6, Part 2):965-71.
33. Steinberg H, Wagner A. [Hans Steinert: 100 years of myotonic dystrophy]. *Nervenarzt.* août 2008;79(8):961-2, 965-70.
34. Gagnon C, Meola G, Hébert LJ, Puymirat J, Laberge L, Leone M. Report of the first Outcome Measures in Myotonic Dystrophy type 1 (OMMYD-1) international workshop: Clearwater, Florida, November 30, 2011. *Neuromuscul Disord.* déc 2013;23(12):1056-68.
35. Thornton CA. Myotonic Dystrophy. *Neurol Clin.* août 2014;32(3):705-19.
36. Turner C, Hilton-Jones D, Lochmüller H, Hanna MG. MRC Centre for Neuromuscular Diseases 1st (1st December 2010), and 2nd (2nd May 2012) myotonic dystrophy workshops, London, UK and the myotonic dystrophy standards of care and national registry meeting, Newcastle, UK July 2011. *Neuromuscul Disord.* déc 2013;23(12):1069-80.
37. Axford MM, Pearson CE. Illuminating CNS and cognitive issues in myotonic dystrophy: Workshop report. *Neuromuscul Disord.* avr 2013;23(4):370-4.
38. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 8 janv 2005;26(2):319-38.
39. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault J-C. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J.* 3 janv 1993;6(Suppl 16):5-40.
40. Kollarik M, Undem BJ. Mechanisms of acid-induced activation of airway afferent nerve fibres in guinea-pig. *J Physiol.* 1 sept 2002;543(2):591-600.

41. Uldry C, Fitting JW. Maximal values of sniff nasal inspiratory pressure in healthy subjects. *Thorax*. 4 janv 1995;50(4):371-5.
42. Duffin J. Measuring the respiratory chemoreflexes in humans. *Respir Physiol Neurobiol*. 31 juill 2011;177(2):71-9.
43. Mohan RM, Amara CE, Cunningham DA, Duffin J. Measuring central-chemoreflex sensitivity in man: rebreathing and steady-state methods compared. *Respir Physiol*. 1 janv 1999;115(1):23-33.
44. Troyer AD, Borenstein S, Cordier R. Analysis of lung volume restriction in patients with respiratory muscle weakness. *Thorax*. 8 janv 1980;35(8):603-10.
45. Pandit JJ, Mohan RM, Paterson ND, Poulin MJ. Cerebral blood flow sensitivities to CO₂ measured with steady-state and modified rebreathing methods. *Respir Physiol Neurobiol*. 15 oct 2007;159(1):34-44.
46. Serisier DE, Mastaglia FL, Gibson GJ. Respiratory Muscle Function and Ventilatory Control I in Patients with Motor Neurone Disease II in Patients with Myotonic Dystrophy. *QJM*. 20 mars 1982;51(2):205-26.
47. Bugiardini E, Meola G. Consensus on cerebral involvement in myotonic dystrophy: Workshop report: May 24-27, 2013, Ferrere (AT), Italy. *Neuromuscul Disord*. mai 2014;24(5):445-52.
48. Franc DT, Muetzel RL, Robinson PR, Rodriguez CP, Dalton JC, Naughton CE, et al. Cerebral and muscle MRI abnormalities in myotonic dystrophy. *Neuromuscul Disord*. juin 2012;22(6):483-91.
49. Minnerop M, Weber B, Schoene-Bake J-C, Roeske S, Mirbach S, Anspach C, et al. The brain in myotonic dystrophy 1 and 2: evidence for a predominant white matter disease. *Brain*. 1 déc 2011;134(12):3527-43.
50. Ono S, Takahashi K, Jinnai K, Kanda F, Fukuoka Y, Kurisaki H, et al. Loss of catecholaminergic neurons in the medullary reticular formation in myotonic dystrophy. *Neurology*. oct 1998;51(4):1121-4.
51. 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.
52. Millhorn DE, Eldridge FL. Role of ventrolateral medulla in regulation of respiratory and cardiovascular systems. *J Appl Physiol*. 1 oct 1986;61(4):1249-63.
53. Carroll JE, Zwillich CW, Weil JV. Ventilatory response in myotonic dystrophy. *Neurology*. déc 1977;27(12):1125-8.

54. van De Meché FGA, Boogaard JM, van Den Berg B. Treatment of hypersomnolence in myotonic dystrophy with a CNS stimulant. *Muscle Nerve*. 1 mai 1986;9(4):341-4.
55. Heinemann HO, Goldring RM. Bicarbonate and the regulation of ventilation. *Am J Med*. sept 1974;57(3):361-70.



Lack of correlation between the ventilatory response to CO₂ and lung function impairment in myotonic dystrophy patients: Evidence for a dysregulation at central level

Mathias Poussel ^{a,b,*}, Catherine Thil ^{a,c}, Pierre Kaminsky ^{b,d,e}, Magalie Mercy ^c,
Emmanuel Gomez ^c, Ari Chaouat ^{c,f}, François Chabot ^{c,f}, Bruno Chenuel ^{a,b}

^a Department of Pulmonary Function Testing and Exercise Physiology, CHU Nancy, Nancy, F-54000, France

^b EA 3450 DevAH – Development, Adaptation and Disadvantage, Cardiorespiratory Regulations and Motor Control, Université de Lorraine, F-54505, France

^c Pulmonology Department, CHU Nancy, Nancy, F-54000, France

^d Department of Internal Medicine, CHU Nancy, Nancy, F-54000, France

^e Reference Centre in Neuromuscular Diseases, CHU Nancy, Nancy, F-54000, France

^f EA-7298 INGRES, Université de Lorraine, F-54505, France

Received 15 September 2014; received in revised form 4 February 2015; accepted 11 February 2015

Abstract

Myotonic dystrophy Type 1 (DM1) is the most common muscular dystrophy in adults. Respiratory failure is common but clinical findings support a dysregulation of the control of breathing at central level, furthermore contributing to alveolar hypoventilation independently of the severity of respiratory weakness. We therefore intended to study the relationship between the ventilatory response to CO₂ and the impairment of lung function in DM1 patients. Sixty-nine DM1 patients were prospectively investigated (43.5 ± 12.7 years). Systematic pulmonary lung function evaluation including spirometry, plethysmography, measurements of respiratory muscle strength, arterial blood gas analysis and ventilatory response to CO₂ were performed. Thirty-one DM1 patients (45%) presented a ventilatory restriction, 38 (55%) were hypoxaemic and 15 (22%) were hypercapnic. Total lung capacity decline was correlated to hypoxaemia ($p = 0.0008$) and hypercapnia ($p = 0.0013$), but not to a decrease in ventilatory response to CO₂ ($p = 0.194$). Ventilatory response to CO₂ was reduced to 0.85 ± 0.67 L/min/mmHg and not correlated to respiratory muscle weakness. Ventilatory response to CO₂ was neither different among restricted/non-restricted patients ($p = 0.2395$) nor among normoxaemic/hypoxaemic subjects ($p = 0.6380$). The reduced ventilatory response to CO₂ in DM1 patients appeared independent of lung function impairment and respiratory muscle weakness, suggesting a central cause of CO₂ insensitivity.

© 2015 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Myotonic dystrophy; Lung function; Muscle; Control of breathing

1. Introduction

Among muscular dystrophies in adults, myotonic dystrophy Type 1 (DM1, Steinert's disease) is one of the most common with a prevalence of 3–15/100,000 in Europe [1]. DM1 is an autosomal dominant inherited disorder caused by an unstable trinucleotide (CTG) repeat in the 3' untranslated region of a myotonin kinase gene at chromosome 19q13.3 [2]. The clinical course is clearly progressive from distal weakness to proximal weakness and involves multisystem features [3,4]. Besides the classical view as a neuromuscular disease (the majority of DM1 research focused on neuromuscular aspects), nowadays

DM1 has to be also considered as a brain disorder regarding the central nervous system (CNS) and cognitive dysfunctions. Indeed, if lung function impairment [5] or cardiac conduction diseases [6,7] have been well described and have a clear prognostic value, the major issues affecting quality of life in DM1 patients are the CNS and cognitive dysfunctions [8,9]. The control of breathing has been shown to be affected, with the description of numerous clinical findings such as irregular breathing pattern [10], sleep breathing disorders [11] or excessive daytime sleepiness [12], supporting a dysregulation at the central level. Respiratory failure is the commonest cause of mortality [13] but the precise role of the dysregulation of the control of breathing needs to be clarified. In particular, it is not clear cut if a centrally mediated process may further contribute to alveolar hypoventilation independently of the severity of respiratory muscle and diaphragmatic weakness.

* Corresponding author. Department of Pulmonary Function Testing and Exercise Physiology, CHU Nancy, Nancy, F-54000, France. Tel.: +33(3) 83 68 37 40; fax: +33(3) 83 68 37 39.

E-mail address: m.poussel@chu-nancy.fr (M. Poussel).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2015.02.006>

0960-8966/© 2015 Elsevier B.V. All rights reserved.

This study was therefore designed to investigate the relationship between the ventilatory response to CO₂ and the impairment of lung function in a group of DM1 patients to test the hypothesis that CO₂ sensitivity is independent of respiratory muscle and lung function impairment.

2. Materials and methods

2.1. Subjects and experimental protocol

Adult patients (18 years of age and older) with a clinical diagnosis of myotonic dystrophy type 1 referred to the Reference Centre in Neuromuscular Diseases were prospectively enrolled in the study from April 2008 to June 2013. Clinical diagnosis was always confirmed by molecular analysis. The CTG repeat sequence was analysed on leukocytes by polymerase chain reaction assays and analysis of restriction fragment length polymorphisms, and the Southern blot technique [14,15]. Lung function was assessed in the “Pulmonary Function Testing and Exercise Physiology Department” of Nancy University Hospital (France). All individuals were examined and classified by the same senior physician (P. Kaminsky) according to a standardised five-point muscular impairment rating scale, in which a score of 1 indicated no muscular impairment at all, a score of 2 indicated minimal signs without distal weakness except for digit flexors, a score of 3 indicated distal weakness without proximal weakness except for elbow extensors, a score of 4 indicated moderate proximal weakness, and a score of 5 indicated severe weakness (MIRS) [16]. All assessments were performed during a 1- to 3-day hospital stay. Patients needing noninvasive ventilation were excluded from the study in order to focus on the early phases of the disease and to more accurately assess the first signs of respiratory dysfunction. All pulmonary function tests (including spirometry, arterial blood sampling, respiratory muscle strength and ventilatory response to carbon dioxide assessments) were performed in a single session for each patient. Physical examinations and pulmonary function tests were performed within an interval of 2 days. The study was approved by the Nancy University Hospital Local Ethics Committee and informed consent was obtained from all subjects before their participation.

2.2. Lung and respiratory muscle functions

All pulmonary function tests met appropriate standards of the European Respiratory Society/American Thoracic Society [17]. Spirometry and plethysmography were both performed in the upright seated position. Data were compared with the predicted normal values obtained by the European Coal and Steel Community and expressed as a percentage of the predicted value [18]. The flow/volume curve and lung volumes were respectively assessed by open-circuit spirometry and plethysmography (Vmax - Autobox V62J Encore, SensorMedics, Yorba Linda, CA, U.S.A.). Ventilatory restriction was defined as both vital capacity (VC) and total lung capacity (TLC) <80% of predicted value.

Voluntary maximal inspiratory pressure (MIP) and maximal expiratory pressure (MEP) were both measured in the seated

position using a standard flanged mouthpiece. A small leak in the mouthpiece prevented contribution of the orofacial muscles. MIP was measured from residual volume (RV) and MEP was measured from TLC, both according to standard techniques [19,20]. The procedures were repeated at least three times and the best value was recorded [19,20]. MIP and MEP were expressed as a percentage of predicted values [21].

2.3. Ventilatory response to carbon dioxide

Ventilatory response to CO₂ was achieved by a classical steady-state method [22,23]. Briefly, patients were seated comfortably on a chair in a quiet room, in a condition of relaxed wakefulness. They breathed room air through a low dead-space face mask (Hans Rudolph mask, 7400 oro-nasal series, Hans Rudolph, Kansas City, KS, U.S.A.) connected to a pneumotachograph (MediGraphics Prevent pneumotachograph, Medical Graphics, St. Paul, MN, U.S.A.). The pneumotachograph was connected to a T-piece. Inspiratory and expiratory flows were measured, and the respiratory gas was continuously sampled from the pneumotachograph for the measurement of expired CO₂ and O₂ partial pressure (PETCO₂ and PETO₂). O₂ and CO₂ concentrations were determined by rapidly responding O₂ and CO₂ analysers (Datex analysers, Medical Graphics, St. Paul, MN, U.S.A.). Respiratory flow, PETCO₂ and PETO₂ were digitised at 200 Hz for breath-by-breath calculation of ventilation (V_E; L/min).

Each session lasted approximately 30 min. Following a period of resting spontaneous breathing (room air) of 10 min (allowing to reach a stable steady-state ventilation representing the basal spontaneous ventilation), one arm of the T-piece received successively a gas mixture consisting of 3% and 6% CO₂ (with 21% O₂) in a random order. Each steady-state ventilatory response to CO₂ (i.e. 3% and 6% CO₂) lasted 5 min and was separated by at least a 10 min period of spontaneous breathing (room air) rather than performed consecutively to minimise any interactive effect [22,23].

V_E and PETCO₂ were averaged over the last minute of the ventilatory response for both gas mixtures (i.e. 3% V_E and 3% PETCO₂; 6% V_E and 6% PETCO₂) and the ventilatory response to CO₂ was calculated as the slope between both steady-state steps using the following equation:

$$\text{Ventilatory response to CO}_2 \text{ (L/min/mmHg)} \\ = (6\%V_E - 3\%V_E) / (6\%PETCO_2 - 3\%PETCO_2)$$

The slope was taken as an estimation of the central-chemoreflex sensitivity as previously described [22,23].

2.4. Arterial blood sampling and blood gas analysis

Arterial blood gases were withdrawn at rest from the radial artery of the nondominant arm while the patient was seated for 10 minutes and following a positive Allen's test. A sterile, self-filling and disposable pre-heparinized system was used to take 1.5 ml of arterial blood (DRIHEP Plus, Vacutainer Systems, Becton Dickinson, U.S.A.). Arterial oxygen partial pressure (PaO₂) and arterial carbon dioxide partial pressure (PaCO₂) were determined within 10 minutes after sampling

Table 1
Characteristics of the 69 DM1 patients studied by Muscular Impairment Rating Scale (MIRS).

	MIRS 1–2		MIRS 3		MIRS 4–5		p*
	n = 29 (42%)		n = 18 (26%)		n = 22 (32%)		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Age	42	12.8	45	10.6	46.2	13.5	0.3351
Height (cm)	163.9	9	164.9	8.4	159.8	10.8	0.1816
Weight (kg)	66.9	17.7	68.1	14.2	75	22.1	0.4279
BMI	24.8	6	25.1	5.5	29.2	8.1	0.1181
VC (% pred)	88.8	21	76	15.3	56.4	19.7	<0.0001
TLC (% pred)	88	17	79.1	13	65.3	17.3	0.0015
FVC (% pred)	87.3	19.2	69.8	15.8	54.7	21.6	<0.0001
FEV1 (% pred)	83.6	20.8	67.9	13.2	53.8	20.3	<0.0001
MIP (% pred)	42.2	24	37.3	15.7	34.5	11.7	0.8696
MEP (%pred)	26.5	15.2	19.7	7.8	24.3	13.1	0.3747
PaCO ₂ (mmHg)	40.5	5.3	42.9	3.6	42.3	6.5	0.2847
PaO ₂ (mmHg)	84.8	14.4	73.9	9	75.7	16.1	0.0480
CTG	627	378	718	462	748	329	0.5605
Ventilatory response to CO ₂ (L/min/mmHg)	1.03	0.83	0.98	0.64	0.50	0.36	0.01

BMI =body mass index; DM1 =myotonic dystrophy type 1; VC =vital capacity; TLC =total lung capacity; FVC =forced vital capacity; FEV1 =forced expiratory volume in one second; MIP =maximal inspiratory pressure; MEP =maximal expiratory pressure; CTG =number of CTG repeats.
SD =standard deviation; *Kruskal–Wallis test.

(ABL 800, Radiometer, Copenhagen, Denmark). Room temperature and barometric pressure were used daily to adjust calibrations and measurements. Quality control of blood-gas equipment was performed twice a day. Hypercapnia was defined as PaCO₂ >45 mmHg and hypoxaemia as PaO₂ <80 mmHg.

2.5. Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the JMP® Pro 10.0.2 package (2012 SAS Institute Inc). Data were expressed as mean ± standard deviation. Groups according to the MIRS clinical classification were compared by Fisher's exact test for qualitative variables and by Kruskal–Wallis test for quantitative variables. Correlations were investigated by using least-square linear regression techniques. Correlation between FVC and MIP was investigated using logarithmic regression as previously described [24]. The level of significance was set at 5%.

3. Results

3.1. Patients

Sixty-nine DM1 patients with a mean age of 43.5 ± 12.7 years (43 females) were investigated. No statistically significant differences were observed between the MIRS groups in terms of anthropometric data or number of CTG repeat (Table 1).

3.2. Lung function and blood gas analysis

Spirometric, respiratory muscle strength and blood gas analysis data for each MIRS group are shown in Table 1. Forced vital capacity (FVC) was correlated ($p = 0.0002$) to maximal inspiratory pressure (Fig. 1) and the number of CTG repeats ($p = 0.0065$; Fig. 2). TLC decline was strongly correlated to hypoxaemia ($p = 0.0008$) and hypercapnia ($p = 0.0013$), but not to a decline in ventilatory response to CO₂ ($p = 0.194$).

Thirty-one DM1 patients (45%) presented a restrictive ventilatory pattern and also a higher BMI ($p = 0.0386$), a greater number of CTG repeats ($p = 0.0225$) and were more hypoxaemic ($p = 0.0084$). Neither respiratory muscle weakness (MIP, $p = 0.085$; MEP, $p = 0.0933$) nor ventilatory response to CO₂ ($p = 0.2395$) was different between ventilatory restricted and non-restricted DM1 patients (Table 2).

Hypoxaemia was observed in 38 patients (55%). Among them, 21 also presented a ventilatory restriction. Hypoxaemic patients were clearly overweighted (78.1 ± 17.6 vs 62.4 ± 17.5 ; $p = 0.0005$), with a higher BMI (29.7 ± 6.8 vs 23.6 ± 6.1 ; $p = 0.0004$) and with a higher degree of lung function impairment (FEV1, FVC, VC, TLC; $p < 0.03$). Neither respiratory muscle weakness (MIP, MEP) nor the number of CTG repeats was different between hypoxaemic and normoxaemic patients ($p = \text{NS}$).

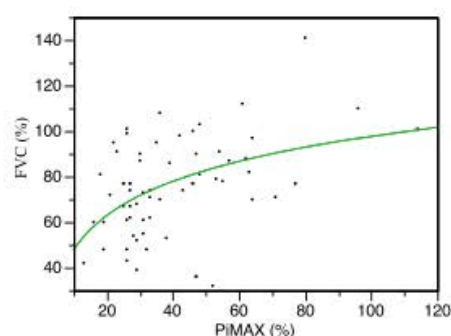


Fig. 1. Curvilinear relation between forced vital capacity (FVC) expressed as % of predicted value (%) and maximal inspiratory pressure (PiMAX) expressed as percentage of predicted value (%).
($\text{CVF} (\%) = -1.93 + 21.63 \times \text{Log} (\text{PiMAX}(\%)); p = 0.0002; r^2 = 0.21$)

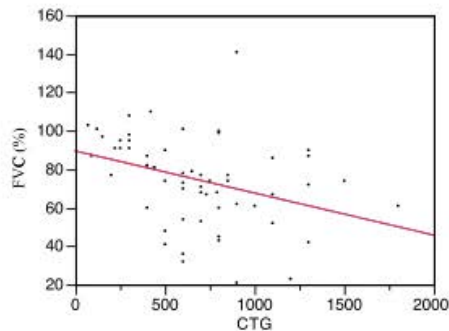


Fig. 2. Forced vital capacity (FVC) expressed as percentage of predicted value (%) is correlated to the number of CTG repeats (FVC (%) = $89.48 - 0.02 \times \text{CTG}$; $p = 0.0065$; $r^2 = 0.125$).

Hypercapnia was observed in 15 patients (22%) and 9 of them also presented a ventilatory restriction. Hypercapnic patients presented a higher number of CTG repeats (850 ± 269 vs 635 ± 386 ; $p = 0.0155$) but no difference regarding MIP and MEP values.

3.3. Ventilatory response to carbon dioxide

Ventilatory response to CO_2 was reduced to 0.85 ± 0.67 L/min/mmHg and not correlated to respiratory muscle weakness (i.e. MIP, MEP; $p = \text{NS}$) or the number of CTG repeat. Ventilatory response to CO_2 was neither different among restricted/non-restricted patients ($p = 0.2395$) nor among normoxaemic/hypoxaemic subjects ($p = 0.6380$). The reduced

Table 2
Characteristics of the 69 DM1 patients studied with and without ventilatory restriction.

	Ventilatory restriction		No ventilatory restriction		p^*
	n = 31 (45%)		n = 38 (55%)		
	Mean	SD	Mean	SD	
Age	43.1	11.9	43.7	13.4	0.9375
Height (cm)	161	9.5	163.7	8.7	0.1958
Weight (kg)	74.9	19.5	67.9	18.5	0.1333
BMI	29	7.4	25.4	6.7	0.0386
VC (% pred)	58.6	15.2	90.8	16.8	<0.0001
TLC (% pred)	63.4	11.4	93.5	12.5	<0.0001
FVC (% pred)	57.1	17	87.4	17.5	<0.0001
FEV1 (% pred)	55.4	15.8	84.9	16.9	<0.0001
MIP (% pred)	34.7	15.9	44	21.7	0.0850
MEP (%pred)	21	11	26.4	14	0.0933
PaCO ₂ (mmHg)	43.2	6.8	40.1	4.7	0.0606
PaO ₂ (mmHg)	74.1	13.3	84.3	15.2	0.0084
CTG	820	380	680	336	0.0225
Ventilatory response to CO ₂ (L/min/mmHg)	0.77	0.51	0.92	0.73	0.2395

BMI = body mass index; DM1 = myotonic dystrophy type 1; VC = vital capacity; TLC = total lung capacity; FVC = forced vital capacity; FEV1 = forced expiratory volume in one second; MIP = maximal inspiratory pressure; MEP = maximal expiratory pressure; CTG = number of CTG repeats. SD = standard deviation; *Kruskal–Wallis test.

Table 3
Ventilatory response to carbon dioxide of the 69 DM1 patients regarding lung function and arterial blood gas.

	n (%)	Ventilatory response to carbon dioxide (L/min/mmHg)		
		Mean	SD	p^*
Lung function (TLC & FVC)	69			
Restriction	31 (45%)	0.77	0.51	0.2395
No restriction	38 (55%)	0.92	0.73	
PaO ₂ (mmHg)	69			
<80	38 (55%)	0.84	0.65	0.6380
≥80	31 (45%)	0.87	0.71	
PaCO ₂ (mmHg)	69			
≥45	15 (22%)	0.55	0.27	0.0388
<45	54 (78%)	0.94	0.72	

DM1 = myotonic dystrophy type 1; TLC = total lung capacity; FVC = forced vital capacity.

SD = standard deviation; *Kruskal–Wallis test.

ventilatory response to CO_2 was more pronounced among hypercapnic patients (Table 3).

4. Discussion

DM1 has always been categorised as a neuromuscular disease, but more recently it has also been considered as a brain disorder. The central finding of our study, i.e. the reduced ventilatory response to hypercapnic stimulation in DM1 patients, independently of lung function impairment, especially in a restrictive manner and respiratory muscle weakness, greatly suggests a central cause of CO_2 insensitivity.

Even if the ventilatory sensitivity to CO_2 using a steady-state protocol could be questionable for methodological reasons, it enables a true estimation of central chemoreflex CO_2 sensitivity [22]. In clinical practice, because steady-state tests involve long exposures and subjects' tolerance is limited, only 2 hypercapnic steps are generally measured [22], assuming linearity of the response. Regarding the other methodologies available for a quantitative assessment of the respiratory chemoreflex characteristics, it has already been shown that the modified rebreathing method yields values for ventilatory CO_2 sensitivity similar to steady-state values [23,25]. This latter assertion is especially true when steady-state sensitivity is estimated from 2 hypercapnic steps method [22,23].

In our study, ventilatory response to CO_2 was reduced to 0.85 ± 0.67 L/min/mmHg in DM1 patients. Using the same methodology, ventilatory response to CO_2 in healthy subjects is usually higher between 2.53 ± 1.10 [25] and 3.2 ± 0.3 L/min/mmHg [23], highlighting the clear reduced ventilatory response to CO_2 of our DM1 population. Previous works [26] have already suggested such reduction in the ventilatory response to CO_2 in DM patients, even though using the rebreathing method, but have been principally attributed to muscle weakness and with no clear evidence for a possible defect of central respiratory control.

Lung function impairment (respiratory muscle and diaphragmatic weakness, ventilatory restriction, hypoxaemia and hypercapnia) [5] and cardiac dysfunctions [6,7] have been well described and their prognostic value has long been

demonstrated, but the major issues affecting quality of life in DM1 patients are the CNS and cognitive dysfunctions [8,9]. Numerous clinical findings such as irregular breathing pattern [10], excessive daytime sleepiness [12] or more recently sleep breathing disorders observed in DM1 patients [11] support the hypothesis of a dysregulation of the control of breathing at central level. For example, in a population of Italian DM1 patients, Pincherle et al. [11] showed excessive daytime sleepiness (EDS; based on the Epworth Sleepiness Scale) and fatigue (Krupp's Fatigue Severity Scale) in, respectively, 7/40 (17.5%) and 18/40 (45%) patients. Neither EDS nor fatigue was correlated to obstructive sleep apnoea supporting a dysfunction of sleep regulatory circuits in the CNS. Several aspects of CNS involvement [27,28] have been recently reviewed [29] essentially based on neuroimaging [30,31], neuropathology or neuropsychology studies [27]. Even if suitable CNS biomarkers still need to be formally established, there is evidence for direct involvement of bulbar neurons in the reticular formation of the brainstem [32,33]. Indeed, post-mortem studies of DM patients show reduced serotonergic and catecholaminergic neurons, respectively, in the dorsal raphe and superior central nuclei and in the medullary reticular formation [32,33]. The brainstem respiratory network may therefore be affected, leading to a dysfunction of the CO₂ sensitive ventilatory control system explaining the reduced ventilator response to CO₂ observed in our DM1 population. This instability of the respiratory system control could be in accordance with other suggestive finding such as irregular [10] or even periodic breathing [11] pattern in DM1 patients.

Our results confirm such hypothesis of a centrally mediated process. FVC was greatly and positively correlated ($p=0.0002$) to MIP, and TLC decline was correlated to hypoxaemia ($p=0.0008$) and hypercapnia ($p=0.0013$), highlighting the consequences on the lung function of the well known respiratory muscle weakness [8] (i.e. neuromuscular aspect of DM1). Alveolar hypoventilation leading to hypoxaemia and hypercapnia is often exclusively attributed to respiratory muscles impairment, but considering DM1 as a brain disorder it becomes questionable whether a central component of the disease may further be involved. Specific assessment of the ventilatory responsiveness to CO₂ therefore offers considerable insight into the involvement of the CNS. Ventilation is very closely matched to metabolic demands and the ventilatory control system has to compensate rapidly for changes, especially regarding increasing arterial PCO₂. At the CNS level, carbon dioxide produces its effects mainly by increasing the acidity of cerebrospinal fluid, which stimulates chemoreceptors in the brainstem, and has probably also a direct stimulant effect [34]. In our study, a weak ventilatory response to CO₂ was neither correlated to reduction in TLC ($p=0.194$) nor to respiratory muscle weakness (i.e. MIP, MEP), and no difference between ventilatory restricted and non-restricted DM1 patients ($p=0.2395$) was found. These findings suggest clearly a central cause of CO₂ insensitivity, independently of lung function impairment and respiratory muscle weakness.

Furthermore, hypercapnia was detected in 15 patients (22%) presenting a similar degree of respiratory muscle weakness as

non-hypercapnic patients. Although the causes of alveolar hypoventilation in DM1 patients are complex, this clinical finding is also consistent with the pathophysiological hypothesis based on an abnormality of central ventilatory control mechanism, contributing to chronic alveolar hypoventilation, independently of the severity of respiratory weakness [35,36]. The fact that the ventilatory response to CO₂ is significantly reduced ($p=0.0388$; Table 3) in DM1 patients presenting already a hypercapnia is not surprising, but it may be impossible to determine the causal relationship. If it could reasonably be argued that a low sensitivity to CO₂ predisposes to CO₂ retention, on the other hand, a decreased ventilatory response to CO₂ is virtually inevitable in chronic hypercapnic patients knowing that the slope of the ventilatory response to CO₂ varies inversely with the arterial bicarbonate concentration [37]. But whether the impaired ventilatory response predicts a future hypercapnia needs to be clinically assessed.

Our study on a large sample of DM1 patients showed a clear reduced ventilatory response to CO₂ in DM1 patients independently of lung function impairment and respiratory muscle weakness, suggesting a central cause of CO₂ insensitivity. This brainstem respiratory network dysfunction could also be involved in sleep breathing disorders, irregular breathing pattern or periodic breathing and excessive daytime sleepiness. Our results add another evidence to consider DM as a brain disorder, in addition to the traditionally categorisation as a neuromuscular disease. The precise role of the control of breathing dysfunction at the CNS level in the sleep breathing disturbances observed in such patients needs to be clarified.

References

- [1] Harper P, editor. Myotonic dystrophy. 3rd ed. London: W.B. Saunders.; 2001. p. 436.
- [2] Harley H.G., Brook J.D., Rundle S.A., et al. Expansion of an unstable DNA region and phenotypic variation in myotonic dystrophy. *Nature* 1992;355:545–6.
- [3] Kaminsky P, Poussel M, Pruna L, Deibener J, Chenuel B, Brembilla-Perrot B. Organ dysfunction and muscular disability in myotonic dystrophy type 1. *Medicine* 2011;90:262–8.
- [4] Thornton C.A. Myotonic dystrophy. *Neurol Clin* 2014;32:705–19.
- [5] Poussel M, Kaminsky P, Renaud P, Laroppe J, Pruna L, Chenuel B. Supine changes in lung function correlate with chronic respiratory failure in myotonic dystrophy patients. *Respir Physiol Neurobiol* 2014;193:43–51.
- [6] Brembilla-Perrot B, Schwartz J, Huttin O, et al. Atrial flutter or fibrillation is the most frequent and life-threatening arrhythmia in myotonic dystrophy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014;37:329–35.
- [7] Kaminsky P, Brembilla-Perrot B, Pruna L, Poussel M, Chenuel B. Age, conduction defects and restrictive lung disease independently predict cardiac events and death in myotonic dystrophy. *Int J Cardiol* 2013;162:172–8.
- [8] Turner C., Hilton-Jones D., Lochmüller H., Hanna M.G. MRC Centre for Neuromuscular Diseases 1st (1st December 2010), and 2nd (2nd May 2012) myotonic dystrophy workshops, London, UK and the myotonic dystrophy standards of care and national registry meeting, Newcastle, UK July 2011. *Neuromuscul Disord* 2013;23:1069–80.
- [9] Axford M.M., Pearson C.E. Illuminating CNS and cognitive issues in myotonic dystrophy: workshop report. *Neuromuscul Disord* 2013;23:370–4.
- [10] Veale D., Cooper B.G., Gilmartin J.J., Walls T.J., Griffith C.J., Gibson G.J. Breathing pattern awake and asleep in patients with myotonic dystrophy. *Eur Respir J* 1995;8:815–18.

- [11] Pincherle A., Patruno V., Raimondi P., et al. Sleep breathing disorders in 40 Italian patients with myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord* 2012;22:219–24.
- [12] Rubinsztein J.S., Rubinsztein D.C., Goodburn S., Holland A.J. Apathy and hypersomnia are common features of myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:510–15.
- [13] Mathieu J., Allard P., Potvin L., Prevost C., Begin P. A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 1999;52:1658–62.
- [14] Brook J.D., McCurrach M.E., Harley H.G., et al. Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell* 1992;69:385.
- [15] Fu Y.H., Pizzuti A., Fenwick R.G. Jr, et al. An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy. *Science* 1992;255:1256–8.
- [16] Mathieu J., Boivin H., Meunier D., Gaudreault M., Begin P. Assessment of a disease-specific muscular impairment rating scale in myotonic dystrophy. *Neurology* 2001;56:336–40.
- [17] Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319–38.
- [18] Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E., Pedersen O.F., Peslin R., Yernault J.C. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993;16:5–40.
- [19] Kollarik M., Undem B.J. Mechanisms of acid-induced activation of airway afferent nerve fibres in guinea-pig. *J Physiol* 2002;543:591–600.
- [20] Troosters T., Gosselink R., Decramer M. Respiratory muscle assessment. In: Gosselink R., Stam H., editors. *Lung function testing*. European Respiratory Society; 2005. p. 57–71.
- [21] Uldry C., Fitting J.W. Maximal values of sniff nasal inspiratory pressure in healthy subjects. *Thorax* 1995;50:371–5.
- [22] Duffin J. Measuring the respiratory chemoreflexes in humans. *Respir Physiol Neurobiol* 2011;177:71–9.
- [23] Mohan R.M., Amara C.E., Cunningham D.A., Duffin J. Measuring central-chemoreflex sensitivity in man: rebreathing and steady-state methods compared. *Respir Physiol* 1999;115:23–33.
- [24] De Troyer A., Borenstein S., Cordier R. Analysis of lung volume restriction in patients with respiratory muscle weakness. *Thorax* 1980;35:603–10.
- [25] Pandit J.J., Mohan R.M., Paterson N.D., Poulin M.J. Cerebral blood flow sensitivities to CO₂ measured with steady-state and modified rebreathing methods. *Respir Physiol Neurobiol* 2007;159:34–44.
- [26] Serisier D.E., Mastaglia F.L., Gibson G.J. Respiratory muscle function and ventilatory control. I in patients with motor neurone disease. II in patients with myotonic dystrophy. *Q J Med* 1982;51:205–26.
- [27] Bugiardini E., Meola G. Consensus on cerebral involvement in myotonic dystrophy: workshop report: May 24–27, 2013, Ferrere (AT), Italy. *Neuromuscul Disord* 2014;24:445–52.
- [28] Gagnon C., Meola G., Hebert L.J., Puymirat J., Laberge L., Leone M. Report of the first Outcome Measures in Myotonic Dystrophy type 1 (OMMYD-1) international workshop: Clearwater, Florida, November 30, 2011. *Neuromuscul Disord* 2013;23:1056–68.
- [29] Meola G., Sansone V. Cerebral involvement in myotonic dystrophies. *Muscle Nerve* 2007;36:294–306.
- [30] Franc D.T., Muetzel R.L., Robinson P.R., et al. Cerebral and muscle MRI abnormalities in myotonic dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2012;22:483–91.
- [31] Minnerop M., Weber B., Schoene-Bake J.C., et al. The brain in myotonic dystrophy 1 and 2: evidence for a predominant white matter disease. *Brain* 2011;134:3530–46.
- [32] Ono S., Takahashi K., Jinnai K., et al. Loss of catecholaminergic neurons in the medullary reticular formation in myotonic dystrophy. *Neurology* 1998;51:1121–4.
- [33] Ono S., Takahashi K., Jinnai K., et al. Loss of serotonin-containing neurons in the raphe of patients with myotonic dystrophy: a quantitative immunohistochemical study and relation to hypersomnia. *Neurology* 1998;50:535–8.
- [34] Millhorn D.E., Eldridge F.L. Role of ventrolateral medulla in regulation of respiratory and cardiovascular systems. *J Appl Physiol* (1985) 1986;61:1249–63.
- [35] Carroll J.E., Zwillich C.W., Weil J.V. Ventilatory response in myotonic dystrophy. *Neurology* 1977;27:1125–8.
- [36] van der Meche F.G., Boogaard J.M., van den Berg B. Treatment of hypersomnolence in myotonic dystrophy with a CNS stimulant. *Muscle Nerve* 1986;9:341–4.
- [37] Heinemann H.O., Goldring R.M. Bicarbonate and the regulation of ventilation. *Am J Med* 1974;57:361–70.

RESUME DE LA THESE

Introduction : La dystrophie myotonique de type 1 (MD1 ou myotonie de Steinert) est la plus fréquente des dystrophies musculaire de l'adulte en Europe. L'atteinte respiratoire est fréquente et conditionne le pronostic de la maladie. Plusieurs études suggèrent une dysfonction de la commande ventilatoire centrale, contribuant à l'hypoventilation alvéolaire, indépendamment de l'atteinte musculaire respiratoire. Le but de notre étude est d'évaluer la relation entre la réponse ventilatoire à l'hypercapnie et la fonction respiratoire dans une population de patients MD1.

Matériel et Méthodes : Soixante-neuf patients MD1 ont été inclus de manière prospective entre 2008 et 2013 (âge moyen : 43.5 ans, 43 femmes). Chaque patient a réalisé, au cours d'une même journée, une exploration complète de la fonction respiratoire, incluant des gaz du sang artériels, un spirométrie, une pléthysmographie, une mesure des pressions maximales, ainsi qu'une évaluation de la réponse ventilatoire au CO₂, selon la méthode de l'état stable.

Résultats : Trente-et-un patients (45%) présentaient un trouble ventilatoire restrictif, 38 (55%) étaient hypoxémiques et 15 (22%) étaient hypercapniques. Le déclin de la capacité pulmonaire totale (CPT) était corrélée à l'hypoxémie ($p=0.0008$) et à l'hypercapnie ($p=0.0013$), mais n'était pas liée à la diminution de la réponse ventilatoire à l'hypercapnie ($p=0.19$). La réponse ventilatoire au CO₂ était en moyenne de 0.85 ± 0.67 L/min/mmHg et n'était pas corrélée à l'atteinte des muscles respiratoires. La réponse ventilatoire au CO₂ n'était pas différente chez les sujets ayant un trouble ventilatoire restrictif par rapport à ceux sans trouble ventilatoire restrictif ($p=0.24$).

Discussion : La réponse ventilatoire au CO₂ chez les patients MD1 est diminuée. Elle apparaît comme étant indépendante de l'atteinte fonctionnelle et musculaire respiratoire, suggérant une cause centrale à la sensibilité réduite à l'hypercapnie. Cette dysfonction centrale du contrôle de la respiration pourrait expliquer les apnées centrales, la somnolence diurne excessive, fréquemment observées dans cette population.

Titre en anglais : Lack of relationship between reduction in the ventilatory response to CO₂ and lung function impairment in myotonic dystrophy patients : evidence for a dysregulation at central level.

THESE: MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2015

MOTS-CLES: dystrophie myotonique – fonction respiratoire – hypercapnie – atteinte centrale

INTITULE ET ADRESSE:

UNIVERSITE DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9 avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX