Maladie de Steinert : quelle observance de la ventilation non-invasive ? pour quels bénéfices ?

Laboratoire du sommeil
Laboratoire HP2
INSERM U1042
Université Joseph Fourier
Grenoble, France

Jean-Louis Pépin, Jean-Christian Borel,
Renaud Tamisier, Yves Dauvilliers et Patrick Lévy

Remerciements
David Orlikowski et Frédéric Lofaso (Garches)

(Photo : J.-Marc Blache/Mission)

Inserm

Hypoxie-PhysioPathologie

Ventilation non invasive dans la myotonie de Steinert : Pourquoi est-ce si compliqué ?

- **Atteinte multi systémique**

- **Indications/cibles potentielles d'efficacité de la ventilation non invasive au cours de la myotonie de Steinert**
  - Anomalies respiratoires nocturnes
  - Gaz du sang et sensibilité des centres respiratoires
  - Conséquences cardiovasculaires

- **Observance du traitement/Protocole arrêt de la VNI**
  - Variabilité et faible observance
  - Les raisons de l'inobservance

- **Pourquoi faut-il persévérer ?/Protocole arrêt de la VNI**
  - Effet cardiovasculaire ?
  - Réduction nombre décompensations ? Mortalité ?

Inserm

Hypoxie-PhysioPathologie

Dystrophie myotonique de Steinert

Myotonie et une atteinte multi systémique associant, à des degrés divers

Un déficit musculaire,

Des troubles du rythme et/ou de conduction cardiaque,

Une cataracte,

Une atteinte endocrinienne, syndrome inflammatoire

Des troubles respiratoires et du sommeil, une calvitie.

La plus fréquente des dystrophies musculaires de l'adulte

Prévalence 1/20 000 (1/350 autour du Lac Saint Jean)

Atteinte multi systémique au cours de la maladie de Steinert

106 patients (48 hommes), âge : 43.7 12.8 ans

	%
Pneumology	
Restrictive lung disease	
VC and TLC <80%	61.3
VC and TLC <70%	34.0
PaO2 <75 mm Hg	36.8
PaCO2 >43 mm Hg	34.9
Cardiology	
LVEF <50%	12.3
Rhythm disorder	20.8
Conduction disorder (pacemaker excluded)	30.2
Pacemaker	27.4
Ophthalmology	
Cataract	43.4
Endocrinology	
Diabetes	17.1
Hypercholesterolemia	21.0
Hypertriglyceridemia	47.6
Gonadal insufficiency (in male patients)	58.1
Miscellaneous	
Social disability	21.7
Excessive daytime sleepiness	28.6
Digestive disorder	41.5
IgG deficiency	56.2

Kaminski P et al. Medicine 2011;90:262-268

Ventilation non invasive dans la myotonie de Steinert : Pourquoi est-ce si compliqué ?

- **Atteinte multi systémique**

- **Indications/cibles potentielles d'efficacité de la ventilation non invasive au cours de la myotonie de Steinert**
  - Anomalies respiratoires nocturnes
  - Gaz du sang et sensibilité des centres respiratoires
  - Conséquences cardiovasculaires

- **Observance du traitement/Protocole arrêt de la VNI**
  - Variabilité et faible observance
  - Les raisons de l'inobservance

- **Pourquoi faut-il persévérer ?/Protocole arrêt de la VNI**
  - Effet cardiovasculaire ?
  - Réduction nombre décompensations ? Mortalité ?

Inserm

Hypoxie-PhysioPathologie

Anomalies respiratoire nocturnes au cours de la myotonie de Steinert

- **Manifestations respiratoires très variables d'un patient à l'autre : SAS obstructif, central ou hypoventilation en sommeil paradoxal**

- **Hypersomnie est très fréquente mais pas clairement reliée à l'hypercapnie ou aux anomalies respiratoires nocturnes**

- **Lien potentiel entre anomalies respiratoires nocturnes et :**
  - arythmies
  - Dysfonction endothéliale

- **Ventilation non invasive :**

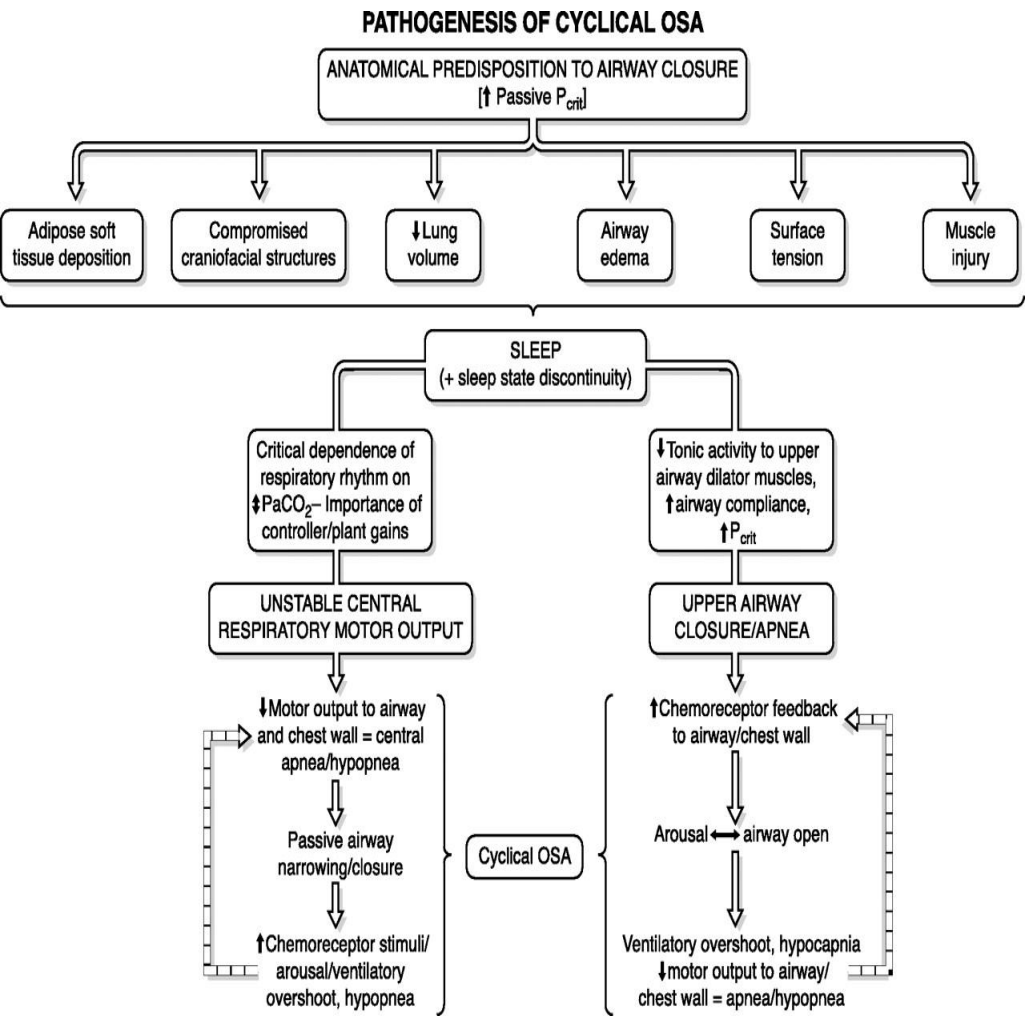
Efficacité sur les symptômes ? Hypercapnie ? Complications cardiovasculaires ?

Inserm

Hypoxie-PhysioPathologie

SAS obstructif au cours de la myotonie de Steinert

Quels sont les facteurs favorisants ?



- Anomalies cranio-faciales favorisant le collapsus des VAS

- Faiblesse musculaire des muscles dilatateurs du pharynx
- Surpoids, obésité plus fréquents que dans d'autres maladies neuromusculaires
- Réduction du volume pulmonaire associée avec une réduction de calibre des VAS

Dempsey J A et al. Physiol Rev 2010;90:47-112

SAS obstructif au cours de la myotonie de Steinert

Polysomnographie, 17 patients non somnolents (ESS<10)

Sleep efficiency, %	92.5±7.1 (78–100)
Sleep latency, minute	15.5±6.5 (5.5–29)
REM sleep, % of total sleep time	14.8±7.3 (1.4–25.8)
Mean SpO_2 during sleep, %	93.9±3.3 (85–97)
Nadir SpO_2 during sleep, %	81.7±10.8 (53–94)
SpO_2<90%, % of total sleep time	11.3±21.4 (0–79.2)
REM SpO_2, %	92.5±5.4 (77–98)
Non-REM SpO_2, %	94.2±3.0 (87–98)
ODI, per hour of sleep	19.7±20.3 (0.4–65.6)
REM ODI, per hour of REM	28.2±26.8 (0–77)
Non-REM ODI, per hour of NREM	16.8±18.7 (0.3–63.1)
AHI, events/ hour of sleep	21.5±14.5 (2.1–52.4)
Apnea index, events/h of sleep	4.6±4.1 (0.3–13.3)
Hypopnea index, events/h of sleep	16.9±13.2 (0.7–49.5)
REM AHI, events/h of REM	33.7±20.2 (2.9–78.7)
NonREM AHI, events/h of NREM	19.1±14.6 (2–53.1)

Tous sauf un avaient un SAS (IAH>5/h) : 13 SAOS, 3 SASC

Kiyan E et al. Sleep Breath 2010;14:19-24

SAS au cours de la myotonie de Steinert

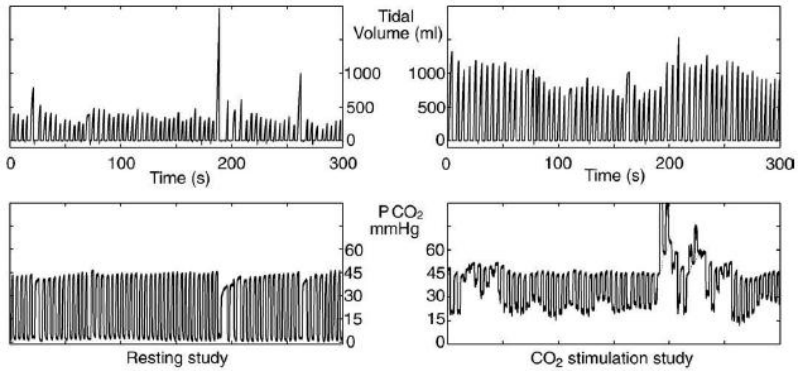
Etude cas témoin

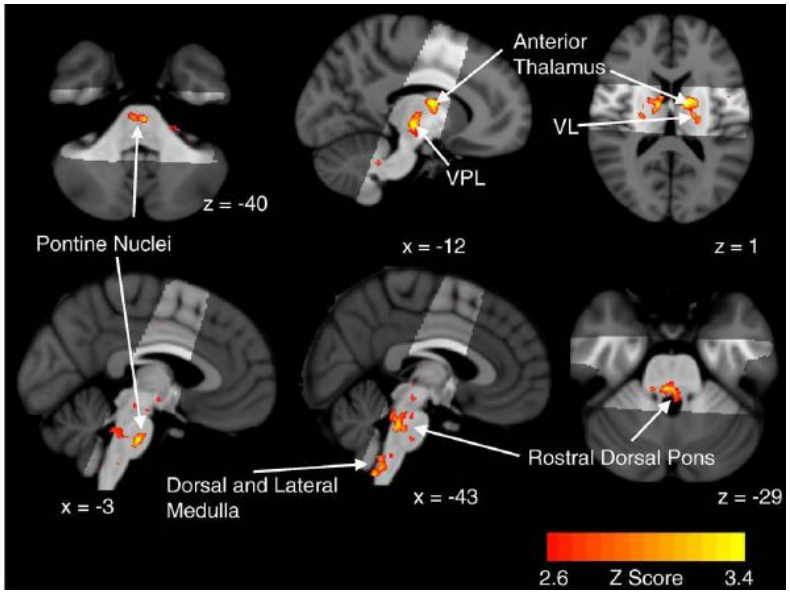
	DM1 patients (*n* = 40)	Controls (*n* = 40)	P
Apnea index, n/h	2.28 (0-68)	0.35 (0-26.8)	0.001
Hypopnea index, n/h	5.6 (0-49.6)	5.4 (0-24.9)	0.65
Central apnea index, n/h	1.4 (0-43)	0 (0-5.1)	< 0.0001
Obstructive apnea index, n/h	0.45 (0-28.0)	0 (0-25.8)	0.16
Mixed apnea index, n/h	0 (0-38)	0 (0-95)	0.025
Apnea/hypopnea index, n/h	10.4 (0.5-92)	5.3 (0-36.5)	0.062
AHI during REM sleep, n/h	3.7 (0-60.5)	4.0 (0-59.3)	0.52
AHI during NREM sleep, n/h	12.4 (0.2-102.5)	5.2 (0-43.2)	0.013
AHI, n/h			
< 5, %	27.5	42.5	0.0114*
[5-15], %	30.0	15.0	
[15-30], %	15.0	35.0	
≥ 30, %	27.5	7.5	
Mean SpO_2, %	92.8 (82-97)	95.9 (86-98.3)	< 0.0001
Minimal SpO_2%	80 (55-91)	88 (76-93)	< 0.0001
Sleep time with SpO_2 < 90%, %	7.05 (0-99.4)	0 (0-34.6)	< 0.0001

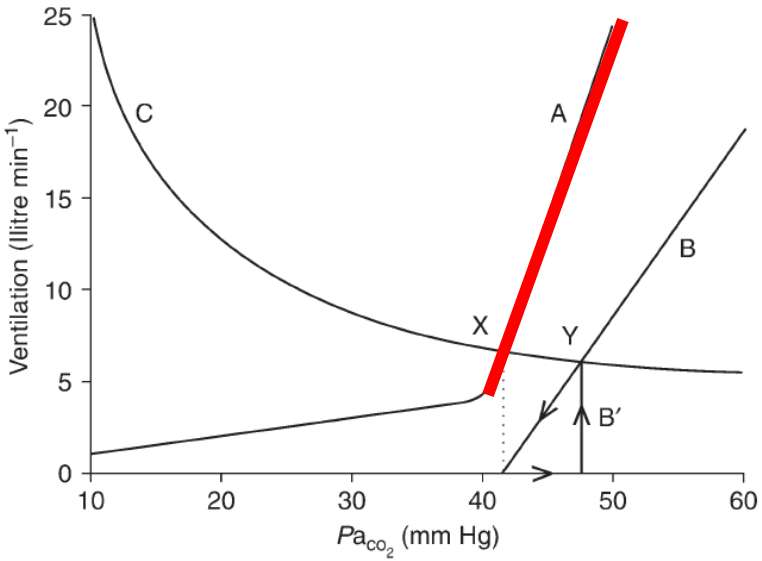
Parmi les 11 patients présentant in IAH élevé , 9 présentaient un SAS central (IAH central moyen 22.9/h)

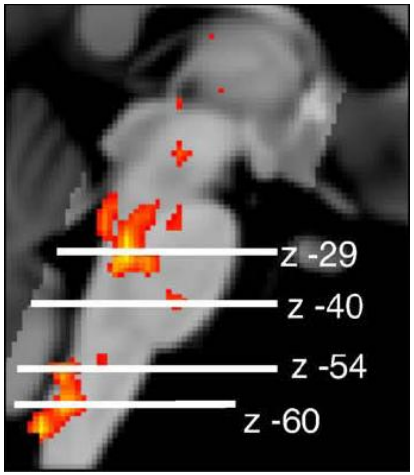
Yu H et al. Sleep 2011;34:165-70

Commande ventilatoire









Pattinson K

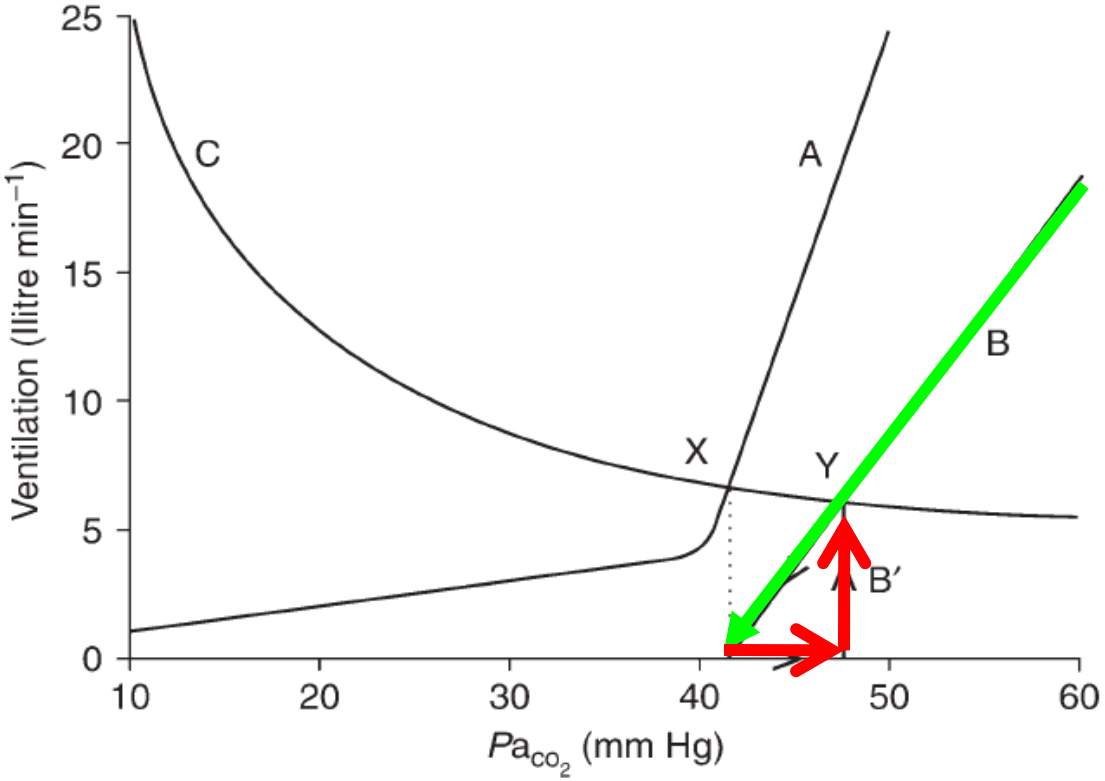
Br J Anaesth 2008; 100: 747–58

Pattinson K Neuro image 2008; In Press

Inserm

Hypoxie-PhysioPathologie

ommande ventilatoire et myotonie de Steinert



Niveau de PaCO2 fréquemement élevé (30% des patients) y compris quand atteinte musculaire limitée

Diminution sensibilité CO2, apnées centrales fréquentes

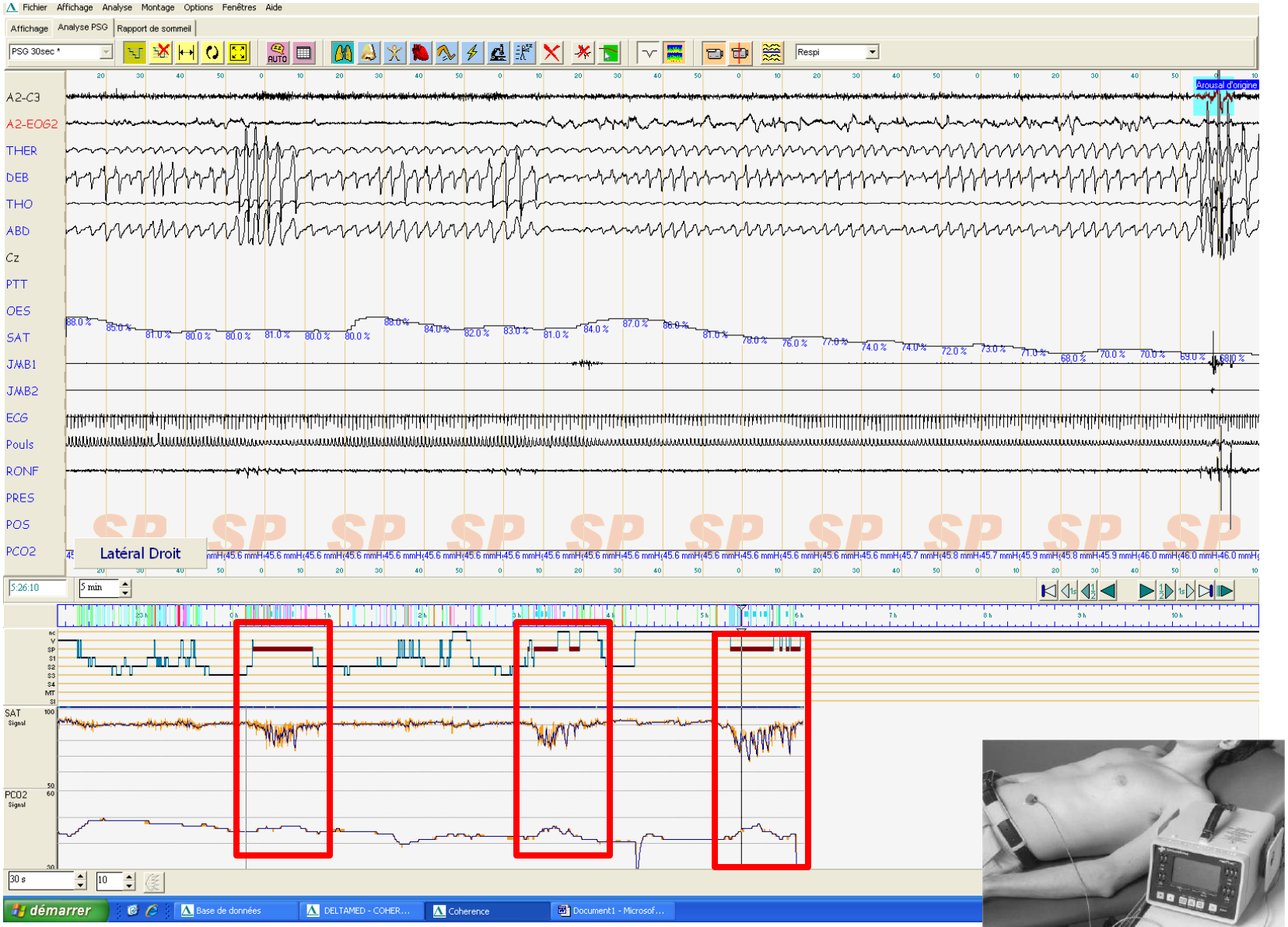
Hypoventilation centrale du à une perte neuronale au niveau des centres respiratoires ?

Inserm

Hypoxie-PhysioPathologie

Anomalies respiratoires nocturnes dans la myotonie de Steinert

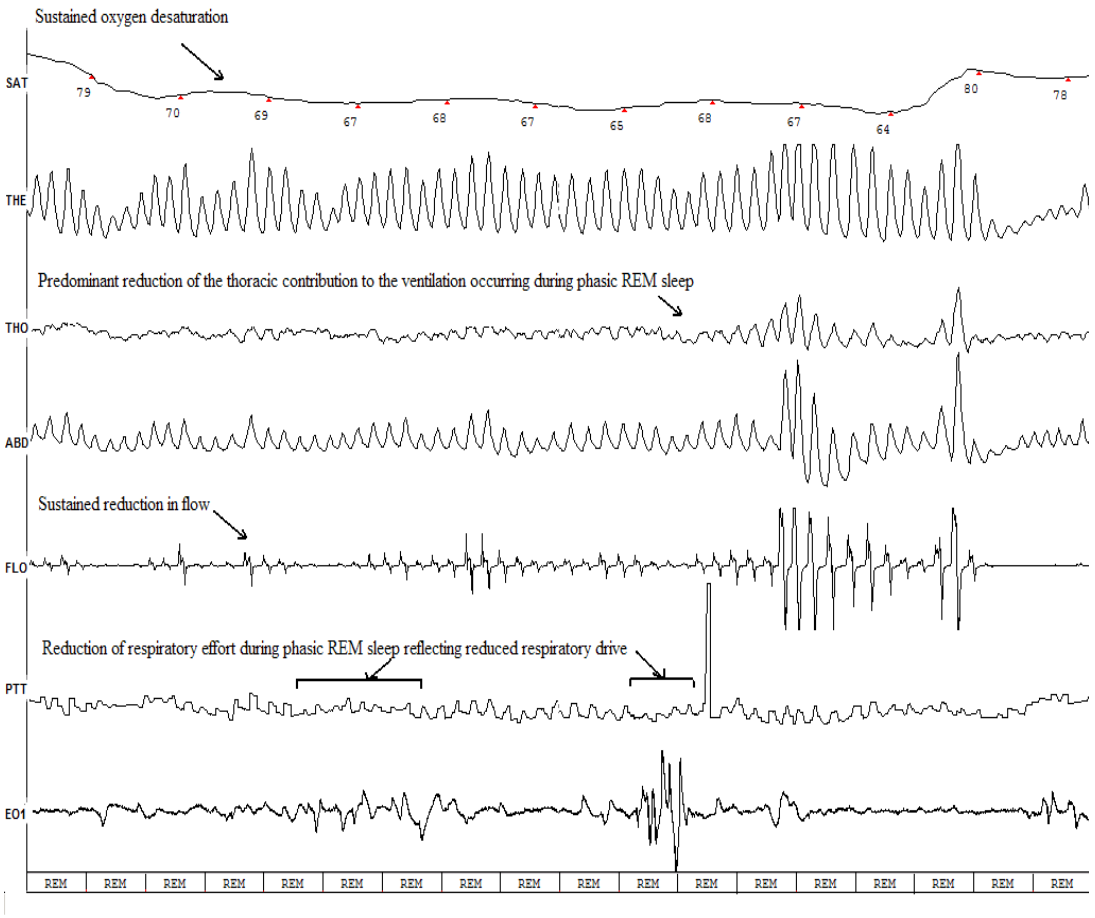
Hypoventilation en sommeil paradoxal

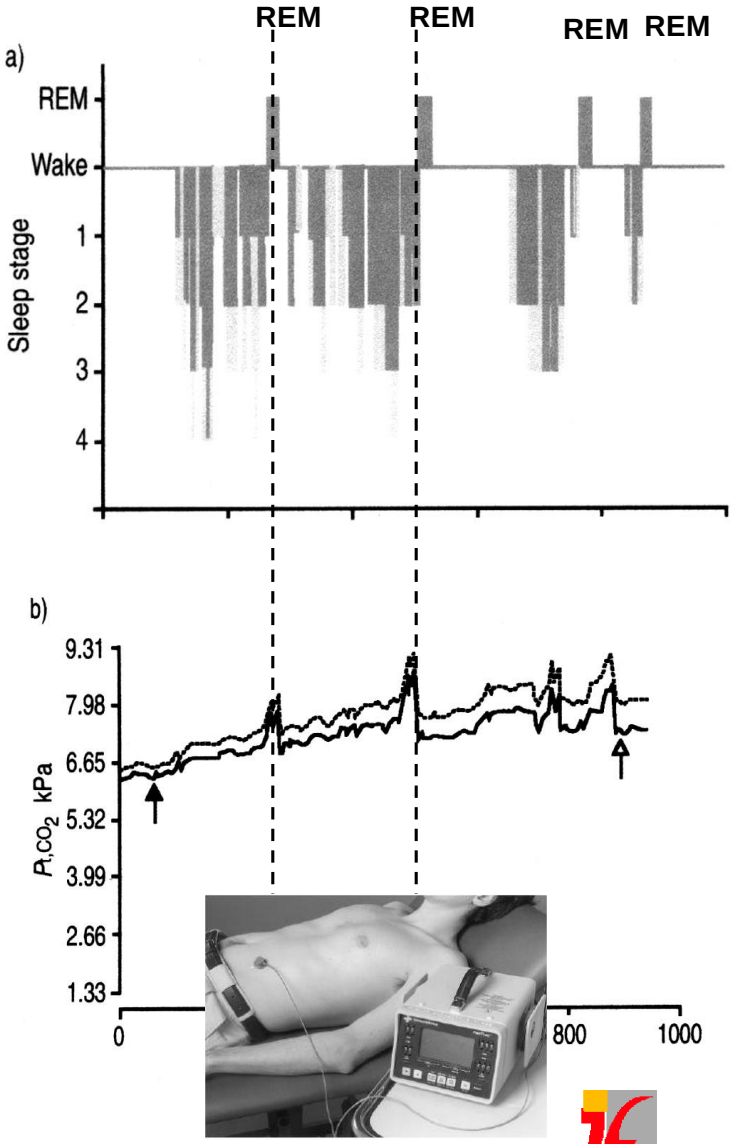


PaCO2 diurne élevée

Hypoventilation de sommeil paradoxal

Elevation aigue nocturne de la PaCO2



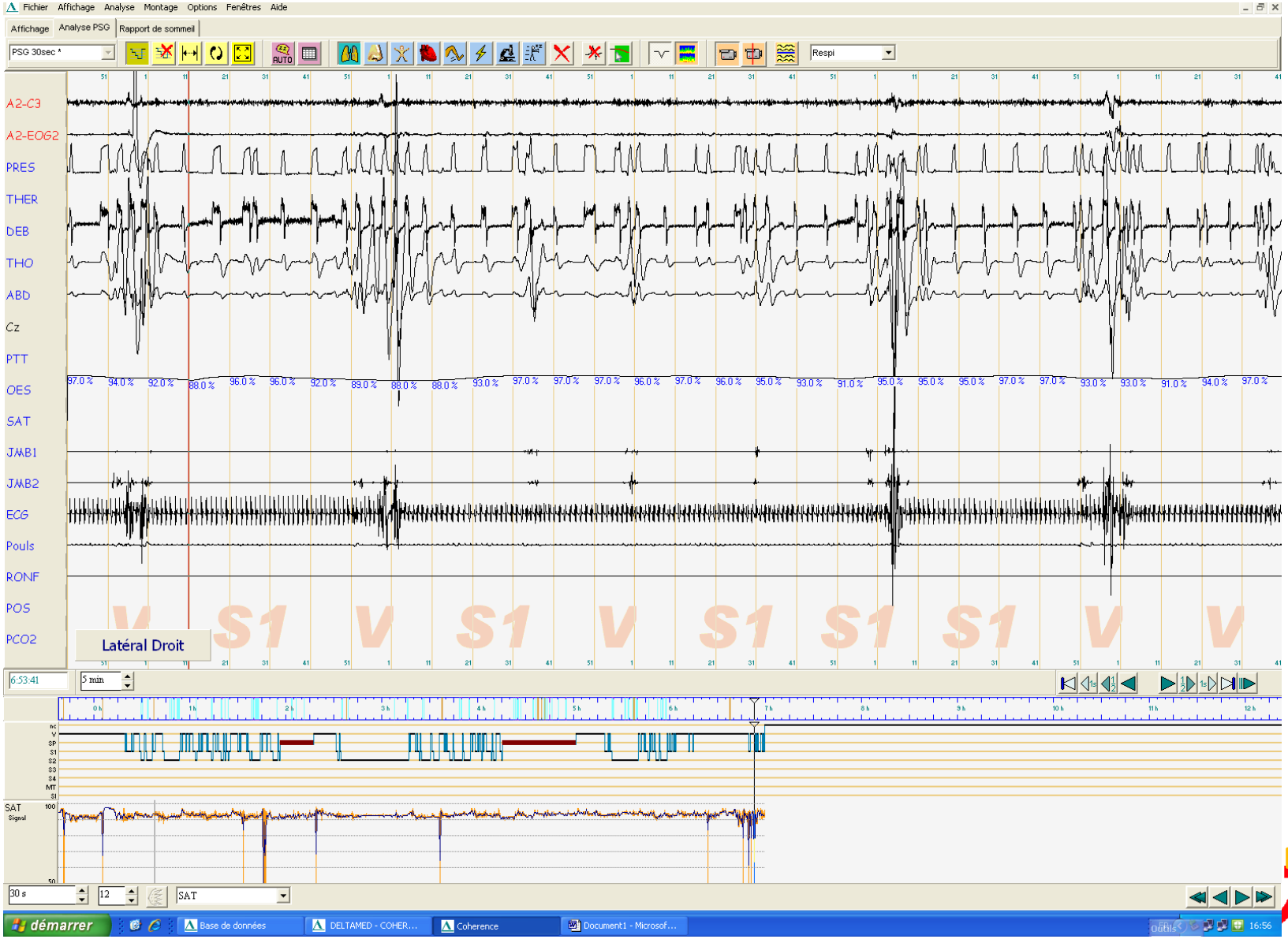


Puis élévation diurne de la PaCO2

Chouri-Pontarollo N Chest 2007; 131:148–155

Anomalies respiratoires nocturnes dans la myotonie de Steinert

Evénements centraux persistant sous VNI



Fréquence de rattrapage élevée dans la myotonie de steinert

Myotonie de Steinert

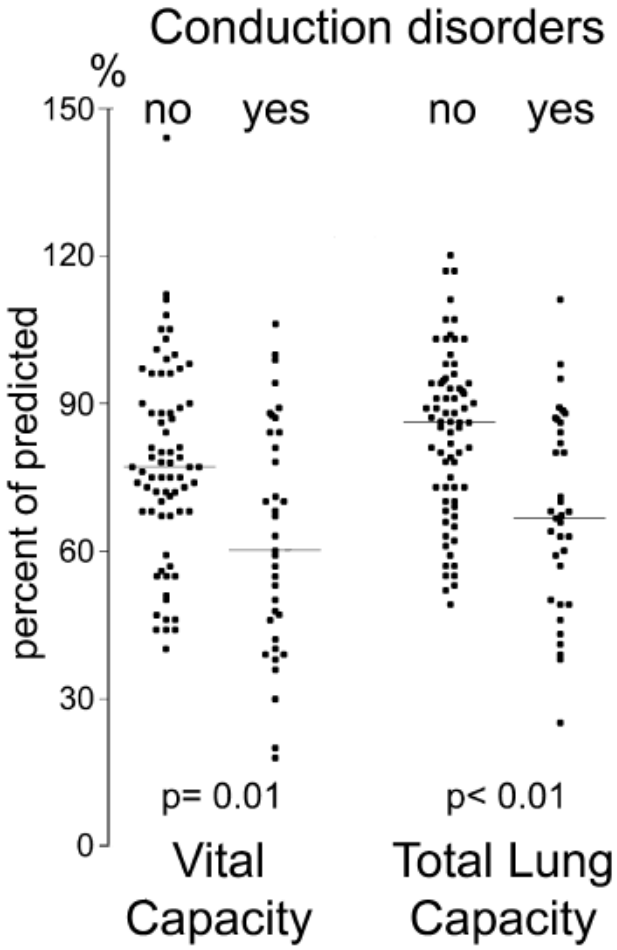
Characteristic	Sudden Death		Death from Progressive Neuromuscular Respiratory Failure		Death from Any Cause	
	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value
Age†	1.16 (0.76–1.75)	0.50	1.81 (1.20–2.74)	0.005	1.46 (1.13–1.87)	0.003
Muscular-impairment score‡						
1 or 2			1.0		1.0	
3			1.28 (0.20–8.19)	0.80	1.13 (0.47–2.73)	0.79
4			2.85 (0.60–13.55)	0.19	1.47 (0.67–3.19)	0.33
5			13.07 (2.77–61.61)	0.001	4.54 (2.02–10.19)	<0.001
Heart failure			5.39 (1.46–19.82)	0.01	2.85 (1.20–6.74)	0.02
Atrial tachyarrhythmia	5.18 (2.28–11.77)	<0.001	2.41 (1.10–5.31)	0.03	2.59 (1.55–4.32)	<0.001
Pacemaker	1.35 (0.51–3.56)	0.54	1.80 (0.77–4.20)	0.17	1.46 (0.82–2.60)	0.19
Ventricular tachyarrhythmia					6.41 (2.30–17.89)	<0.001
Severe ECG abnormality§	3.30 (1.24–8.78)	0.02	1.33 (0.53–3.33)	0.55	1.58 (0.90–2.81)	0.11

Holter rythmique chaque année : Pace maker et défibrillateur

Groh WJ et al. NEJM 2008;358:2688-97.

Atteinte multi systémique au cours de la maladie de Steinert

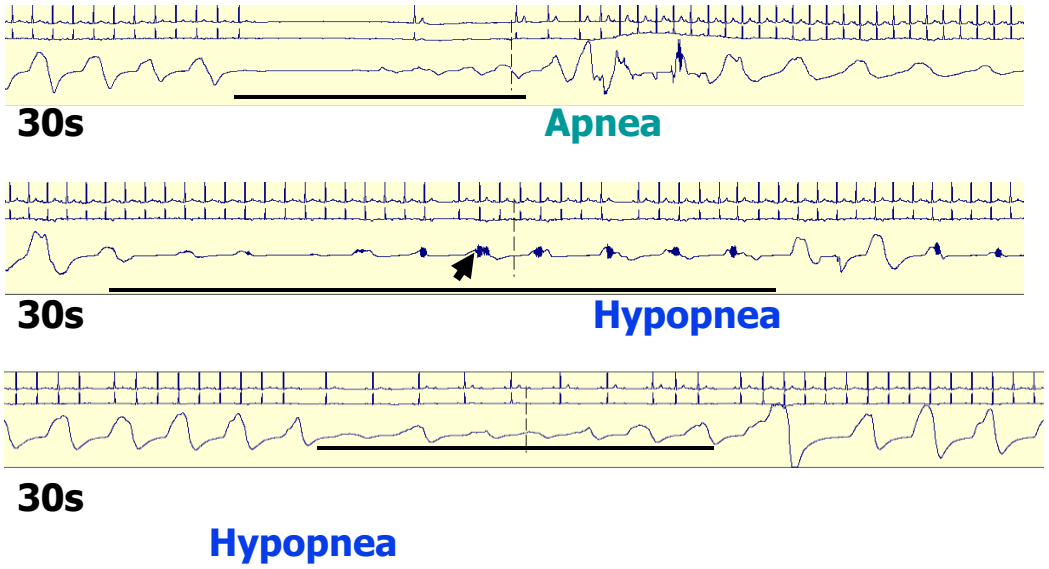
106 patients (48 hommes), âge : 43.7 12.8 ans



Kaminski P et al. Medicine 2011;90:262-268

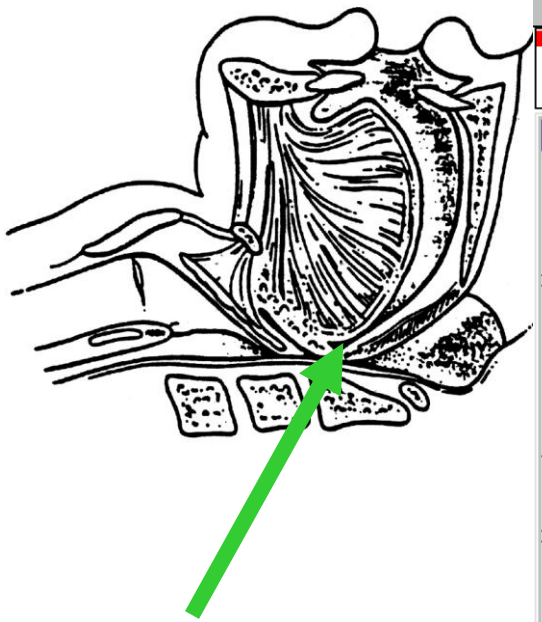
L'aggravation des atteintes musculaires, cardiaque et respiratoires est parallèle

Relation entre arythmies et anomalies respiratoires nocturnes



Pépin et al, Sleep Med 2009

Anomalies respiratoire nocturnes au cours de la myotonie de Steinert



Relation entre arythmies et anomalies respiratoires nocturnes

Acute effects
- Repetitive hypoxia and reoxygenation
- Repetitive hypercapnia
- Cyclical vagal and sympathetic nerve activity

Atrial dilatation
- Increased RV and LV afterload
- Ventricular stretch (LV wall stress)
- Myocardial ischemia

Chronic effects
- Increased sympathetic nerve activity
- Increased pulmonary and systemic blood pressure
- Proatherogenic and prothrombotic state

Adverse and atrial ventricular remodeling
- Atrial dilatation and hypertrophy
- Ventricular hypertrophy (concentric or eccentric)
- Myocardial ischemia/infarction
- Systolic and diastolic heart failure

Proarrhythmic effects
- Atrial fibrillation, flutter or tachycardia
- Sinus bradycardia, sinus or AV block
- Ventricular ectopics, tachycardia or fibrillation

Chan and Wilcox *Expert Rev Cardiovasc Ther 2010;8:981–994*

Inserm

Hypoxie-PhysioPathologie

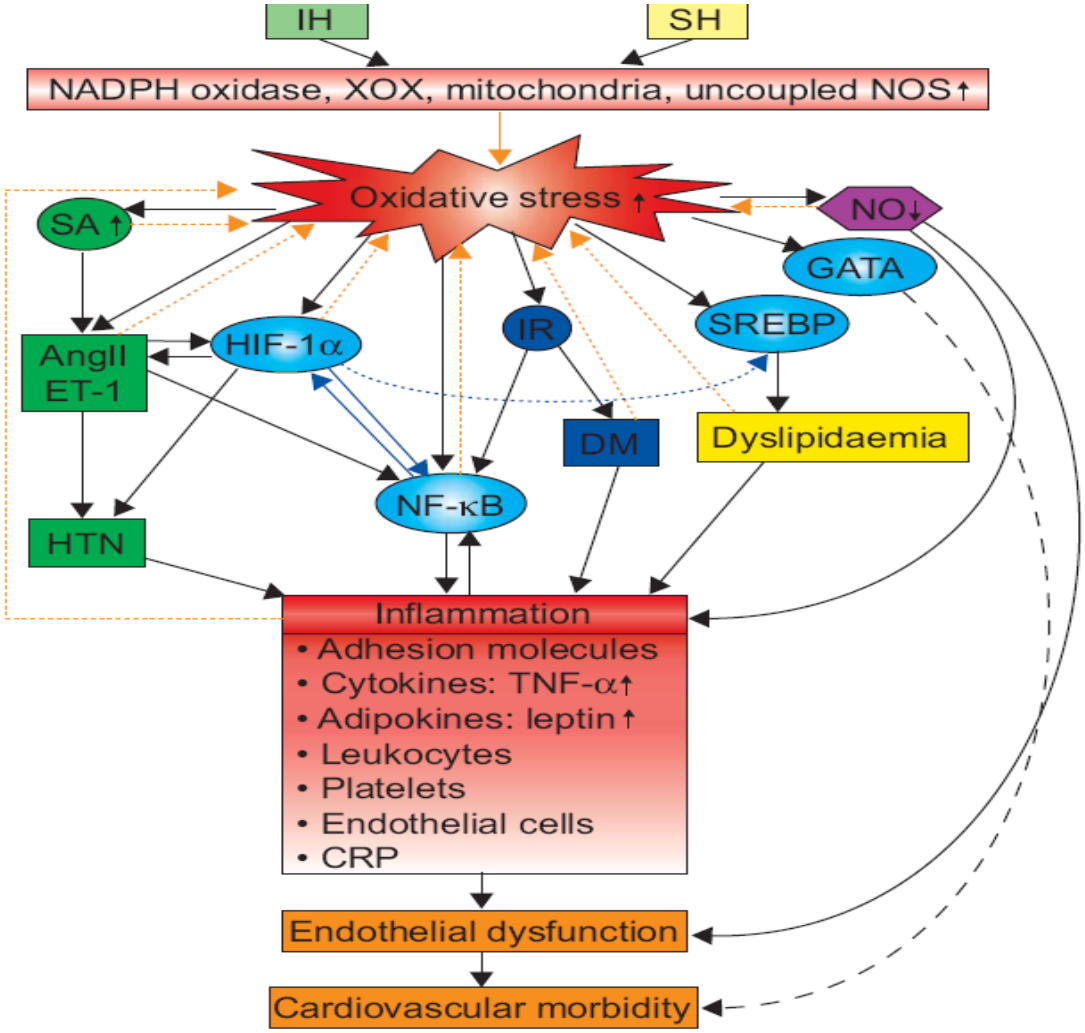
Relation entre arythmies et anomalies respiratoires nocturnes dans la myotonie de Steinert

Patient no.	Block				Tachyarrhythmias				SA syndrome
	Atrio-ventricular		Sino-atrial		Atrial		Ventricular		
	SA−	SA+	SA−	SA+	SA−	SA+	SA−	SA+	
1					Yes	Yes			Yes
2				Yes	Yes				Yes
3					Yes	Yes			Yes
4					Yes	Yes			Yes
5					Yes	Yes			Yes
6		Yes		Yes	Yes	Yes		Yes	Yes
7				Yes	Yes	Yes			Yes
8									No[a]
9					Yes				No[a]
10	Yes			Yes					No[a]
11			Yes	Yes	Yes	Yes			Yes
12									Yes
13				Yes	Yes	Yes			Yes
14					Yes	Yes			Yes
15				Yes	Yes	Yes			Yes
16					Yes	Yes			Yes
17					Yes	Yes	Yes		Yes
18			Yes						Yes
19									Yes
20			Yes						Yes

Tous sauf 3 présentaient des anomalies respiratoires nocturnes et des arythmies associées

Lazarus A et al. Neuromuscular Disorders 2007;17:392–399

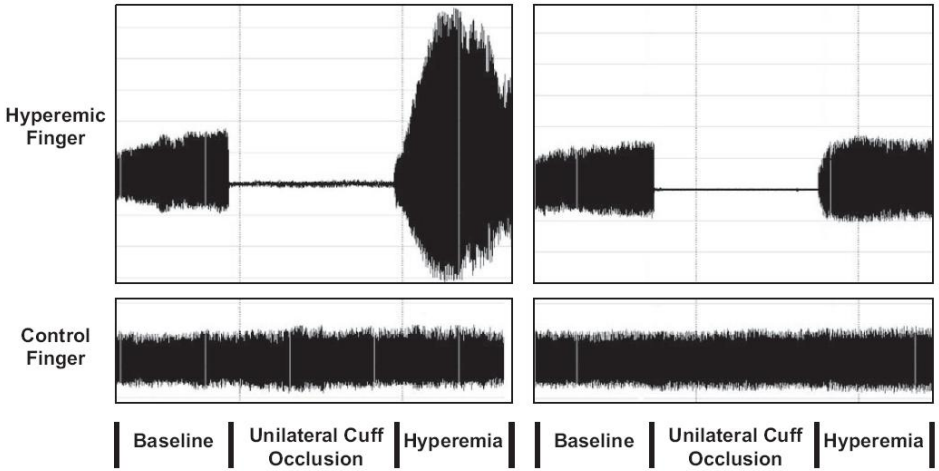
Mécanismes pouvant favoriser une dysfonction endothéliale dans la maladie de Steinert

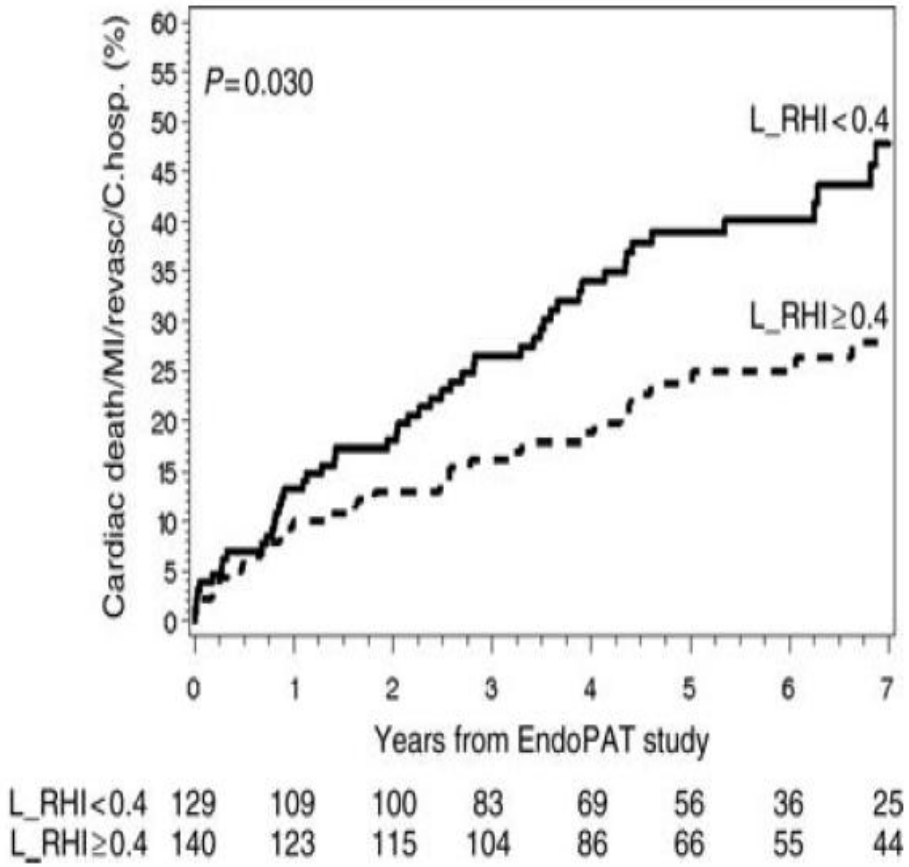


Lavie L et al. Eur Respir J 2009; 33: 1467–1484

Hypoxie-PhysioPathologie

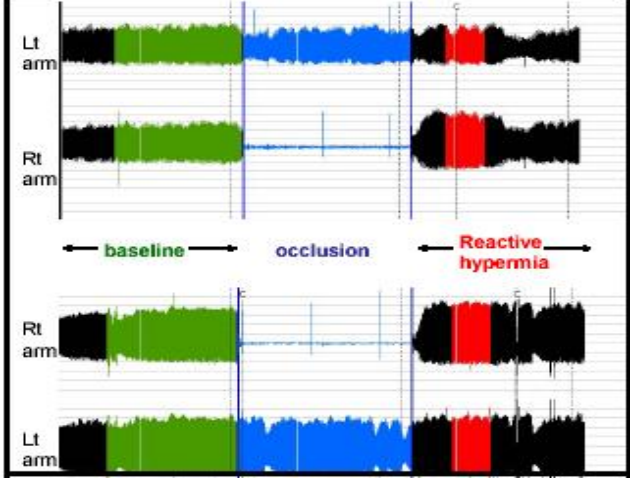
Mesure de la fonction endothéliale par tonus artériel périphérique : Prédicteur validé de mortalité cardiovascualier



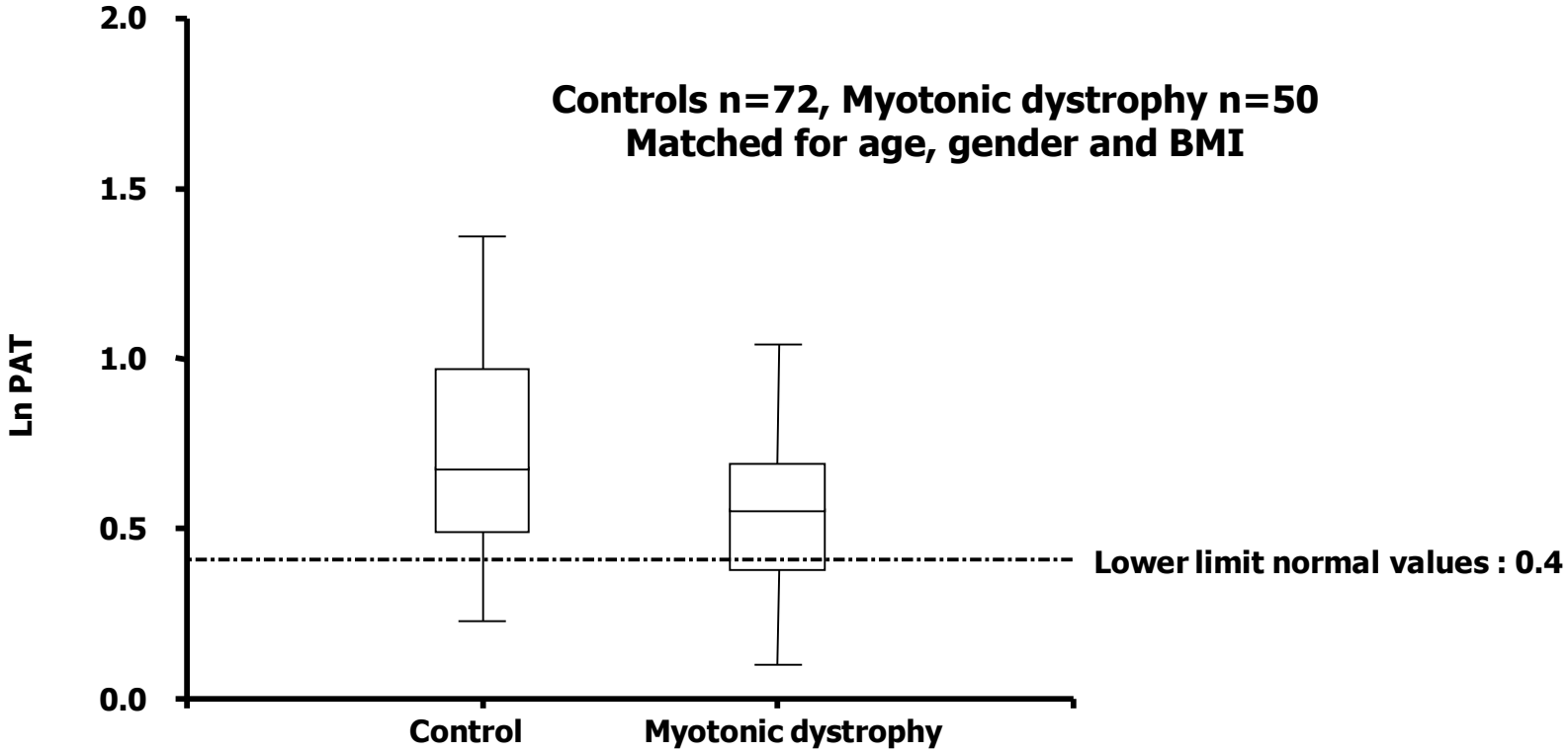


Rubinshtein R **European Heart Journal 2010;31:1142–48**

Hypoxie-PhysioPathologie

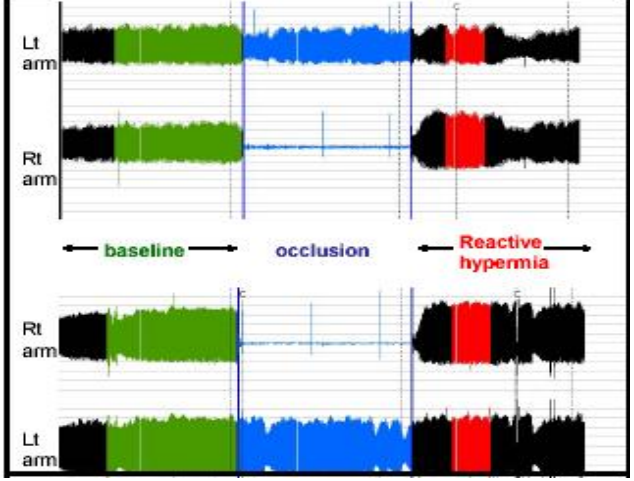


Altération de la fonction endothéliale au cours de la myotonie de Steinert

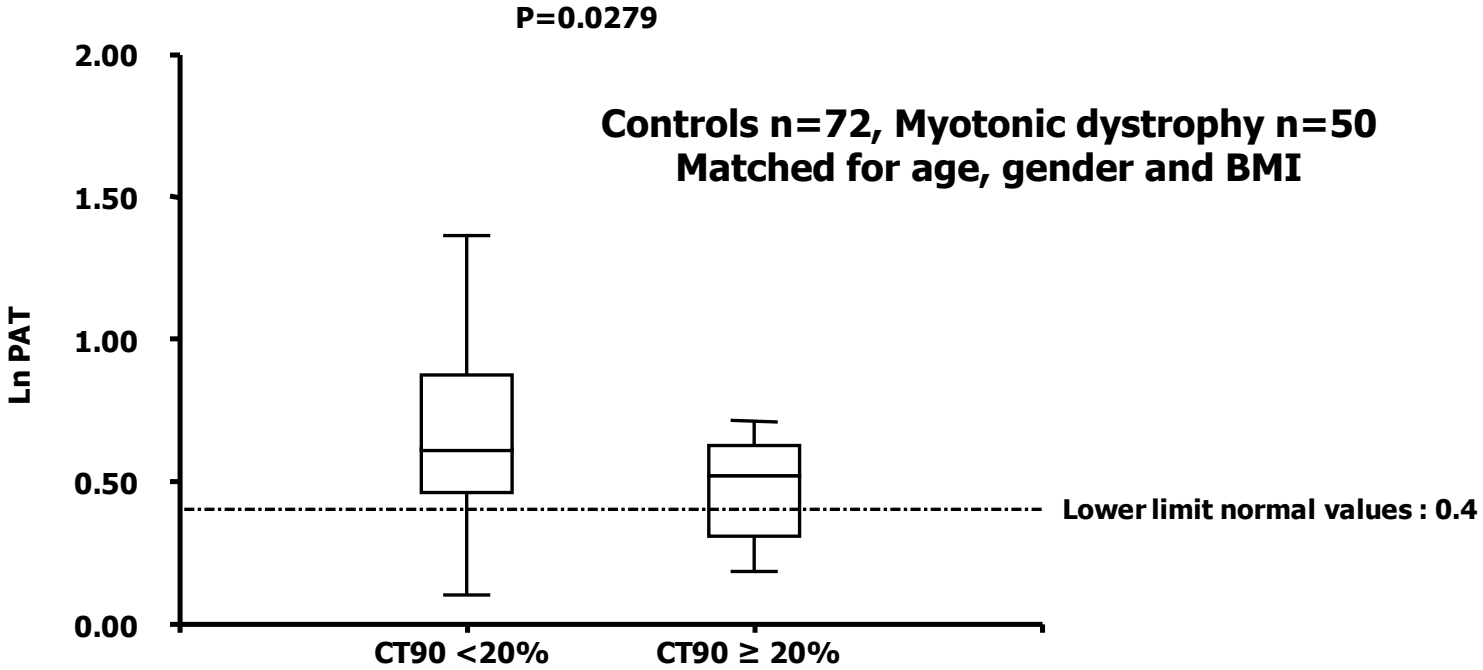


Abnormal values 11% 28% P=0.017

Pépin, Borel et Dauvilliers (Grenoble-Montpellier) En preparation



Proportionnelle à la sévérité de l'hypoxémie nocturne



Cumulative time spent below 90% of SaO_2

Abnormal values 16% 42% P=0.0502

Pépin, Borel et Dauvilliers (Grenoble-Montpellier) En preparation

Ventilation non invasive dans la myotonie de Steinert : Pourquoi est-ce si compliqué ?

- **Atteinte multi systémique**

- **Indications/cibles potentielles d'efficacité de la ventilation non invasive au cours de la myotonie de Steinert**
  - Anomalies respiratoires nocturnes
  - Gaz du sang et sensibilité des centres respiratoires
  - Conséquences cardiovasculaires

- **Observance du traitement/Protocole arrêt de la VNI**
  - Variabilité et faible observance
  - Les raisons de l'inobservance

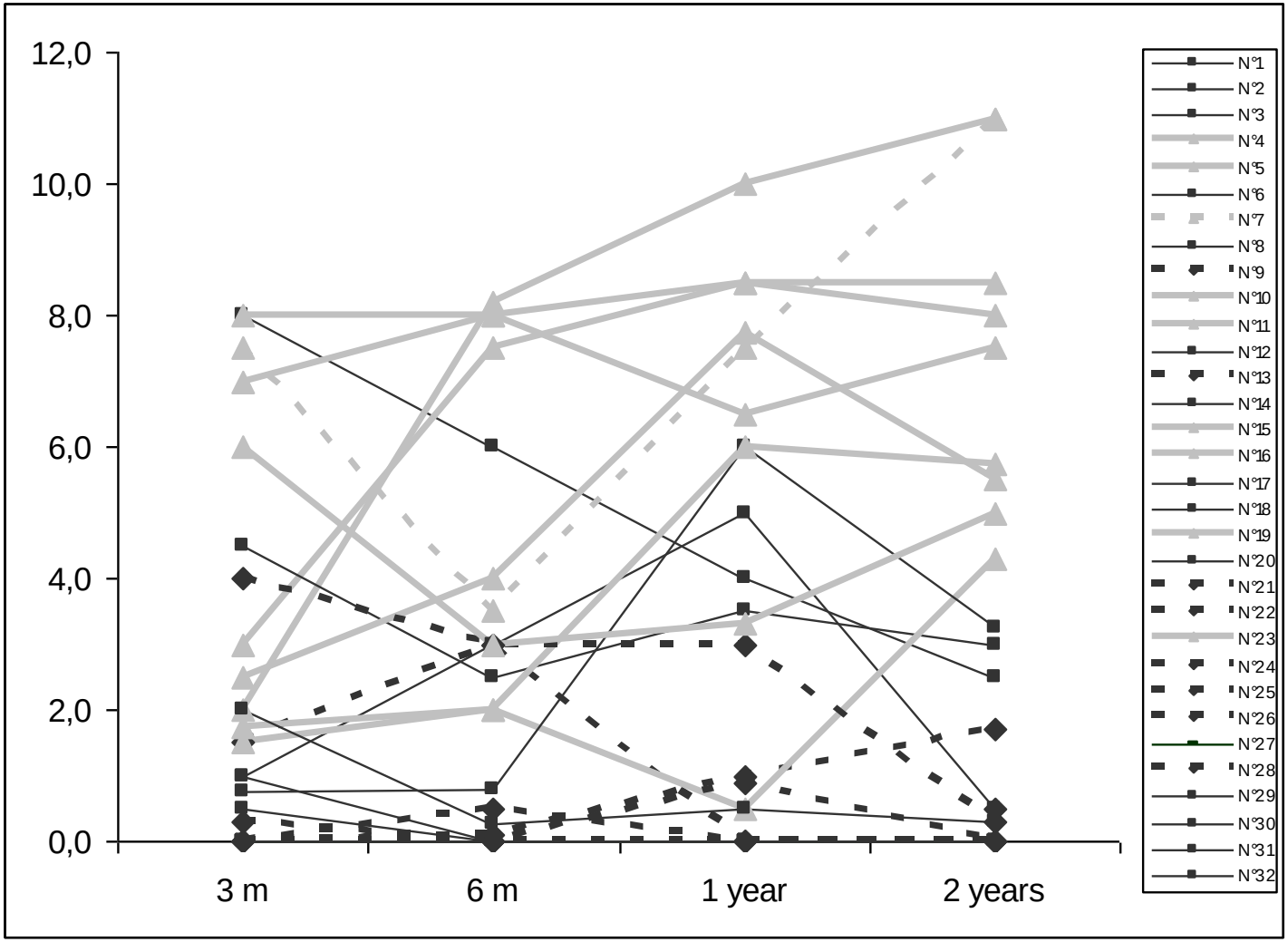
- **Pourquoi faut-il persévérer ?/Protocole arrêt de la VNI**
  - Effet cardiovasculaire ?
  - Réduction nombre décompensations ? Mortalité ?

Inserm

Hypoxie-PhysioPathologie

Ventilation nocturne dans la myotonie de Steinert

Observance du traitement (n= 32 suivis de octobre 2001-octobre 2008)

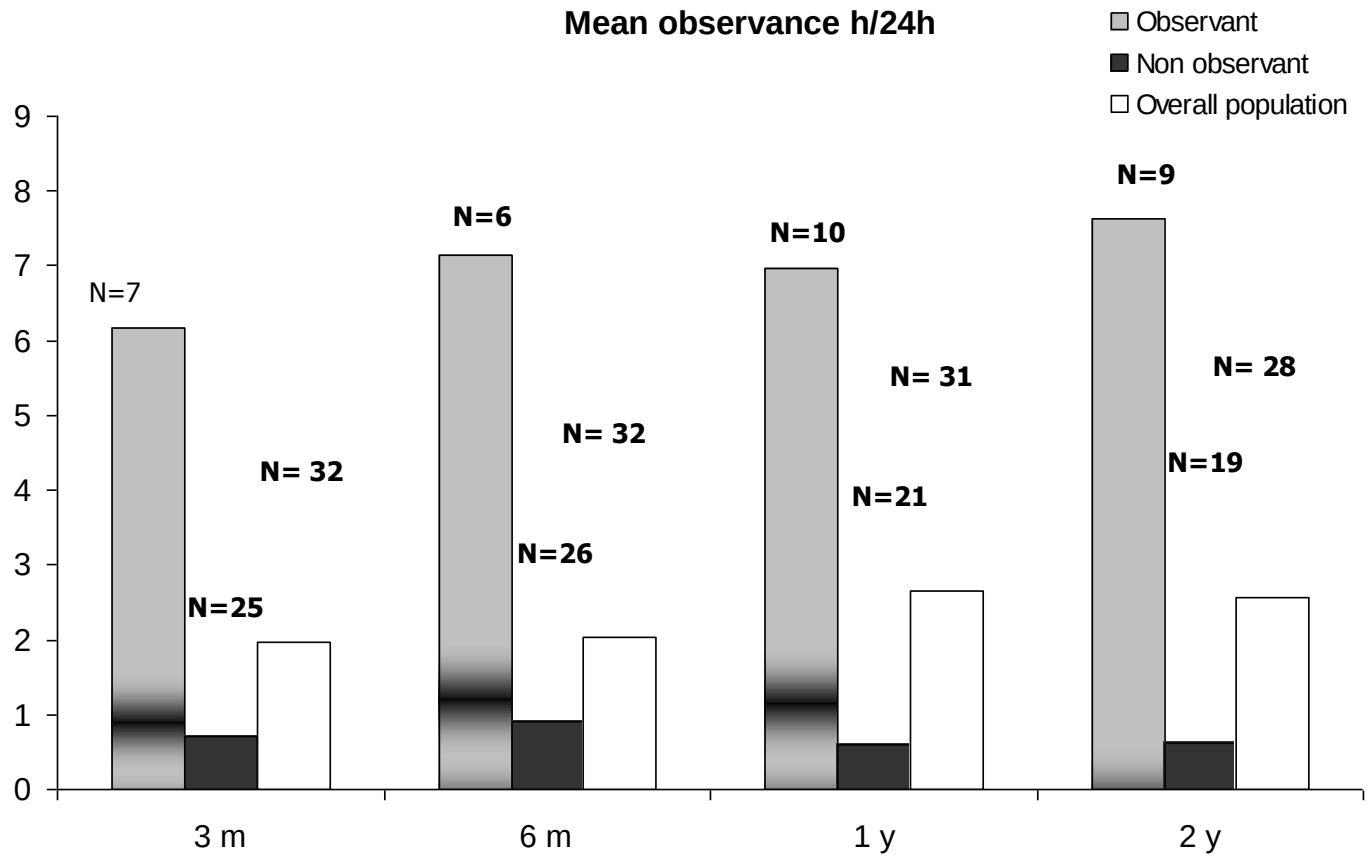


Grande variabilité de l'observance au cours du suivi

Orlikowski D 2012, en préparation

Ventilation nocturne dans la myotonie de Steinert

Observance du traitement (n= 32 suivis de octobre 2001-octobre 2008)

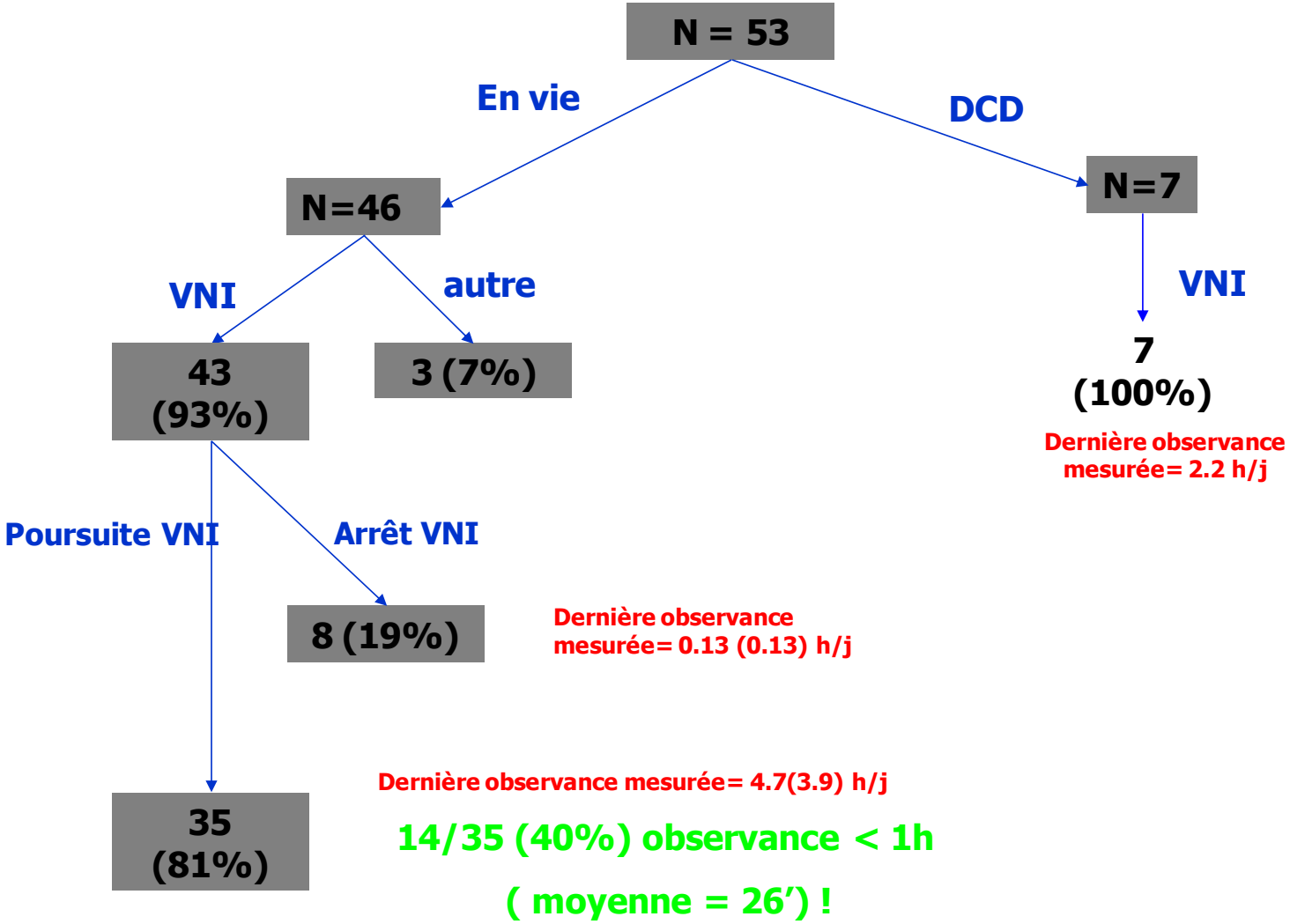


8 IRA qui surviennent toutes chez des patients inobservants, 4 décès

Orlikowski D 2012, en préparation

Ventilation nocturne dans la myotonie de Steinert

Observance du traitement (n= 32 suivis de octobre 2001-octobre 2008)

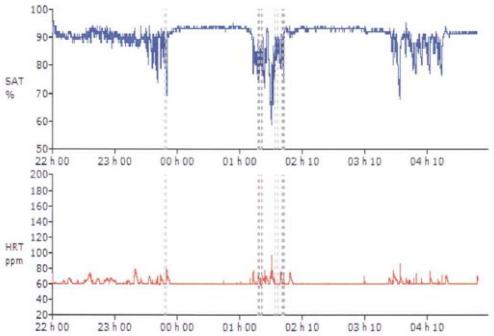


Ventilation non invasive : Protocole arrêt –réintroduction

Résultats préliminaires (n= 12)

Maladie de Steinert
sous VNI au long cours

1 mois arrêt VNI



Retour sous VNI
1 mois

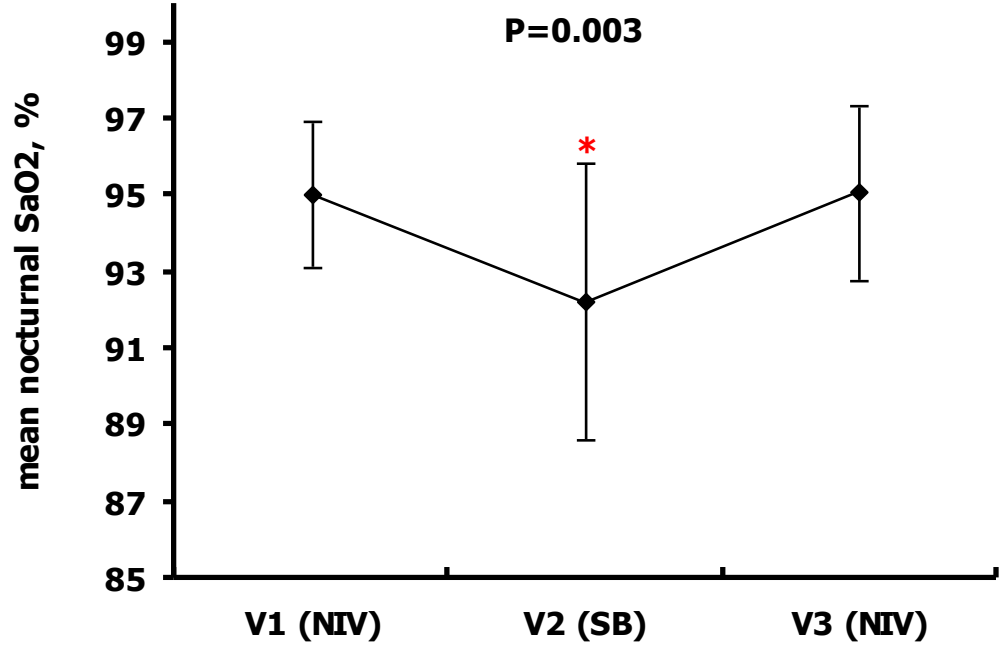
PSG
Rigidité artérielle
Fonction endothéliale
Somnolence (objective, subjective)
Echelle de fatigue

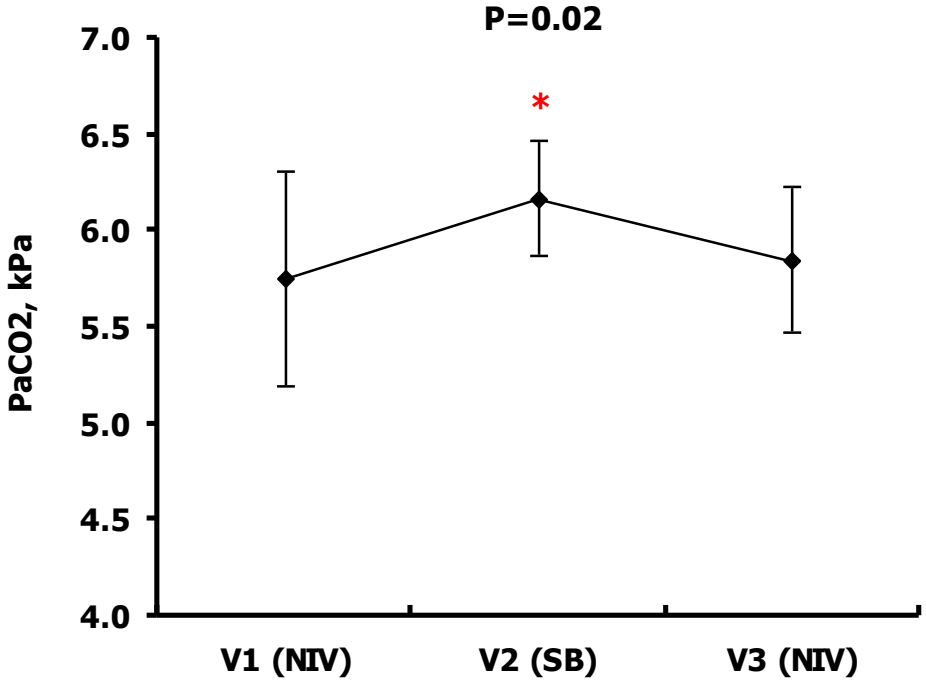
PSG
Rigidité artérielle
Fonction endothéliale
Somnolence (objective, subjective)
Echelle de fatigue

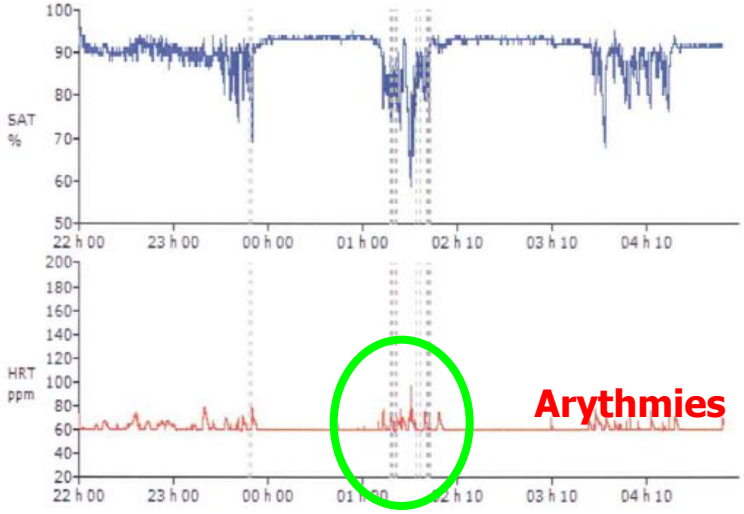
PSG
Rigidité artérielle
Fonction endothéliale
Somnolence (objective, subjective)
Echelle de fatigue

Ventilation non invasive : Protocole arrêt –réintroduction

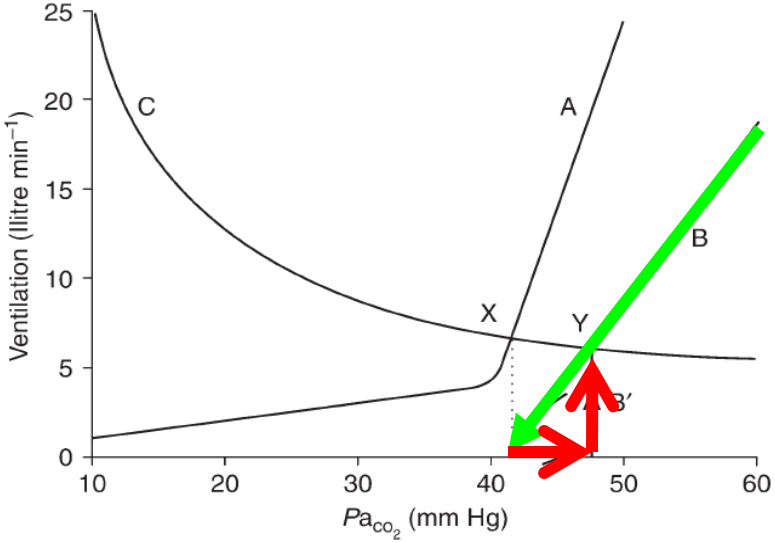
Résultats préliminaires (n= 12) : PaCO2 et SaO2 nocturne

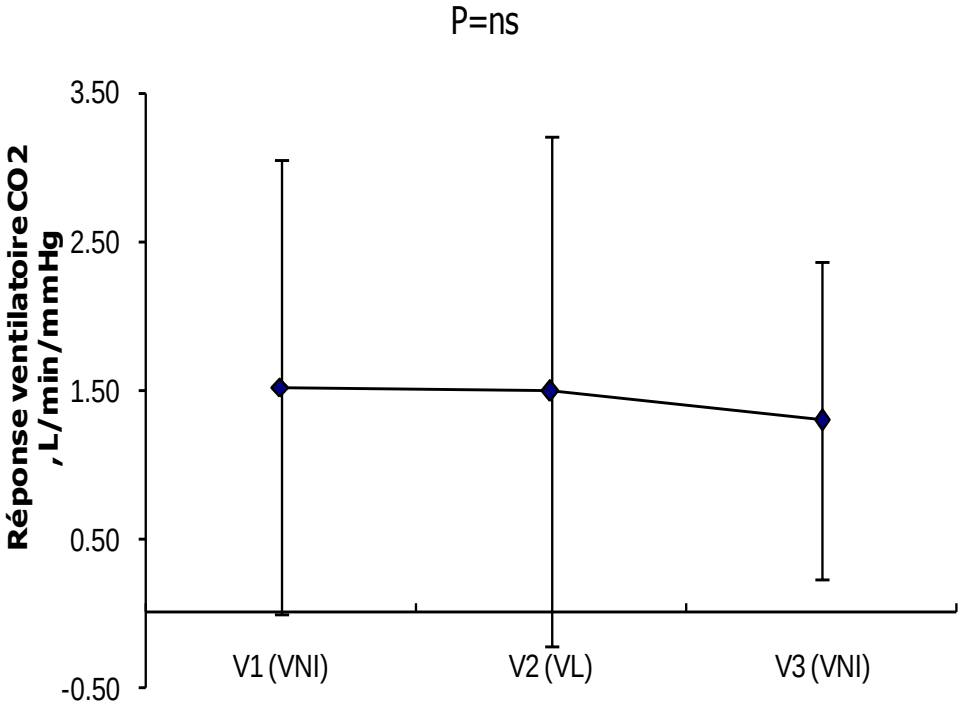






Centres respiratoires : réponse ventilatoire au CO2





Diminution sensibilité CO2

Apnées possibles

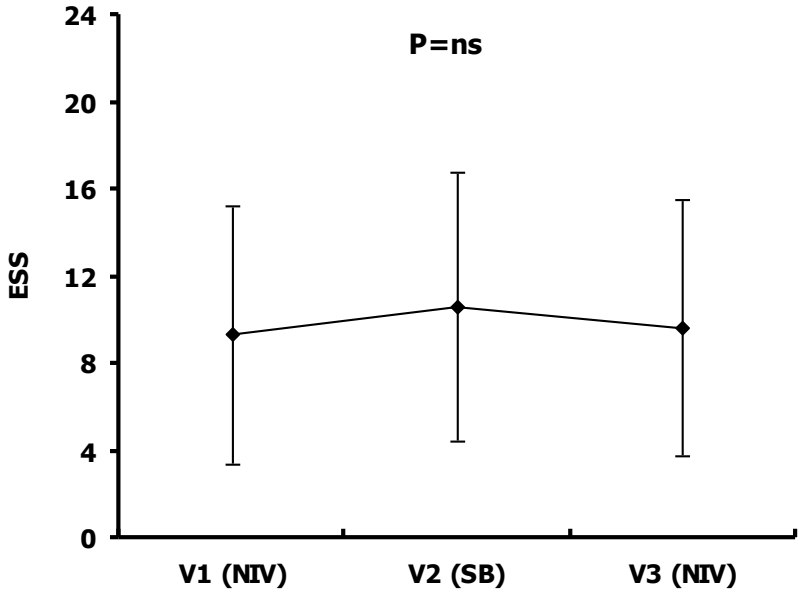
Point d'équilibre décalé vers droite

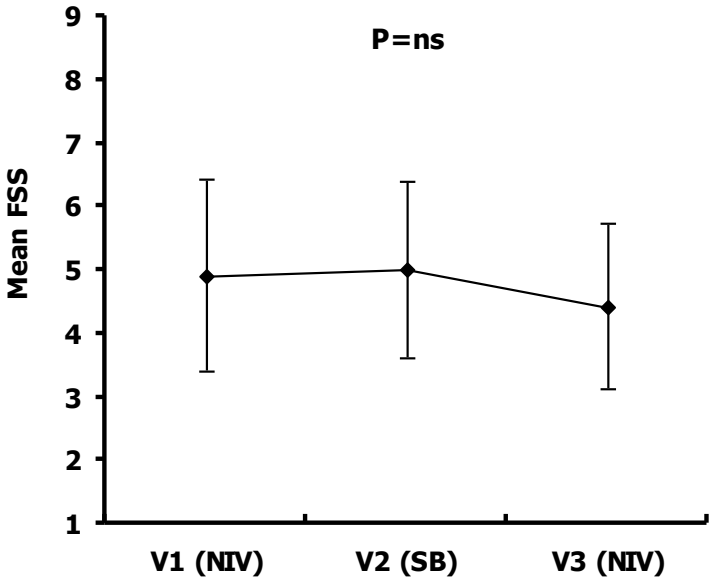
Non modifié par l'arrêt de la VNI :

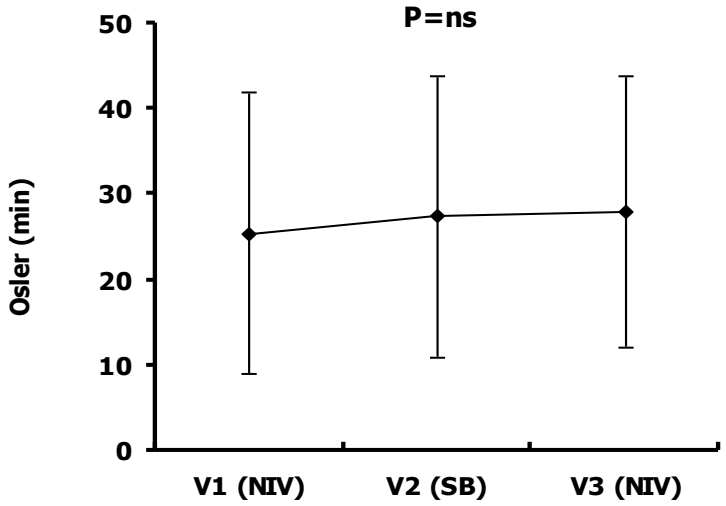
Lésion SNC associée aux conséquences cognitives ?

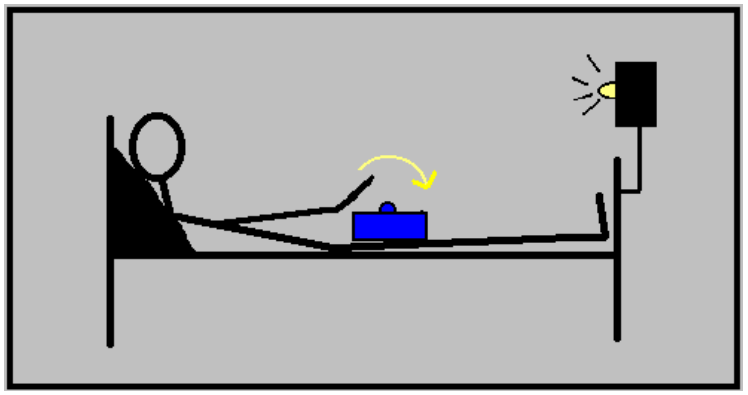
Ventilation non invasive : Protocole arrêt –réintroduction

Gain symptomatique nul ou modeste !



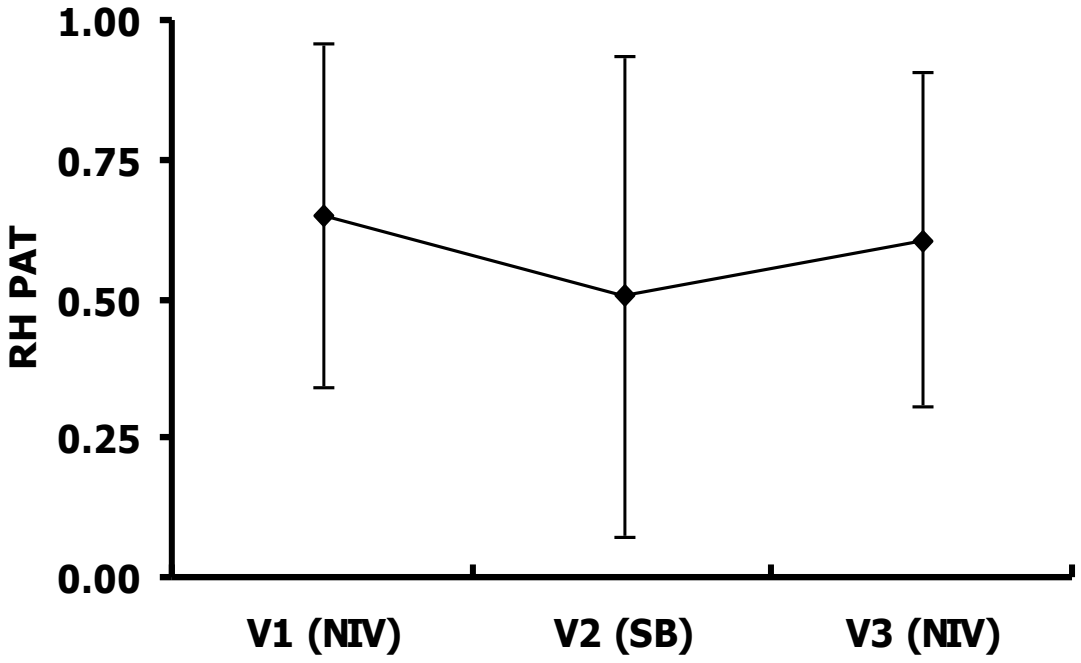






Ventilation non invasive : Protocole arrêt –réintroduction

Dégradation de la fonction endothéliale



Ventilation non invasive dans la myotonie de Steinert : Pourquoi est-ce si compliqué ?

- **Tout le spectre des anomalies respiratoires nocturnes (SAOS, SASC et hypoventilation en sommeil paradoxal) survient au cours de la myotonie de Steinert**

- **Ces anomalies respiratoires nocturnes impactent probablement sur les conséquences cardiovasculaires**

- **La VNI corrige troubles ventilatoires nocturnes, GDS et améliore paramètres cardiovasculaires**

- **Les effets de la VNI sur les symptômes sont limités :**
  - Ces symptômes sont pour l'essentiel expliqués par une atteinte primitive du SNC
  - Cette améliorations symptomatique limitée et les troubles cognitifs sont-ils l'explication de la faible observance ?
  - Cette faible observance est associée avec une survie altérée

Inserm

Hypoxie-PhysioPathologie

Ajout du Dr Perrig Stephen, neurologue

Inserm

Hypoxie-PhysioPathologie

Dystrophie myotonique

- DM1: maladie de Steinert

- DM2: PROMM (proximal myotonic myopathy), expansion de CCTG dans le gène ZNF9 (zinc finger protein 9) sur le chromosome 3q21.3. Pas d'anticipation. Forme moins sévère, faiblesse proximale, pas d'hypotrophie.

- Myotonie congénitale (canaux chlore)
  - de Thompsen
  - Becker

Figure 1. Hans Steinert (1875-1911). Reproduced with permission from the Leipzig University archive (H. Steinberg, A. Wagner. Hans Steinert: Zum 100. Jahrestag der Erstbeschreibung der myotonen Dystrophie. Nervenarzt 2008;79:961-970).

Über das klinische und anatomische Bild des Muskel schwunds der Myotoniker 1909

Inserm

Hypoxie-PhysioPathologie

DM1

- Maladie « multisystémique » AD
- Expansion de trinucléotides CTG dans le gène DMPK (myotonic dystrophy protein kinase) chromosome 19q13
- Longueur de répétition de CTG corrèle avec sévérité de la maladie (<38 normal, symptomatique > 50)
- Phénomène d'anticipation: début précoce et évolution plus sévère chez les générations suivantes (nombre de CTG, surtout si transmission maternelle)
- Prévalence 1/20.000, H=F
- Quatre formes: congénitale (>300 répétitions), début dans l'enfance, début dans l'âge adulte, forme légère.

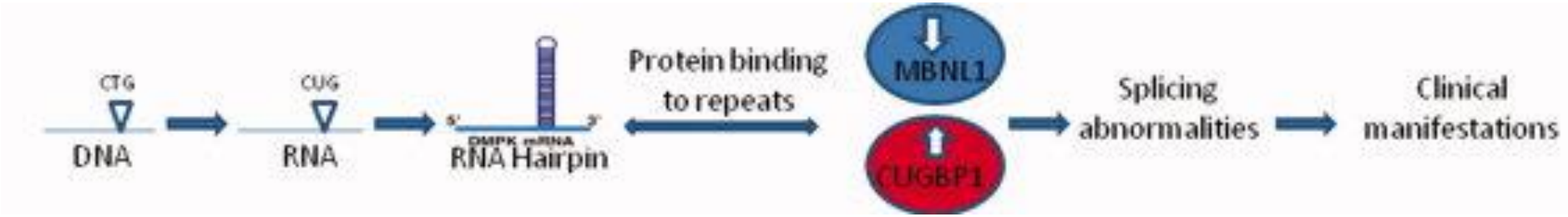
Inserm

Hypoxie-PhysioPathologie

Phatogenesis in myotonic dystrophy type 1

Foff E.P. et al

2011;44:160-69



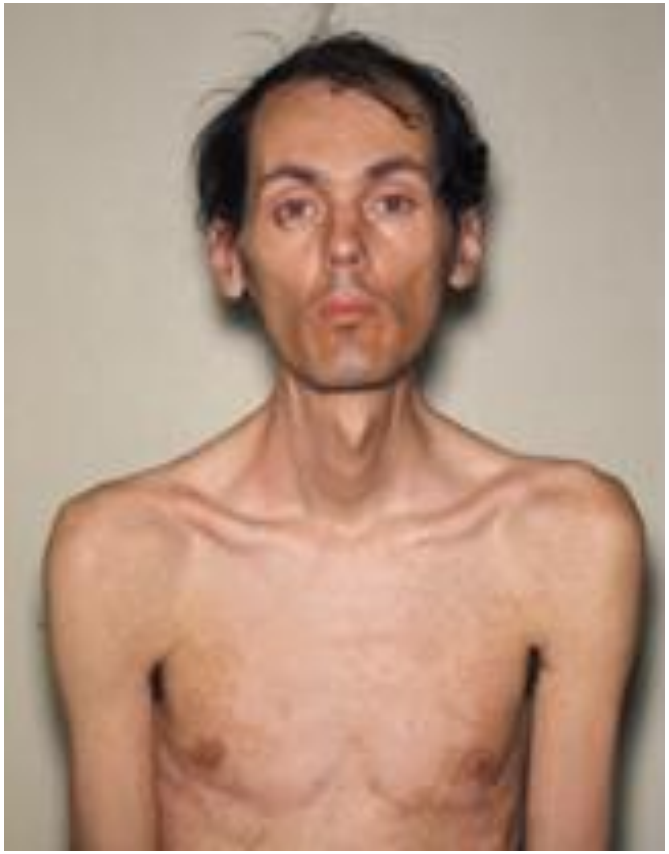
MD1 results from the expansion of CUG repeats in the mutant RNA, rather than from reduced or dysfunctional protein levels. These repeats form a hairpin stucture that can bind and sequester MBL1 (muscleblind-like protein 1) and potentially other RNA-binding proteins. Through mechanisms that are still poorly understood, this toxic RNA also causes hyperphosphorylation and stabilization of CUGBP1 (CUG-binding protein 1). The functional loss of MBNL1 and increase in available CUGBP1 are thought to result in missplicing of downstream RNA targets, causing many, if not all, of the observed phenotypes.

Inserm

Hypoxie-PhysioPathologie

Clinique neurologique

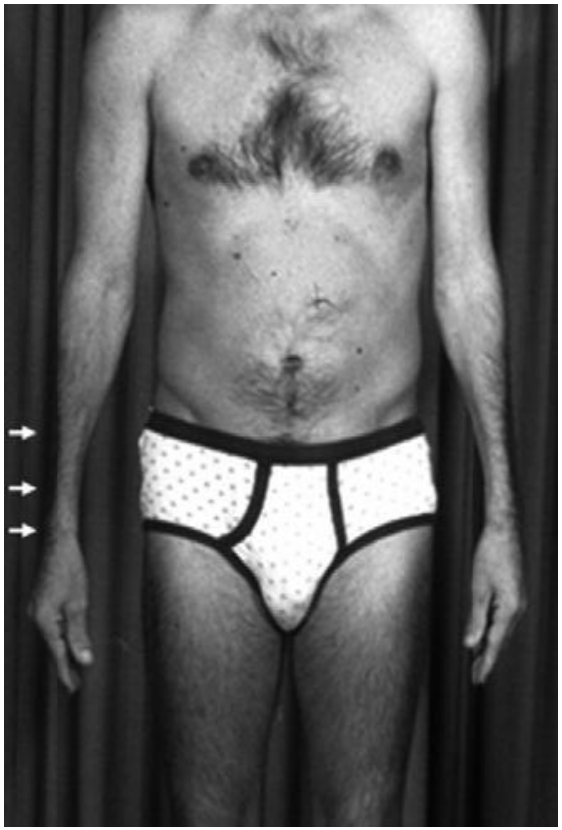
- Facies typique (aphatique)
- Calvitie
- Atrophie m. temporaux, masseter
- Ptose bilatérale
- Faiblesse des muscles de la nuque (fléchisseurs)
- Dysphagie, dysarthrie
- Faiblesse et amyotrophie distale aux membres
- Espérance de vie diminuée (48-55 ans)



Inserm

Hypoxie-PhysioPathologie

Myotonie de Steinert



Affaissement oblong des traits avec hypomimie-Ptosis fréquent-Calvitie : Facies évocateur

Déficit musculaire amyotrophiant des membres prédomine en distalité, de façon non sélective, bilatérale et symétrique. Steppage.

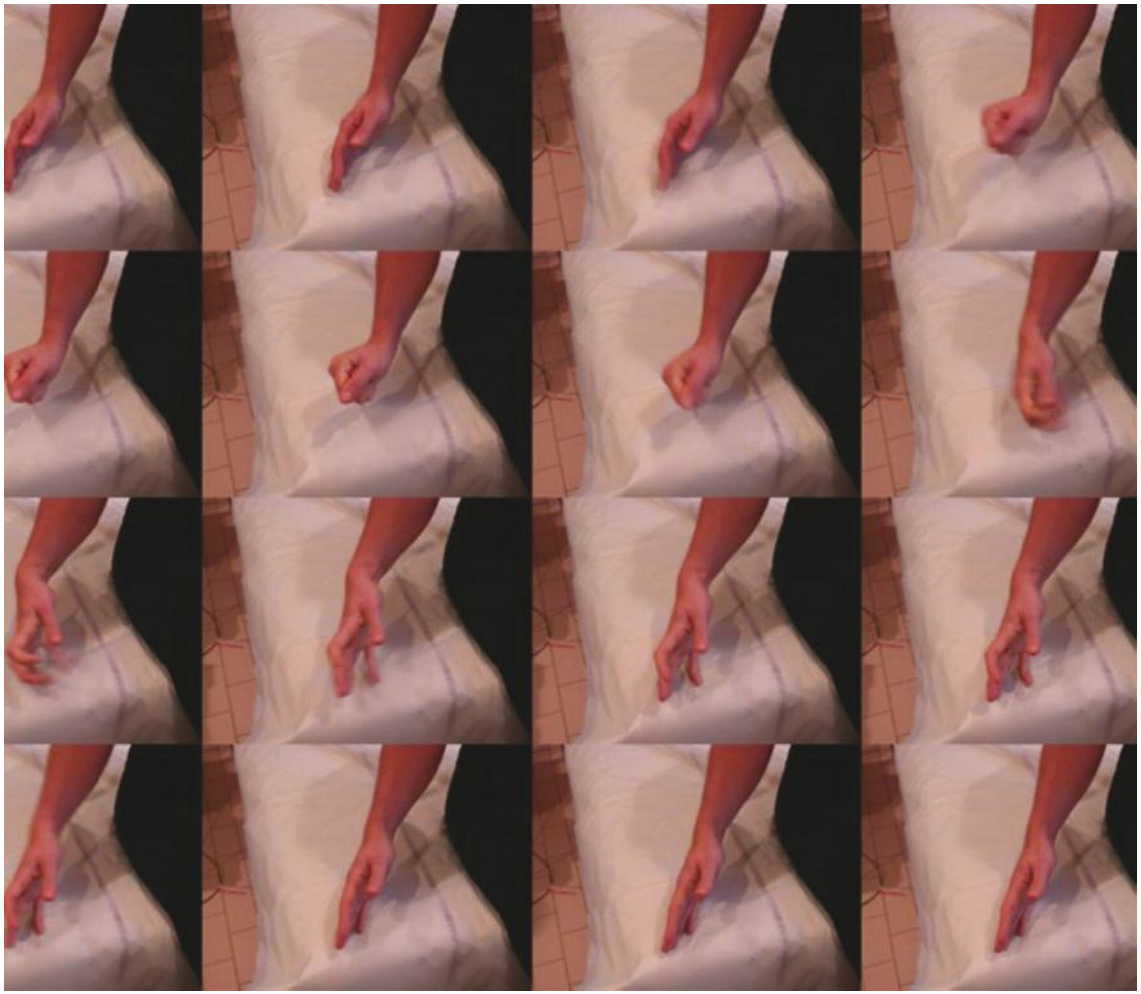
Bouhour et al. Presse Med. 2007; 36: 965-71

Schara U et al. 2006

Inserm

Hypoxie-PhysioPathologie

Myotonie de Steinert



Lenteur anormale et indolore à la décontraction musculaire

Myotonie caractéristique

Bouhour et al. Presse Méd 2007; 36: 965-71

Hypoxie-PhysioPathologie

Clinique neurologique

- **Myotonie**
  - Relaxation retardée après contraction
  - Accentuée par le froid, le stress
  - Diminuée après des contractions répétées
- **Dysarthrie (myotonie de la langue en plus d'une faiblesse des m. de la face)**
- **Neuropsy: apathie, intellect diminué (10-24%)**
- **Somnolence diurne (EDS) chez 75% patients (ESS):**
  - Apparait souvent avant la faiblesse musculaire
  - Probablement d'origine centrale
    - gliose et perte neuronale thalamique, réticulaire ponto-mésencéphalique, sérotoninergique au niveau du raphé.
    - Trouble de l'axe HPA avec diminution du GH.
    - Augmentation des cytokines « somnogéniques », IL-6, TNF-a
- **Fatigue (questionnaire de Krupp)**

Inserm

Hypoxie-PhysioPathologie

Examen PSG

- Etudes avec faible cohorte, avec ou sans EDS, parfois sans groupe contrôle…
- Augmentation du TST (?), SWS et du REM
- RSWA et augmentation du REM phasique
- Augmentation des micro-arousals
- RLS présent dan 20% des cas
- Index PLMS et PLMW augmentés (>30%)
- TILE:
  - 40% avec latence < 8 min. (étude avec groupe contrôle, 13%<8 min.)
  - > 2 SOREMP dans 33-60%

- Troubles respiratoires

Inserm

Hypoxie-PhysioPathologie