

Hypercapnie: Quand évoquer une maladie génétique?

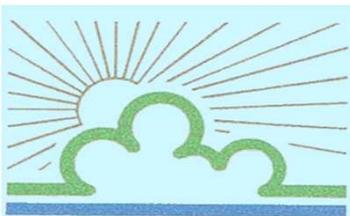
Hélène Prigent

Service de Physiologie d'Explorations fonctionnelles

Unité Ventilation à Domicile

Groupe hospitalier Paris Ile de France Ouest - Raymond Poincaré - AP-HP Garches

EA 4497 UVSQ Garches



Université Versailles St-Quentin



SPIF 2012

Problématique

Maladie génétique déjà connue

Évaluation de l'atteinte respiratoire et de sa gravité
Connaissance de l'évolution de l'atteinte respiratoire
Suivi respiratoire et prise en charge (ventilation)

Atteinte respiratoire révélatrice

Problème diagnostic



Clinique

quels signes respiratoires?

Peu spécifiques

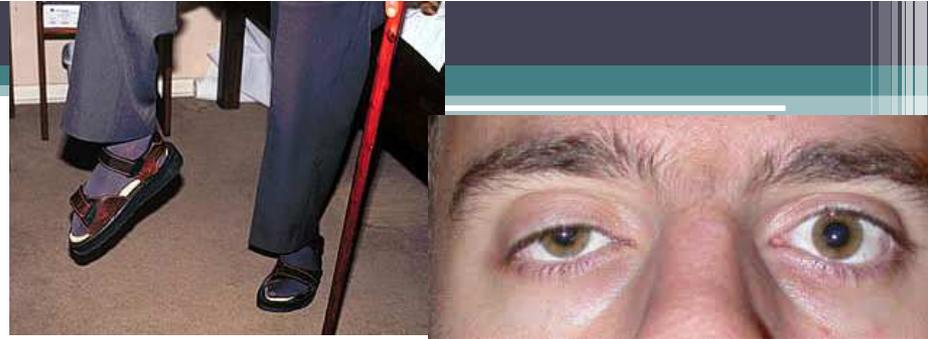
- Dyspnée souvent peu intense
- Orthopnée de primo-décubitus
- Respiration paradoxale
- Polypnée superficielle

- Apnées
- Hypersomnolence diurne
- Céphalées
- Troubles du sommeil
- Troubles des fonctions supérieures

- Cyanose, arrêts respiratoires

Atteinte respiratoire ne concerne pas que les muscles inspiratoires

- Atteinte des muscles expiratoires =
=> Altération de la toux
- Atteinte musculaire des voies aériennes supérieures
- Atteinte bulbaire ou musculaire pure
=> Dysfonction glottique:
 - Altération de la protection des VA = risque d'inhalation
 - Altération de la toux
 - ↑ des phénomènes obstructifs au cours du sommeil



Clinique

des signes extra-respiratoires discrets

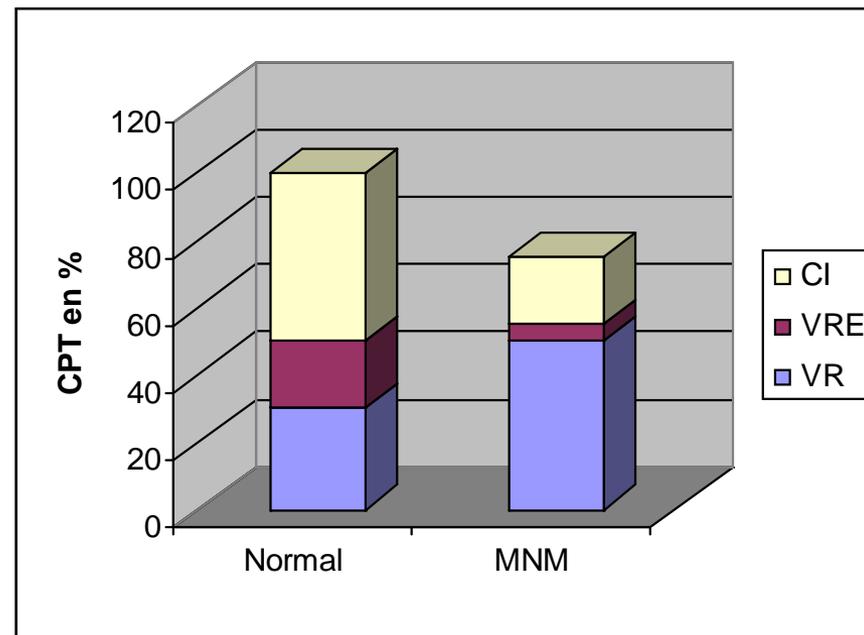
- **Anamnèse**
 - ◇ Accident post-chirurgie, difficulté d'extubation
 - ◇ Difficulté pour le sport dans l'enfance ou la jeunesse
- **Signes extra-respiratoires**
 - ◇ Douleurs (cervicales)
 - ◇ Faiblesse musculaire
 - ◇ Fatigabilité à l'effort
 - ◇ Démarche dandinante, chutes
 - ◇ Difficultés pour se lever
 - ◇ Fasciculation
 - ◇ Amyotrophie (épaules, main)
 - ◇ Myotonie (trouble de relaxation)
 - ◇ Décollement des omoplates
 - ◇ Ptosis, diplopie, ophtalmoplégie
 - ◇ Variabilité de la symptomatologie
 - ◇ Troubles de déglutition
 - ◇ Voix nasonnée
 - ◇ Calvitie
 - ◇ Cataracte
 - ◇ **Scoliose**



Présentation

Profil fonctionnel: IR restrictive

- Diminution des volumes pulmonaires
 - ↓ ↓ CV > ↓ CPT
 - ↓ VRE, débit de pointe (muscles expiratoires)



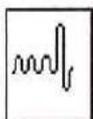
*D'après Bergofsky, 1979
Perrin, 2004*



BOUCLE DEBIT-VOLUME

Assis

| | | Théo. | +/- | Mes. | %Théo. |
|-----------|--------|-------|------|------|--------|
| CVF | Litres | 4.27 | 0.92 | 1.10 | 26 |
| VEMS | Litres | 3.63 | 0.84 | 1.05 | 29 |
| VEMS/CVF | % | 81 | 12 | 95 | |
| VEMS/CVL | % | 81 | | 96 | |
| DEM 25-75 | L/sec | 4.51 | 1.71 | 2.36 | 52 |
| DEM 75% | L/sec | 7.56 | 2.81 | 2.70 | 36 |
| DEM 50% | L/sec | 4.87 | 2.17 | 2.67 | 55 |
| DEM 25% | L/sec | 2.11 | 1.28 | 1.66 | 79 |
| D.P.E | L/sec | 8.84 | 1.99 | 2.93 | 33 |
| VIMS | Litres | | | | |



VOLUMES PULMONAIRES

| | | | | | |
|--------|--------|------|------|------|-----|
| CV | Litres | 4.46 | 0.92 | 1.10 | 25 |
| VRE | Litres | 1.47 | | 0.20 | 14 |
| CRFN2 | Litres | 3.04 | 0.99 | 2.27 | 75 |
| VR | Litres | 1.62 | 0.67 | 2.00 | 123 |
| VR/CPT | % | 26 | 9 | 64 | |
| CI | Litres | 2.94 | | 0.82 | 28 |
| CPT | Litres | 6.02 | 1.15 | 3.09 | 51 |



BOUCLE DEBIT-VOLUME

Assis

| | | Théo. | +/- | Mes. | %Théo. |
|-----------|--------|-------|------|------|--------|
| CVF | Litres | 4.36 | 0.92 | 3.21 | 74 |
| VEMS | Litres | 3.50 | 0.84 | 2.79 | 80 |
| VEMS/CVF | % | 78 | 12 | 87 | |
| VEMS/CVL | % | 78 | | 87 | |
| DEM 25-75 | L/sec | 3.82 | 1.71 | 3.45 | 90 |
| DEM 75% | L/sec | 7.55 | 2.81 | 4.47 | 59 |
| DEM 50% | L/sec | 4.64 | 2.17 | 3.72 | 80 |
| DEM 25% | L/sec | 1.85 | 1.28 | 2.03 | 110 |
| D.P.E | L/sec | 8.62 | 1.99 | 5.06 | 59 |
| VIMS | Litres | | | 0.30 | |



VOLUMES PULMONAIRES

| | | | | | |
|--------|--------|------|------|------|-----|
| CV | Litres | 4.54 | 0.92 | 3.21 | 71 |
| VRE | Litres | 1.50 | | 0.69 | 46 |
| CRFN2 | Litres | 3.48 | 0.99 | 3.34 | 96 |
| VR | Litres | 2.23 | 0.67 | 2.35 | 105 |
| VR/CPT | % | 35 | 9 | 42 | |
| CI | Litres | 3.00 | | 2.22 | 74 |
| CPT | Litres | 6.90 | 1.15 | 5.55 | 80 |



PRESSIONS MAXIMALES

| | | | | |
|-----------|--------|--|--|----|
| PIMax CRF | cm H2O | | | 61 |
| PEMax CPT | cm H2O | | | 29 |

EFR

Mesure des volumes pulmonaires

Mesure de la CV assis-couché:

Diminution de la CV $> 25\%$

= dysfonction diaphragmatique sévère

Allen 1985

Fromageot 2001

Avantages: facile

Limites: peu sensible
dysfonction diaphragmatique majeure

Prigent 2012



BOUCLE DEBIT-VOLUME

Assis

Decubitus dorsal

| | | Théo. | +/- | Mes. | %Théo. | Mes. | %Théo. | % Chg. |
|-----------|--------|-------|------|------|--------|------|--------|--------|
| CVF | Litres | 4.22 | 0.92 | 1.80 | 43 | | | |
| VEMS | Litres | 3.47 | 0.84 | 1.68 | 48 | | | |
| VEMS/CVF | % | 79 | 12 | 93 | | | | |
| VEMS/CVL | % | 79 | | 76 | | | | |
| DEM 25-75 | L/sec | 4.04 | 1.71 | 2.83 | 70 | | | |
| DEM 75% | L/sec | 7.45 | 2.81 | 3.57 | 48 | | | |
| DEM 50% | L/sec | 4.66 | 2.17 | 3.14 | 67 | | | |
| DEM 25% | L/sec | 1.90 | 1.28 | 1.45 | 76 | | | |
| D.P.E | L/sec | 8.59 | 1.99 | 4.40 | 51 | | | |
| VIMS | Litres | | | 0.48 | | | | |



VOLUMES PULMONAIRES

| | | | | | | | | |
|--------|--------|------|------|------|----|------|----|-----|
| CV | Litres | 4.40 | 0.92 | 2.22 | 50 | 0.76 | 17 | -66 |
| VRE | Litres | 1.45 | | 0.23 | 16 | 0.05 | 4 | -77 |
| CRFN2 | Litres | 3.27 | 0.99 | 1.23 | 38 | | | |
| VR | Litres | 1.97 | 0.67 | 1.04 | 53 | | | |
| VR/CPT | % | 32 | 9 | 32 | | | | |
| CI | Litres | 2.90 | | 2.03 | 70 | 0.73 | 25 | -64 |
| CPT | Litres | 6.42 | 1.15 | 3.26 | 51 | | | |



BOUCLE DEBIT-VOLUME

Assis

| | | Théo. | +/- | Mes. | %Théo. |
|-----------|--------|-------|------|------|--------|
| CVF | Litres | 4.55 | 0.92 | 3.56 | 78 |
| VEMS | Litres | 3.77 | 0.84 | 2.89 | 77 |
| VEMS/CVF | % | 80 | 12 | 81 | |
| VEMS/CVL | % | 80 | | 74 | |
| DEM 25-75 | L/sec | 4.36 | 1.71 | 2.81 | 64 |
| DEM 75% | L/sec | 7.79 | 2.81 | 6.02 | 77 |
| DEM 50% | L/sec | 4.96 | 2.17 | 3.23 | 65 |
| DEM 25% | L/sec | 2.14 | 1.28 | 1.23 | 58 |
| D.P.E | L/sec | 9.03 | 1.99 | 6.29 | 70 |
| VIMS | Litres | | | 1.20 | |



VOLUMES PULMONAIRES

| | | | | | |
|--------|--------|------|------|------|----|
| CV | Litres | 4.75 | 0.92 | 3.89 | 82 |
| VRE | Litres | 1.57 | | 1.40 | 90 |
| CRFN2 | Litres | 3.29 | 0.99 | 3.05 | 93 |
| VR | Litres | 1.88 | 0.67 | 1.73 | 92 |
| VR/CPT | % | 29 | 9 | 31 | |
| CI | Litres | 3.14 | | 2.57 | 82 |
| CPT | Litres | 6.66 | 1.15 | 5.62 | 84 |



BOUCLE DEBIT-VOLUME

Assis

Decubitus dorsal

| | | Théo. | +/- | Mes. | %Théo. | Mes. | %Théo. | % Chg. |
|-----------|--------|-------|------|------|--------|------|--------|--------|
| CVF | Litres | 4.55 | 0.92 | 3.56 | 78 | | | |
| VEMS | Litres | 3.77 | 0.84 | 2.89 | 77 | | | |
| VEMS/ CVF | % | 80 | 12 | 81 | | | | |
| VEMS/ CVL | % | 80 | | 74 | | | | |
| DEM 25-75 | L/sec | 4.36 | 1.71 | 2.81 | 64 | | | |
| DEM 75% | L/sec | 7.79 | 2.81 | 6.02 | 77 | | | |
| DEM 50% | L/sec | 4.96 | 2.17 | 3.23 | 65 | | | |
| DEM 25% | L/sec | 2.14 | 1.28 | 1.23 | 58 | | | |
| D.P.E | L/sec | 9.03 | 1.99 | 6.29 | 70 | | | |
| VIMS | Litres | | | 1.20 | | | | |



VOLUMES PULMONAIRES

| | | | | | | | | |
|---------|--------|------|------|------|----|------|----|-----|
| CV | Litres | 4.75 | 0.92 | 3.89 | 82 | 2.55 | 54 | -34 |
| VRE | Litres | 1.57 | | 1.40 | 90 | 0.27 | 17 | -81 |
| CRFN2 | Litres | 3.29 | 0.99 | 3.05 | 93 | | | |
| VR | Litres | 1.88 | 0.67 | 1.73 | 92 | | | |
| VR/ CPT | % | 29 | 9 | 31 | | | | |
| CI | Litres | 3.14 | | 2.57 | 82 | 2.32 | 74 | -10 |
| CPT | Litres | 6.66 | 1.15 | 5.62 | 84 | | | |

Présentation

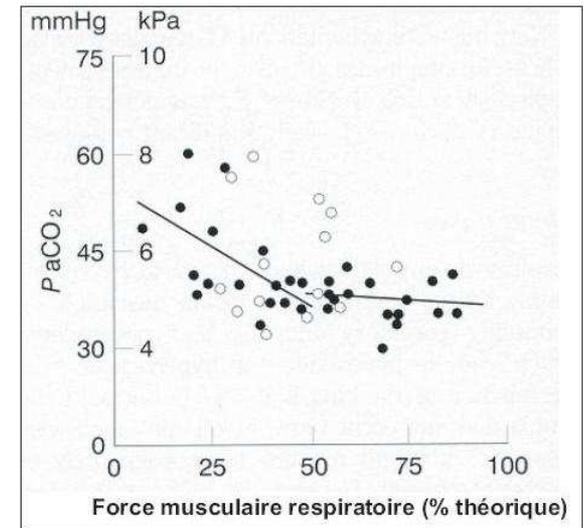
Profil fonctionnel: IR restrictive

- Pas de trouble de la diffusion alvéolo-capillaire
- **GDS:** hypoventilation alvéolaire

=> Hypercapnie

tardive = MNM

précoce = atteinte des
centres respiratoires



Braun, 1983

Sommeil

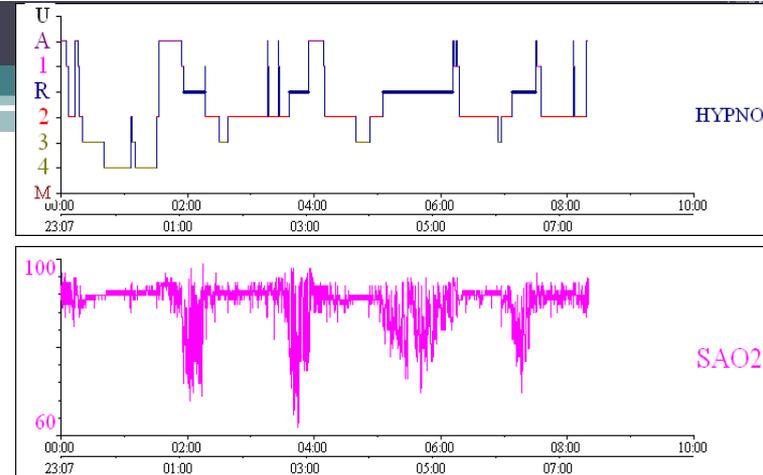
- **Altération précoce ventilation nocturne :**

- 1) ↑ hypoventilation alvéolaire
- 2) Fragmentation du sommeil
- 3) ↓ SLP
- 4) Cercle vicieux :



Importance des troubles en général corrélée à la faiblesse musculaire

Sommeil



- **Altération précoce ventilation nocturne :**

Troubles observés:

- Hypoventilation alvéolaire+++ (Duchenne, Syndrome d'Ondine)
- Hypopnées/apnées obstructives (Steinert, FSH, SLA)
centrales (Steinert)
syndromes mixtes (Steinert, SLA)

*Ragette, 2002; Hukins, 2000; Arnulf, 2000
Ferguson, 1996; Khan, 1994*

Biologie

- CPK augmentées

=> Mais pas constant

Quelles explorations complémentaires ?

- **Explorations musculaires respiratoires**

- Non-invasives (Pmaximales, SNIP)
- Invasives (PDI)

=> Diminution des performances musculaires respiratoires

- **Réponse ventilatoire au CO₂**

=> Diminution de la réponse ventilatoire en cas d'atteinte des centres respiratoires

Quelles explorations complémentaires ?

- **Electroneuromyogramme**

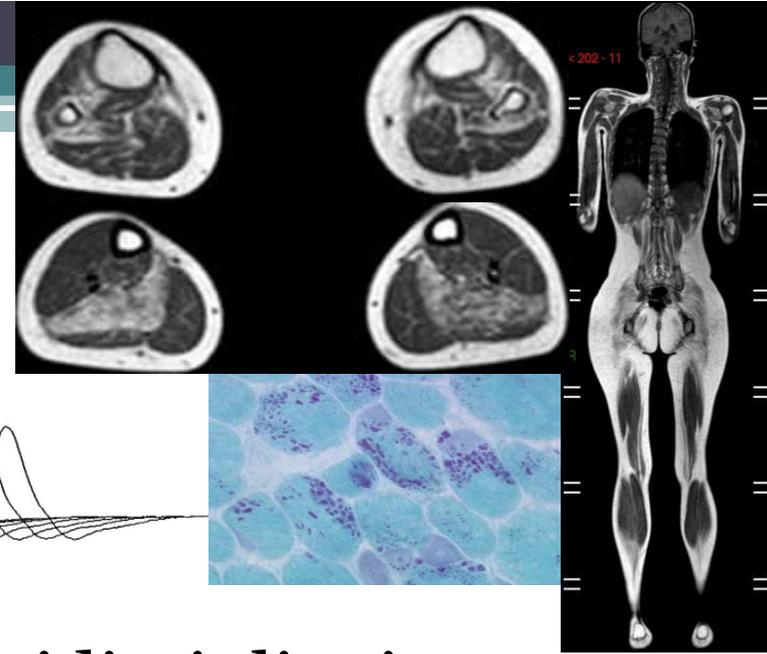
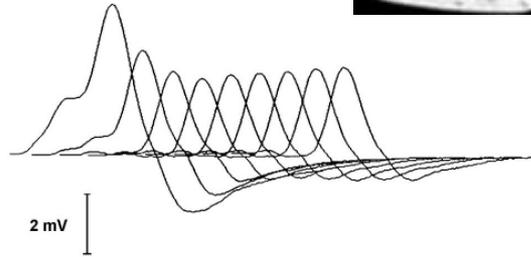
- Phrénique

- Étude de la latence et amplitude de la réponse motrice
- Tracé myogène?

- « général »

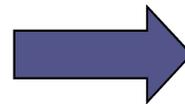
- Recherchant une atteinte associée extra-diaphragmatique
 - neuropathie
 - atteinte myogène
 - étude de la jonction neuromusculaire
 - ...

Diagnostic



- Nécessité d'une approche pluridisciplinaire

- Neurologue
- « myologue »
- Généticien
- Radiologue
- ...



IRM musculaire
Biopsie musculaire
Prélèvements génétiques
Dosages enzymatiques
....

Quelles maladies ?

Système nerveux central

Blessés médullaires (syringomyélie)
Syndrome d'Ondine (hypoventilation alvéolaire centrale congénitale)
Accidents vasculaires cérébraux, AVC du TC
Maladie de Parkinson
Sclérose en plaques
Atteinte de la corne antérieure
Syringomyélie
Poliomyélite
Syndrome post-poliomyélite
Lésions du nerf phrénique

Système nerveux périphérique

Jonction neuromusculaire
Myasthénie
Syndrome de Guillain-Barré
Syndrome de Lambert-Eaton
Maladie de Charcot-Marie-Tooth
Botulisme
Syndrome de Parsonage-Turner, névralgie amyotrophique
Chirurgie, traumatisme thoracique
Canalopathies, infiltration tumorale
Dystrophie musculaire des ceintures : calpainopathie, dysferlinopathie...
Dystrophie musculaire congénitale
Myopathie congénitale (déficit en némaline, central core, myotubulaire, centro-nucléaire, multi-minicores)
Dystrophie musculaire fascio-scapulo-humérale
Dystrophie myotonique, maladie de Steinert, PROMM
Myotonie congénitale des proximales
Myopathies mitochondriales Charcot Marie Tooth

Muscles

Myopathies de surcharge (amylose)
Myopathies métaboliques ou Glycogénose musculaire :
maladie de Pompe (déficit en maltase acide), McArdle...
Myopathie congénitale débutant
Myopathies inflammatoires: polymyosite, dermato-polymyosite, myosite à inclusion

Muscles

Système nerveux périphérique

Système nerveux centra

Blessés médullaires (Syringomyélie)
Syndrome d'Ondine
Accidents vasculaires cérébraux, AVC du TC
Maladie de Parkinson
Sclérose en plaque

Muscles

Système nerveux périphérique

Système nerveux centra

Blessés médullaires (Syringomyélie)

Syndrome d'Ondine

Accidents vasculaires cérébraux, AVC du TC

Maladie de Parkinson

Sclérose en plaque

Syndrome d'Ondine (Hypoventilation alvéolaire centrale congénitale)

Maladie rare: 1/200 000 naissances

Autosomique dominante, k4p12

Mutation du gène PHOX2B : expansion d'alanines (5-9 résidus)

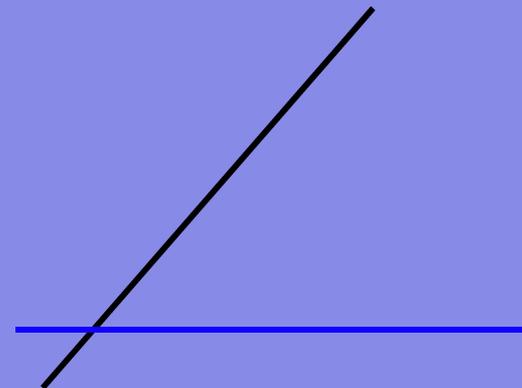
Maladie congénitale de révélation infantile

Mais quelques cas de découverte tardive à l'âge adulte

Réponse ventilatoire au CO₂ effondrée

Cyanose, apnées prolongées,

- Maladie de Hirshsprung (20%)
- Troubles digestifs: RGO, dysmobilité
- Anomalies du contrôle du rythme cardiaque et de la pression artérielle
- Tumeur de la crête neurale (3%)



Système nerveux central

Système nerveux périphérique

Muscles

Atteinte de la corne antérieure

Poliomyélite

Syndrome post-poliomyélite

Lésions du nerf phrénique

Syndrome de Parsonage Turner, névralgie amyotrophiante

Chirurgie, traumatisme thoracique

Compression, infiltration tumorale

Neuropathie diabétique

Maladie de Lyme

Atteinte du motoneurone

SLA

PRN aiguë (Syndrome de Guillain Barré)

PRN chronique

Neuromyopathie de réanimation

Amyotrophies spinales proximales

Neuropathies sensitivo-motrices Charcot Marie Tooth

Système nerveux central

Système nerveux périphérique

Muscles

Atteinte de la corne antérieure

Poliomyélite

Syndrome post-poliomyélite

Lésions du nerf phrénique

Syndrome de Parsonage Turner, névralgie amyotrophiante

Chirurgie, traumatisme thoracique

Compression, infiltration tumorale

Neuropathie diabétique

Maladie de Lyme

Atteinte du motoneurone

SLA

PRN aiguë (Syndrome de Guillain Barré)

PRN chronique

Neuromyopathie de réanimation

Amyotrophies spinales proximales

Neuropathies sensitivo-motrices Charcot Marie Tooth

Système nerveux central

Système nerveux périphérique

Muscles

Jonction neuromusculaire :

Myasthénie

Syndromes myasthéniques congénitaux

Syndrome de Lambert Eaton

Botulisme, pseudo-botulisme

Système nerveux central

Système nerveux périphérique

Muscles

Jonction neuromusculaire :

Myasthénie

Syndromes myasthéniques congénitaux

Syndrome de Lambert Eaton

Botulisme, pseudo-botulisme

Syndromes myasthéniques congénitaux

1-2/ 500 000

Autosomique récessif (sauf canal lent)

Atteinte pré-synaptique k10

Atteinte synaptique k3

Atteinte post-synaptique

anomalies cinétiques

syndrome du canal lent

syndrome du canal rapide

mutations du RACH ou protéines de la voie de transmission post-syn

Mutation des gènes codant

▪s-u epsilon RACH k17

▪Rapsyn k11

▪Dok-7

Ptosis, ophtalmoplégie

Fatigabilité, évolution par à coups

Majoration à l'effort

Trtt:

-Anticholinestérasiques

-3,4 DAP

-Quinidine, fluoxétine => canal lent

-Ephedrine => Dok-7, AChE-



- Annamnèse
 - **Accident post-chirurgie, difficulté d'extubation**
 - Difficulté pour le sport dans l'enfance ou la jeunesse

- Signes respiratoires
 - Dyspnée
 - Orthopnée de primo décubitus
 - Signes de troubles du sommeil
 - Somnolence diurne excessive
 - Polypnée superficielle

- Signes extra-respiratoires
 - Douleurs (cervicales)
 - **Faiblesse musculaire, fatigabilité à l'effort**
 - Démarche, difficulté pour se lever
 - Fasciculation
 - Amyotrophie (épaules, main)
 - Myotonie (trouble de relaxation)
 - Décollement des omoplates
 - **Ptosis, diplopie**
 - **Variabilité de la symptomatologie**
 - **Troubles de déglutition**
 - **Voix nasonnée** , dysarthrie
 - Calvitie
 - Cataracte

Syndromes Myasthéniques

Systeme nerveux central

Systeme nerveux périphérique

Muscles

Dystrophinopathie : myopathie de Duchenne de Boulogne, myopathie de Becker.

Canalopathies

Dystrophie musculaire des ceintures : calpaïnopathie, dysferlinopathie, fkrp...

Dystrophie musculaire congénitale

Myopathie congénitale (déficit en némaline, central core, myotubulaire, centro-nucléaire, multi-minicores)

Dystrophie musculaire fascio-scapulo-humérale

Dystrophie myotonique : maladie de Steinert, PROMM

Myotonie congénitale

Myopathies mitochondriales

Myopathie de surcharge (amylose)

Myopathies métaboliques ou Glycogénose musculaire : maladie de Pompe (déficit en maltase acide), McArdle...

Myopathie congénitale débutant

Myopathies inflammatoires: polymyosite, dermato-polymyosite, myosite à inclusion

Myopathie de réanimation

Systeme nerveux central

Systeme nerveux périphérique

Muscles

Dystrophinopathie : myopathie de Duchenne de Boulogne, myopathie de Becker.

Canalopathies

Dystrophie musculaire des ceintures : calpaïnopathie, dysferlinopathie, fkrp...

Dystrophie musculaire congénitale

Myopathie congénitale (déficit en némaline, central core, myotubulaire, centro-nucléaire, multi-minicores)

Dystrophie musculaire fascio-scapulo-humérale

Dystrophie myotonique : maladie de Steinert, PROMM

Myotonie congénitale

Myopathies mitochondriales

Myopathie de surcharge (amylose)

Myopathies métaboliques ou Glycogénose musculaire :
maladie de Pompe (déficit en maltase acide), McArdle...

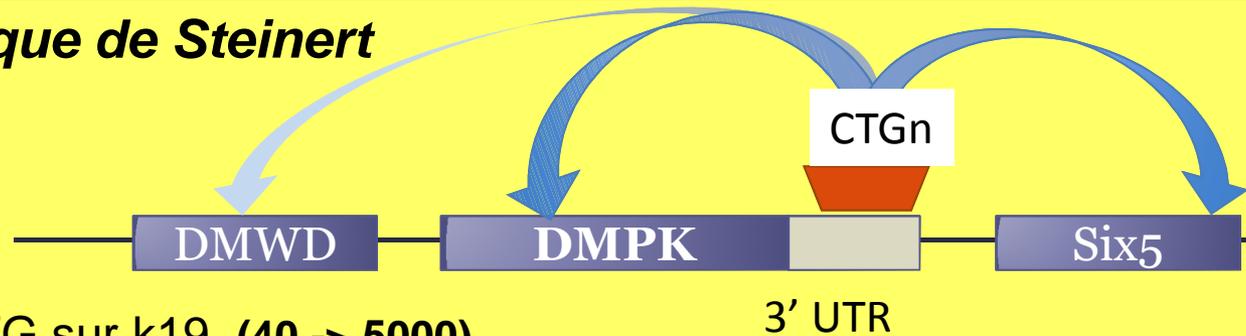
Myopathie congénitale débutant

Myopathies inflammatoires: polymyosite, dermato-polymyosite, myosite à inclusion

Myopathie de réanimation

Myotonie dystrophique de Steinert

1/20 000 habitants,
1/8000 naissances

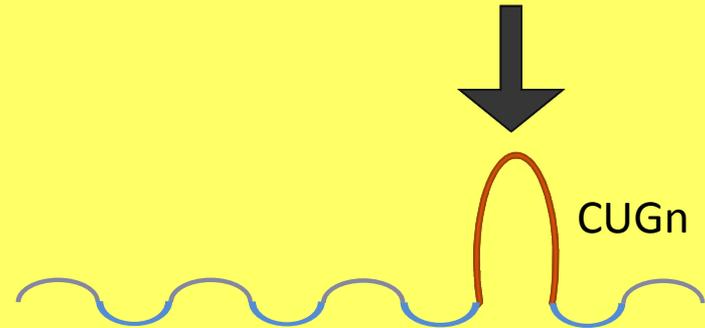


Extension de triplets CTG sur k19 (40 -> 5000)

- => Atteinte multisystémique
- => Phénotype très variable

Formes de l'adulte: 30-40 ans

- **Myotonie**, ptosis, amyotrophie distale
- Insuffisance respiratoire évolutive
Hypersomnolence excessive
Hypercapnie précoce
SAS complexes: central/obstructif/mixte
} Atteinte centrale
- Cataracte Atteinte des fonctions supérieures
 Calvitie précoce Atteinte endocrinienne
- Troubles conduction +/- rythme => risque ++ de mort subite



- Annamnèse
 - **Accident post-chirurgie, difficulté d'extubation**
 - Difficulté pour le sport dans l'enfance ou la jeunesse

- Signes respiratoires
 - Dyspnée
 - Orthopnée de primo décubitus
 - Signes de troubles du sommeil
 - **Somnolence diurne excessive**
 - Polypnée superficielle

- Signes extra-respiratoires
 - Douleurs (cervicales)
 - Faiblesse musculaire, fatigabilité à l'effort
 - Démarche, difficulté pour se lever
 - Fasciculation
 - Amyotrophie (épaules, main)
 - **Myotonie (trouble de relaxation)**
 - Décollement des omoplates
 - **Ptosis**, diplopie
 - Variabilité de la symptomatologie
 - Troubles de déglutition
 - Voix nasonnée, dysarthrie
 - **Calvitie**
 - **Cataracte**

Myotonie de Steinert

Déficit en maltase acide ou Maladie de Pompe

Formes infantiles : 1/31000 à 1/138000 naissances

Formes à début tardif: 1/53000

Autosomique récessive, liée au k17

Déficit en α -1,4 glucosidase acide => accumulation glycogène

Myopathie des ceintures

Atteinte respiratoire évolutive chez 2/3 des patients adultes
peut précéder les signes musculaires
pas de corrélation avec l'âge

*Keunen 1984, Rosenow 1978
Muller-Ferlber 2007, Wokke 2008*

Grande variabilité individuelle de l'atteinte respiratoire
Faible corrélation entre le déficit moteur et l'atteinte musculaire respiratoire

Laforet 2000, Pellegrini 2005

- Annamnèse
 - Accident post-chirurgie, difficulté d'extubation
 - Difficulté pour le sport dans l'enfance ou la jeunesse

- Signes respiratoires
 - Dyspnée
 - **Orthopnée de primo décubitus**
 - Signes de troubles du sommeil
 - Somnolence diurne excessive
 - Polypnée superficielle

- Signes extra-respiratoires
 - Douleurs (cervicales)
 - Faiblesse musculaire, fatigabilité à l'effort
 - Démarche, difficulté pour se lever
 - Fasciculation
 - **Amyotrophie (épaules, main)**
 - Myotonie (trouble de relaxation)
 - **Décollement des omoplates**
 - Ptosis, diplopie
 - Variabilité de la symptomatologie
 - Troubles de déglutition
 - Voix nasonnée, dysarthrie
 - Calvitie
 - Cataracte

Maladie de Pompe

En conclusion

- Des maladies rares mais de révélation parfois respiratoire
- Hypercapnie et/ou syndrome restrictif inexpliqués
- Des signes extra pulmonaires discrets
- Diagnostic et Prise en charge multi-disciplinaires