



Thèse

2005

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

---

Ventilation à domicile chez les patients atteints d'une maladie neuromusculaire : étude des patients suivis pendant 10 ans dans les cantons de Genève et Vaud

---

Reymond, Alain-Nicolas

**How to cite**

REYMOND, Alain-Nicolas. Ventilation à domicile chez les patients atteints d'une maladie neuromusculaire : étude des patients suivis pendant 10 ans dans les cantons de Genève et Vaud. Doctoral Thesis, 2005. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:328

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:328>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:328](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:328)

UNIVERSITE DE GENEVE

FACULTE DE MEDECINE  
SECTION DE MEDECINE CLINIQUE  
DEPARTEMENT DE MEDECINE INTERNE  
SERVICE DE PNEUMOLOGIE

Thèse préparée sous la direction  
du Docteur Jean-Paul Janssens, Privat Docent

---

**Ventilation à domicile chez les patients atteints d'une  
maladie neuromusculaire :  
Etude des patients suivis pendant 10 ans dans les cantons  
de Genève et Vaud**

Thèse

présentée à la Faculté de médecine  
de l'Université de Genève  
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Alain-Nicolas Reymond

de

St-Sulpice (Neuchâtel)

Thèse no

Editée par l'Hôpital Cantonal Universitaire  
Genève  
2004

## **Remerciements** :

Je tiens à remercier tout particulièrement mon directeur de thèse, le Dr J.-P. Janssens, pour son aide dans l'élaboration de ce travail.

Mes remerciements vont aussi aux Dr C. Uldry et au Dr B. de Muralt, Médecins-chefs de l'Hôpital de Rolle, et à l'équipe des physiothérapeutes de cet hôpital pour leurs explications patientes. Je tiens également à remercier le Professeur JW Fitting du service de pneumologie du CHUV et la Dresse I. Rochat du service de pneumologie pédiatrique de l'Hôpital Universitaire de Genève pour les dossiers mis à ma disposition. Remerciements enfin aux infirmières du CAT, Mme Alban et Mme Bourqui, pour avoir pris le temps de partager avec moi leur précieuse expérience sur le suivi des patients à domicile .

## **Résumé :**

*Les patients atteints de maladies neuromusculaires impliquant les muscles respiratoires décèdent le plus souvent d'une insuffisance respiratoire aiguë précipitée par une infection, faisant très souvent suite à une insuffisance respiratoire chronique le plus fréquemment symptomatique. La ventilation mécanique à domicile est une technique qui a connu un essor important au cours des années 80 et qui permet d'augmenter de manière importante la survie de la plupart de ces patients, de soulager les symptômes liés à l'insuffisance respiratoire et d'améliorer ainsi significativement la qualité de vie.*

*Ce travail rapporte l'expérience de 10 ans de ventilation à domicile chez des patients atteints de maladies neuromusculaires dans les cantons de Genève et Vaud. Il décrit les caractéristiques fonctionnelles des patients au moment de l'introduction de la ventilation, et leur devenir. Il aborde les buts et les implications éthiques de la ventilation dans ce groupe de malades.*

# TABLE DES MATIERES

## **1) Introduction**

- a) Maladies neuromusculaires (MNM) potentiellement associées à une insuffisance respiratoire : clinique et épidémiologie (page 9)
- b) Outils de mesure et moyens d'investigations de la force des muscles respiratoires (page 19)
- c) Altérations pulmonaires fonctionnelles lors de MNM (page 24)
- d) Assistance ventilatoire dans les MNM (page 28)
- e) Aspects logistiques et asséurologiques (page 35)

## **2) Etude des patients suivis pour maladie neuro-musculaire et ventilation à domicile dans les cantons de Genève et Vaud : buts, matériel et méthode**

- a) Buts de l'étude (page 36)
- b) Matériel et méthodes (page 36)
- c) Résultats (page 42)

## **3) Discussion**

### **A) A propos des données originales présentées**

- a) Commentaires des résultats (page 56)
- b) Analyse des différents groupes diagnostics en fonction de leur survie (page 59)
- c) Survie et choix du mode ventilatoire (page 60)

## **B) Sclérose latérale amyotrophique : rôle de l'assistance ventilatoire**

- a) Physiopathologie (page 61)
- b) Traitements médicamenteux actuels (page 62)
- c) Traitements substitutifs : sonde naso-gastrique et PEG, ventilation non-invasive et invasive (page 63)
- d) Limites actuelles de la VNI (page 64)
- e) La VI dans la SLA (page 65)
- f) Attitude face à la ventilation dans la SLA (page 66)
- g) Importance de l'information au patient sur la ventilation (page 68)
- h) Dans notre collectif (page 69)

## **C) A propos des paralysies diaphragmatiques : supports ventilatoires et autres options thérapeutiques**

- a) Anatomie et physiologie du diaphragme (page 70)
- b) Evaluation clinique (page 71)
- c) Imagerie (page 72)
- d) Fonctions pulmonaires (page 73)
- e) Mesure de la force des muscles inspiratoires (cf. chapitre IB)
- f) Etiologies (page 73)
- g) Traitement (page 74)
- h) notre collectif (page 76)

4) **Conclusions** (page 76)

5) **Figures** (page 79)

6) **Bibliographie** (page 82)

## **Lexique des abréviations :**

AA : Air Ambient

Ach : Acétylcholine

BIPAP : Bi-level Positive Airway Pressure

BMI : body mass index

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

CAT : Centre Anti-Tuberculeux, HUG

CPT : Capacité Pulmonaire Totale

CRF : Capacité Résiduelle Fonctionnelle

CV : Capacité Vitale

CVF : Capacité Vitale Forcée

$\Delta$  Tdi : augmentation d'épaisseur du diaphragme

EPAP : Expiratory Positive Airway Pressure

FR : fréquence respiratoire

IPAP : Inspiratory Positive Airway Pressure

MNM : maladie neuromusculaire

NM : neuromusculaire

Pdi : pression transdiaphragmatique

PE max : Pression expiratoire maximale

Pes : Pression oesophagienne

Pga : Pression gastrique

PI max : Pression Inspiratoire Maximale

PSV : Pressure Support Ventilation

SaO<sub>2</sub> : Saturation en Oxygène

SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique

SNIP : Sniff nasal inspiratory pressure

Tdi : épaisseur du diaphragme

Tiff : rapport de Tiffeneau

US : Ultra-Son

VAD : Ventilation à Domicile

VEMS : Volume Expiratoire Maximal Seconde

VI : Ventilation Invasive

VM : Ventilation Mécanique

VNI : Ventilation Non-Invasive

VR : Volume Résiduel

VRE : Volume Résiduel Expiratoire

## **Préambule :**

La VNI est une technique d'apparition récente (années 80) utilisée pour le traitement de l'insuffisance respiratoire notamment dans le contexte des maladies neuromusculaires [1]. Le but de ce travail est d'en montrer l'intérêt et surtout la faisabilité, dans ce collectif de patients, puisque encore actuellement, l'instauration d'une ventilation au long cours lors d'affections neuro-musculaires chronique fait l'objet parfois de réticences et d'« à priori » négatifs.

Le premier chapitre présente les différentes maladies neuromusculaires associées à une insuffisance respiratoire, les méthodes d'investigation de la force des muscles respiratoires, ainsi que plusieurs notions importantes sur l'insuffisance respiratoire et ses traitements. A titre comparatif sont aussi présentés les résultats préliminaires d'une étude prospective Franco-Suisse sur la ventilation mécanique à domicile lors de maladie neuromusculaire.

Le deuxième chapitre présente le matériel et les méthodes utilisés pour ce travail ainsi que les résultats de cette étude.

Le troisième chapitre discute les résultats de l'étude et présente plus en détails deux maladies neuromusculaires particulières ; la sclérose latérale amyotrophique, « prototype » de maladie rapidement évolutive et les paralysies diaphragmatiques qui sont le plus souvent non-évolutives, ces deux pathologies étant respectivement les 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> groupes sur le plan numériques dans cette série.

## **Chp I : INTRODUCTION**

### **I A) Maladies neuro-musculaires potentiellement associées à une insuffisance respiratoire : clinique et épidémiologie [2]**

#### **1) Les dystrophies musculaires progressives**

Elles représentent le groupe numériquement le plus important des affections musculaires primitives, et celui dont les conséquences fonctionnelles et vitales sont les plus graves. Elles sont caractérisées par une diminution de la force avec, le plus souvent, une atteinte prédominante des muscles proximaux. Il en résulte, par exemple, la nécessité de prendre appui avec les mains sur les genoux puis les cuisses pour se relever d'une position basse ou accroupie (Signe de Gowers), des difficultés à monter les escaliers ou encore un steppage.

L'atteinte étant uniquement musculaire, les réflexes ostéo-tendineux sont normaux. A l'électromyographie, on note une modification par diminution du nombre de fibres musculaires ; les paramètres de la conduction nerveuse motrice et sensitive ne sont pas modifiés. Au niveau biologique, le marqueur le plus important est la créatine kinase (CK) qui est souvent élevée.

#### **Signe de Gowers**



#### **a) Dystrophie musculaire de Duchenne**

Elle est la plus fréquente et la plus sévère. Transmise de manière récessive, monogénique et liée au chromosome X, elle se manifeste essentiellement chez les hommes et atteint toutes les ethnies

(incidence : 2/10E4, prévalence 3,5/10E5). Il s'agit d'une atteinte du gène de la dystrophine appelé gène DMD (bande 1 de la région 2 du bras court du chromosome X). C'est le plus grand gène humain identifié, comprenant plus de 2000 kB. La dystrophine est une protéine du cytosquelette localisée sur la face interne de la membrane musculaire qui permet l'amarrage du cytosquelette, et notamment du sarcolemme qui en son absence a tendance à se déchirer et à entraîner une suite d'événements qui vont amener à la mort cellulaire.

Dans cette maladie, la dystrophine est absente par défaut de synthèse ou synthèse d'une protéine instable. Deux tiers des mutations sont des délétions et un tiers sont des mutations ponctuelles ou des duplications. Lors de délétion, la taille de la délétion n'est pas prédictive de la gravité de la maladie. Dans un tiers des cas, il s'agit de mutations de novo où la mère n'est pas porteuse.

Le diagnostic se fait par constat du déficit en dystrophine sur la biopsie musculaire ou par la recherche de la mutation sur des leucocytes sanguins. Dans 65% des cas, les mutations peuvent être détectées grâce à une batterie de sondes d'ADN complémentaire. Ces dernières sont marquées et reconnaissent le gène normal. Ainsi, elles ne seront pas fixées lors d'un Southern-Blot (fractionnement de l'ADN par une enzyme de restriction, séparation des différents fragments par électrophorèse sur gel d'agarose et dénaturation du double brin d'ADN) en cas de mutation du gène. Le diagnostic peut aussi se faire par analyse en Western-Blot (marquage immunologique de protéines séparées auparavant par électrophorèse) de l'échantillon de muscle qui montre des anomalies de quantité et de poids moléculaire de la dystrophine. De plus, le marquage immunocytochimique du muscle avec des anticorps anti-dystrophine peut être utilisé pour démontrer l'absence ou la faible quantité de dystrophine. L'histologie montre des fibres musculaires de tailles variables avec des groupes de fibres nécrotiques et en régénération. Du tissu conjonctif et graisseux remplace les fibres perdues.

A la phase préclinique (0-3 ans), le premier signe est un retard à la marche, avec une marche sur la pointe des pieds.

A la phase de début (3-6 ans), on note un trouble de la marche, une difficulté à la course, aux sauts, aux escaliers, un signe de Gowers, l'apparition d'une lordose lombaire, et une aggravation de la marche sur la pointe des pieds avec une rétraction des tendons d'Achille. Une hypertrophie musculaire des mollets apparaît qui deviendra une pseudo-hypertrophie par remplacement des fibres musculaires

par du tissu adipeux et conjonctif. Les membres inférieurs et les muscles du tronc sont les plus touchés.

A la phase secondaire surviennent la perte de la déambulation autonome (en moyenne à 10,5 ans) et un déficit musculaire progressif s'étendant à tout le corps avec des rétractions musculo-tendineuses qui sont liées à une atteinte asynchrone des groupes musculaires agonistes et antagonistes. Ces rétractions sont caractéristiques de parésies ou paralysies survenant lors d'une atteinte neuromusculaire. Les conséquences des rétractions musculo-tendineuses asymétriques sont aggravées par la croissance et peuvent être à l'origine de positions vicieuses et douloureuses pouvant justifier des corrections orthopédiques. Ainsi, une cyphoscoliose rapidement évolutive peut justifier une stabilisation chirurgicale prophylactique (spondylodèse) de la colonne vertébrale. L'atteinte des muscles faciaux est très tardive, et il n'y a pas d'atteinte oculomotrice ou de la déglutition. Le déficit respiratoire apparaît vers 15-16 ans et le décès, sans assistance ventilatoire, est le plus souvent secondaire à une infection ou à une insuffisance respiratoire.

Une atteinte cardiaque apparaît généralement vers 10 ans, et, chez des sujets bénéficiant d'une assistance ventilatoire, l'atteinte cardiaque est fréquemment la cause du décès. Dans 1/3 des cas, un retard mental est associé. Des troubles digestifs (fausses routes, troubles de la motilité oesophagienne, dilatation gastrique aiguë) peuvent aussi survenir. La biologie montre des CK (créatine kinase) >10 fois la norme.

#### **b) Dystrophie musculaire de Becker**

Le mode de transmission est identique, mais le pronostic est meilleur. Il s'agit d'une anomalie de la taille de la dystrophine par délétion ou duplication (variation allélique du Duchenne). De nouveau, la taille de la délétion n'est pas représentative de la gravité de la maladie, et ici, elle n'empêche pas la traduction de l'ARN messager et donc la production d'une dystrophine. L'incidence est de 6/10E5. L'âge moyen de début est de 12 ans (2-45ans) et les premiers signes sont une marche sur la pointe des pieds et une pseudo-hypertrophie des mollets. On constate une atteinte initiale des muscles de la ceinture pelvienne puis de la ceinture scapulaire, les muscles distaux étant épargnés. Les crampes d'efforts sont fréquentes et l'incapacité à la marche s'installe vers 30 ans. En l'absence de traitement spécifique, le décès survient en moyenne vers 42 ans (infection pulmonaire et défaillance cardiaque).

**Tableau 1 : Duchenne versus Becker : comparaison de quelques données sur l'évolution de la maladie**

	<b><i>Duchenne</i></b>	<b><i>Becker</i></b>
<b><i>Age d'apparition</i></b>	4 - 6 ans	16 - 40 ans
<b><i>Espérance de vie</i></b>	14 - 20 ans	50 - normale
<b><i>Chaise roulante</i></b>	9 - 2 ans	40 - 60 ans

**c) Dystrophie facio-scapulo-humérale (myopathie facio-scapulo-humérale de Landouzy et Déjerine)**

C'est une maladie musculaire qui atteint les muscles du visage, du tronc et des membres inférieurs de manière bilatérale mais jamais symétrique. La transmission est autosomique dominante et la maladie touche autant les filles que les garçons. L'incidence est de 7/10E6. Les premiers signes sont un défaut d'occlusion des paupières pendant le sommeil, l'apparition d'un sourire asymétrique, d'un décollement unilatéral d'une omoplate, d'une difficulté et d'une asymétrie à l'élévation des bras. Un steppage et une difficulté à se relever de la position assise sont également présents. Les muscles respiratoires sont rarement atteints. L'évolution est lente, et l'espérance de vie n'est pas modifiée. La vie est pratiquement normale si les activités du patient sont compatibles avec le handicap. Des formes sévères et rapidement évolutives existent mais sont rares. Moins de 5% des cas présentent une cardiopathie associée.

**2) Myopathies myotoniques**

La myotonie est un retard de la décontraction d'un muscle après une contraction volontaire. Elle s'efface suite à la répétition du mouvement et augmente au froid. Le réflexe idiomusculaire est prolongé. Il s'agit d'une anomalie de la membrane musculaire sous forme d'une conductance anormale de l'ion chlore. Trois grands types se retrouvent : La dystrophie myotonique, les myotonies congénitales, et la paramyotonie.

### **a) Dystrophie myotonique, maladie de Steinert**

Son incidence est de 13/10E5, sa prévalence de 5/10E5. La transmission se fait sur un mode autosomique dominant avec une très forte pénétrance et une expression variable. Il s'agit d'une mutation sur le chromosome 19. La maladie est associée à une atteinte systémique diffuse avec une atteinte du cœur (troubles de la conduction AV et intra-ventriculaire), de l'œil (cataracte), du système endocrinien (diabète, hypogonadisme), du tractus digestif (iléus paralytique), ainsi qu'une calvitie et une stérilité fréquente. L'atrophie et le déficit musculaire prédominent à la face, au cou et aux segments distaux des membres (steppage). L'atteinte est diffuse, non-sélective et symétrique. L'affection est lentement évolutive, et peut s'associer à d'autres atteintes cliniques: obésité, troubles digestifs, insuffisance respiratoire, anomalie caractérielle, troubles du sommeil (syndrome d'apnées du sommeil). Quant au traitement, la myotonie est parfois sensible à la quinine, à la diphénylhydantoïne, à la pyridostigmine (Mestinon) et à la procaïnamide [3]. Le reste du traitement est palliatif (chirurgie de la cataracte, pacemaker, diabète, assistance ventilatoire).

### **3) Myopathies métaboliques**

Elles comprennent :

a) **Les glycogénoses** : On connaît plusieurs maladies secondaires à un déficit enzymatique dans la chaîne d'utilisation du glycogène et qui se manifestent par une tension musculaire douloureuse («crampe») apparaissant à l'effort (maladie de Mc Ardle = déficit en phosphorylase musculaire, maladie de Pompe = déficit en maltase acide). Une atteinte respiratoire sévère apparaît vers 15-20 ans.

#### **b) Les myopathies mitochondriales**

Il en existe plusieurs formes. Les troubles oculomoteurs sont les plus fréquents et peuvent être associés à une atteinte de la musculature vélopalatine, faciale et cervicale. Des atteintes extramusculaires touchant la rétine, la conduction cardiaque, la maturité sexuelle et le développement intellectuel peuvent aussi être présentes.

Une atteinte respiratoire est exceptionnelle (un patient présent dans notre collectif).

### **c) Myopathie à la némaline ou myopathie à bâtonnets**

D'hérédité habituellement autosomique dominante, cette affection peut être récessive ou sporadique. Une hypotonie précoce est fréquente et le décès peut survenir par insuffisance respiratoire. Il existe des anomalies squelettiques associées: aspect allongé du visage, voûte palatine ogivale et gracilité d'ensemble de la musculature. Une cyphoscoliose, un thorax en entonnoir et des pieds creux sont parfois présents. Le déficit porte sur les muscles de la face, du palais et des membres.

Le pronostic est variable [4] : certains patients décèdent dans les premiers mois de vie, d'autres sont progressivement confinés au fauteuil roulant ou deviennent insuffisants respiratoires ; enfin, l'affection peut se stabiliser. Cliniquement, les signes de mauvais pronostic sont l'importance de l'hypotonie et de la faiblesse musculaire dans les premiers mois de vie [5].

La biopsie musculaire montre des amas de petits bâtonnets qui définissent la maladie. Les bâtonnets, dérivés des constituants de la strie Z (actine et desmine), sont présents surtout dans les fibres de type I qui prédominent dans le muscle. Néanmoins, une atteinte du muscle cardiaque peut survenir le plus souvent vers 20 ans, très rarement dans la petite enfance [6]. Le taux sérique de CPK peut être normal ou modérément élevé ; l'EMG montre habituellement des signes myogènes.

## **4) Myopathies inflammatoires**

### **a) Polymyosite et dermatomyosite**

Ce sont des myopathies inflammatoires acquises et probablement d'origine auto-immune. Elles sont caractérisées par une faiblesse de la musculature proximale et la mise en évidence d'un état inflammatoire à la biopsie musculaire. Elles peuvent être associées à une atteinte cutanée typiquement en aile de papillon sur le visage (dermatomyosite).

L'atteinte musculaire touche la racine des membres inférieures puis celle des membres supérieurs. La face peut être atteinte. Une dysphagie et une dysarthrie sont également possibles. Une atteinte respiratoire est possible mais une insuffisance respiratoire est rare et peut apparaître dans les cas avancés ne répondant pas au traitement [7].

## **b) Lupus érythémateux**

Il s'agit d'une affection auto-immune (anticorps antinucléaire et anti-ADN) caractérisée par une atteinte plus ou moins disséminée du tissu conjonctif, des manifestations cutanées, articulaires et viscérales, ainsi que par des altérations sérologiques. La maladie atteint à 80-90% les femmes avant la ménopause. La prévalence est de 5/10E4 habitants. La maladie peut être induite par des médicaments (isoniazide, phénytoïne, ethosuximide, pénicillamine, contraceptif oraux...).

Outre les atteintes systémiques multiples, la maladie peut toucher le système nerveux central et périphérique. De plus, bien que rare, l'atteinte bilatérale des nerfs phréniques est bien décrite (« shrinking lung »).

## **c) Sarcoïdose**

Il s'agit d'une maladie inflammatoire généralisée, mais à prédominance pulmonaire, caractérisée par la formation de granulomes épithéloïdes. Elle touche le plus souvent des patients de 20 à 40 ans, et a une prévalence en Europe de 60/10E5 habitants. L'atteinte est parenchymateuse et potentiellement multisystémique. Une atteinte des nerfs périphériques est possibles ainsi qu'une myopathie. Dans notre collectif, nous rapportons un cas d'insuffisance respiratoire sur myopathie sarcoïdosi que.

## **5) Myasthénie**

C'est une maladie auto-immune due à la présence d'auto-anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine (Ach) souvent en rapport avec une tumeur ou une hyperplasie thymique. Son incidence est de 5/10E6 et la maladie est plus fréquente chez les femmes qui sont atteintes vers la 2-3<sup>ème</sup> décennie, alors que les hommes le sont vers la 4-5<sup>ème</sup> décennie. La faiblesse musculaire apparaît par crises déclenchées par des infections ou certains médicaments. Lors de ces crises une insuffisance respiratoire aiguë peut s'installer et nécessiter la mise en route d'une ventilation. Elle est le plus souvent réversible et ne nécessite pas de ventilation à long terme, mais certains cas de maladie évoluant depuis longtemps peuvent présenter une défaillance musculaire respiratoire chronique nécessitant une VNI à domicile [8]. A noter encore le syndrome myasthénique paranéoplasique associé souvent à un cancer à petites cellules du poumon (Syndrome de Lambert-Eaton).

## **6) Neuropathies et Polyneuropathies**

On distingue les **neuronopathies** (motrices ou sensitives) qui résultent d'une atteinte du corps neuronal, les **axonopathies** qui résultent de l'atteinte de l'axone, et les **myélinopathies** qui résultent d'une atteinte de la gaine de myéline produite par les cellules de Schwann.

### **a) Neuropathies génétiquement déterminées :**

Il s'agit essentiellement de la maladie de Charcot-Marie-Tooth dont il existe plusieurs types. Elle se présente sous forme d'une atrophie musculaire péronière avec crampes, troubles de la marche (steppage) et déformation des pieds en pieds creux. La faiblesse musculaire atteint surtout les membres inférieurs et est accompagnée d'une atrophie musculaire. L'atteinte respiratoire est rare.[9, 10]

### **b) Neuropathies dégénératives chroniques**

1) Sclérose latérale amyotrophique cf. chap. spécifique dans discussion

2) Amyotrophie spinale progressive : Il s'agit d'une affection dégénérative du neurone moteur périphérique, héréditaire et familiale, transmise selon le mode autosomique récessif. Elle est due à un déficit en protéine SMN (Survival Motor Neuron), protéine de survie du motoneurone (gène SMN sur le chromosome 5). En fonction de l'âge de début de la maladie, on distingue plusieurs types.

#### **Amyotrophie spinale infantile type I « vraie » :**

*Début avant trois mois. Hypotonie complète et marquée. Déficit moteur des 4 membres. Paralyse des muscles intercostaux, abdominaux et secondairement du diaphragme. Insuffisance respiratoire très sévère. Atteinte du tronc cérébral avec risque de mort subite. Evolution sévère malgré prise en charge spécialisée.*

#### **Amyotrophie spinale progressive type I « bis » :**

*Début entre 3 et 6 mois. Retard ou perte des acquisitions motrices. Hypotonie du tronc. Déficit moteur des 4 membres. Insuffisance respiratoire sévère et encombrement bronchique. Sévérité de la maladie en fonction de la précocité du début.*

#### **Amyotrophie spinale infantile type II :**

*Début entre 6-18 mois. Faiblesse symétrique, des muscles proximaux et du tronc. Atteinte paralytique variable prédominant aux membres inférieurs. Tenue de la tête conservée ainsi que motricité des membres supérieurs. Atteintes des muscles intercostaux plus ou moins importante. Une prise en charge respiratoire et orthopédique précoce conditionne la qualité de vie.*

### **Amyotrophie spinale infantile de type III :**

*Début après 2 ans. Faiblesse symétrique des muscles de la racine des membres prédominant au membres inférieurs.*

*Evolution variable, lentement progressive ou rapide.*

### **Amyotrophie spinale de l'adulte type IV :**

*Début à l'âge adulte après 20 ans. Faiblesse musculaire lentement progressive prédominant à la racine des membres. Evolution variable. Perte de la marche tardive.*

**3) La sclérose en plaques :** Il s'agit d'une maladie de l'adulte jeune (Prévalence 5/10E4 habitants, Incidence 10/10E5), d'étiologie encore inconnue, due à la formation de plaques de démyélinisation dans le système nerveux central et se manifestant par une symptomatologie polymorphe, évoluant par poussées et rémissions, et changeant selon les territoires nerveux successivement intéressés. Une atteinte respiratoire nécessite parfois une ventilation à domicile (VAD).

**7) Paralysie diaphragmatique** => cf. chap. spécifique dans discussion

### **8) Syndrome post-poliomyélite**

Il s'agit d'un syndrome apparaissant 20 à 40 ans après une poliomyélite aiguë initiale et se manifestant par une fatigue excessive, des douleurs musculaires, articulaires et une grande faiblesse musculaire. Les personnes à plus haut risque de souffrir d'un syndrome post-polio sont celles qui ont eu les paralysies les plus graves lors de la phase aiguë.

Lors de l'infection poliomyélitique aiguë, la majorité des patients ne présentent soit pas de symptôme, soit une fièvre isolée ou associée à des troubles gastro-intestinaux. Le virus ne s'attaque que dans 1 à 2% des cas au système nerveux. Il atteint alors uniquement les motoneurones qu'il détruit avec apparition d'un déficit moteur plus ou moins important. Lors de la phase de récupération, le patient récupère de son déficit moteur grâce à l'apparition de nouvelles ramifications dendritiques des motoneurones survivants qui vont prendre en charge les cellules musculaires orphelines. Ainsi, le nombre total de motoneurones est diminué de manière plus ou moins importante, mais compensé par la formation d'unités motrices plus grosses par les motoneurones survivants. D'autre part, une augmentation du volume des cellules musculaires aide à la récupération de la motricité.

Le syndrome post-polio semble correspondre à une dysfonction des connexions entre les axones et les cellules musculaires. Ce phénomène n'est pas encore clairement expliqué. Il serait dû à une dégénérescence des neurones liée à l'âge, mais qui deviendrait symptomatique de manière précoce étant donné le nombre réduit de motoneurones survivants [1]. Néanmoins, la dégénérescence neuronale est plus importante que celle consécutive uniquement liée à l'âge et pourrait aussi s'expliquer par une infection latente ou récurrente. Effectivement, la présence d'anticorps contre le virus de la poliomyélite a été rapportée dans le liquide céphalo-rachidien de 50% des patients avec un syndrome post-polio [8].

D'autre part, suite à des études électrophysiologiques et des essais de traitement efficace par anticholinestérases, il semble qu'intervienne une dysfonction de la plaque motrice par défaut de synthèse ou de libération d'acétylcholine [11].

### **9) Atteintes centrales**

- Syndrome d'Ondine : Dans ce syndrome, le patient cesse de respirer lorsqu'il s'endort. Il est essentiellement d'étiologie congénitale ou secondaire à une atteinte cérébrale vasculaire.

- Respiration spontanée de Cheyne-Stockes (non-traité dans ce travail)

### **10) neuromyopathie secondaire de la réanimation (« Critical Illnes Myopathy »)**

Il s'agit d'une faiblesse musculaire apparaissant chez 20 à 30% des patients admis aux soins intensifs et survivant à un événement critique, le plus souvent dans un contexte de sepsis et/ou de défaillance d'organe multiple. Elle peut être secondaire à une polyneuropathie (probablement induite par la réaction inflammatoire), à un bloc de la transmission neuromusculaire (utilisation de dérivés du curare dans un contexte d'insuffisance rénale), ou à une myopathie (2 types : myopathie induite par la réaction inflammatoire et/ou par l'effet direct de toxines bactérienne, et myopathie lors d'association de corticostéroïdes et curare [12]). La faiblesse musculaire se corrige parfois en quelques semaines, mais le plus souvent en plusieurs mois [13] et une insuffisance respiratoire peut y être associée nécessitant une ventilation prolongée.

## **I B) outils de mesure et moyens d'investigations de la force des muscles respiratoires**

### **Imagerie**

La radiographie du thorax permet de mettre en évidence une surélévation de la coupole diaphragmatique dans le cas d'une paralysie unilatérale. Elle permet aussi de mettre en évidence des atélectasies et une diminution du volume pulmonaire associées à un syndrome restrictif sur faiblesse des muscles respiratoires.

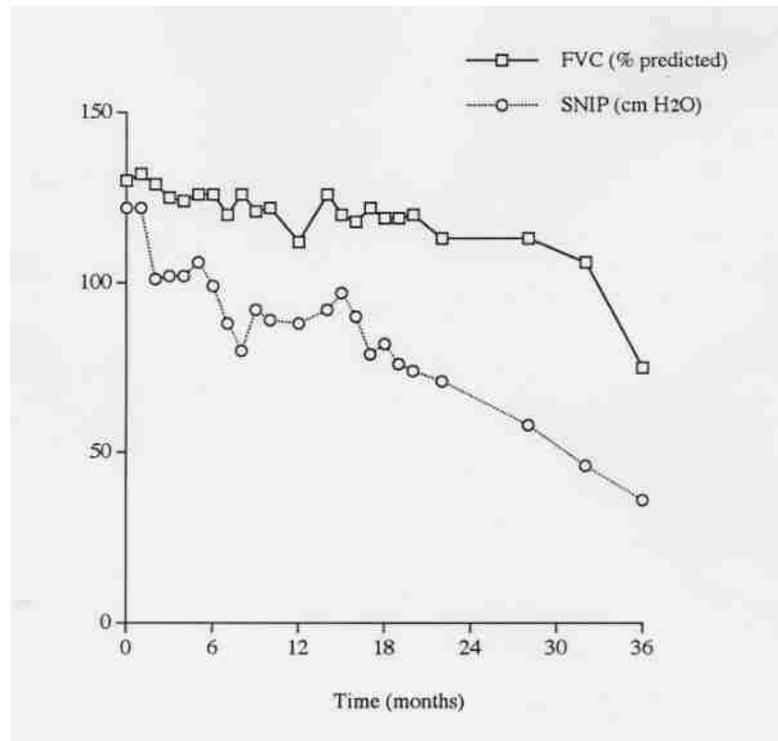
La radioscopie et l'échographie sont utiles pour rechercher, en décubitus dorsal, la présence d'un mouvement paradoxal au sniff test lors de suspicion de parésie ou paralysie diaphragmatique. L'échographie peut aussi donner des arguments en faveur d'une paralysie diaphragmatique en mesurant l'atrophie musculaire qui en résulte (cf. ch. paralysie diaphragmatique, p:62). En outre, couplée à une stimulation électrique ou magnétique du nerf phrénique, elle permet d'étudier la mobilité diaphragmatique, par exemple pour le suivi d'une paralysie diaphragmatique chez l'enfant.

[14-17]

### **Fonctions pulmonaires**

La mesure de la capacité vitale (CV), et en particulier de la CV en position assise et couchée, est un test précieux : une diminution de plus de 25% de la CV en position couchée suggère fortement une parésie du diaphragme, alors que l'absence de diminution de la CV en position couchée parle contre une dysfonction du diaphragme cliniquement significative.

La mesure de la CV est également utilisée pour le suivi des patients atteints de maladies neuromusculaires. A ce propos, notons que chez ces patients, le SNIP (sniff nasal inspiratory pressure, cf. ci-dessous) semble être fortement corrélé à la CV [18]. De plus, dans la SLA, le SNIP peut être effectué en cas de maladie avancée (contrairement à la CV) et il est plus représentatif de l'évolution de la baisse de la force des muscles respiratoires [19].



Relation temporelle entre la diminution de la force des muscles inspiratoires mesurée par le SNIP et celle de la CV dans la SLA : noter la diminution linéaire et progressive du SNIP versus la chute brusque de la CV[19].

### **Pression oesophagienne (Pes) et pression transdiaphragmatique (Pdi) lors du sniff**

Il s'agit des méthodes de référence pour quantifier la force des muscles respiratoires lors de manœuvres volontaires. La technique nécessite soit la mise en place d'un ballonnet œsophagien [20] avec un cathéter relié à un transducteur de pression (mesure de Pes qui reflète la pression pleurale), soit de deux ballonnets, l'un gastrique et l'autre œsophagien, permettant la mesure simultanée de la pression gastrique (Pga) et de la Pes, et donc de la pression transdiaphragmatique ( $Pdi = Pga - Pes$ ). Des renflements (sniffs) maximaux sont effectués à partir de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF), sans pince nasale. Il existe un effet d'apprentissage au cours des 6 à 10 premières mesures (cf. mesure de la SNIP). La mise en place de ces ballonnets est désagréable et limite l'utilisation de ces techniques à des études cliniques ou physiologiques.

### **PI<sub>max</sub> et PE<sub>max</sub>**

La mesure des pressions inspiratoires (PI max) et expiratoires (PE max) maximales à la bouche est une technique simple et la plus largement utilisée pour l'évaluation de la force des muscles respiratoires.

Habituellement, la PI max est mesurée au volume résiduel et la PE max à la capacité pulmonaire totale. Néanmoins, pour diminuer l'impact de la pression élastique de rappel du système respiratoire qui fait varier les résultats en fonction du volume à partir duquel les mesures sont effectuées, certains auteurs préfèrent les mesurer à partir de la CRF. Plusieurs travaux ont permis de déterminer des valeurs de références pour des sujets de tous âges [21-25] . Il faut toutefois souligner la variabilité importante des valeurs normales proposées.

La quantification de la PI max et de la PE max est facilitée par l'utilisation de dispositifs portables (cf. photos 1 & 2). La mesure est faite via un embout buccal (pince sur le nez du patient) ; l'étanchéité est importante et nécessite un tonus suffisant de la musculature péribuccale, ce qui limite la faisabilité de la mesure lors d'affections neuromusculaires avancées. Lors des manœuvres inspiratoires et expiratoires, le sujet inspire ou expire contre une valve presque totalement occluse, ce qui est parfois perçu comme désagréable. Ainsi, ce test dépend de la collaboration du patient qui est parfois difficile à obtenir. Au moins 5 mesures successives sont effectuées avec un encouragement verbal car il existe un phénomène d'apprentissage avec amélioration significative des résultats obtenus au cours des 4 premières mesures. Par ailleurs, il y a une variabilité intraindividuelle de 10% [26]. Ainsi, un changement de plus de 10 cm H<sub>2</sub>O est considéré comme significatif.

Chez le sujet sain, la mesure de la PI max à la bouche sous-estime légèrement la mesure de la pression œsophagienne lors du sniff (le sniff Pes est l'étalon-or de la mesure de la force des muscles respiratoires) [20]. Toutefois, les valeurs de PI max et de sniff Pes sont très fortement corrélées.

Les mesures de PI max et PE max à la bouche sont donc simples et bien corrélées aux mesures intra-oesophagiennes chez le sujet sain. Une valeur de PI max > 80 cm H<sub>2</sub>O pour les hommes et > 70 cm H<sub>2</sub>O pour les femmes permet d'écarter une faiblesse des muscles inspiratoires cliniquement significative [26]. En-dessous de cette valeur seuil, un complément d'investigation est à envisager.

### **SNIP :**

La mesure, au niveau nasal, de la pression inspiratoire maximale générée lors d'un reniflement maximal (ou sniff) a été démontrée comme étant fortement corrélée aux mesures intra-oesophagiennes (sniff Pes) chez le sujet sain et chez les sujets souffrant d'affections restrictives neuromusculaires ou squelettiques [27]. Par ailleurs, dans les maladies neuromusculaires, le SNIP est mieux corrélé à la CV

que la PI max [18]. Par rapport à la mesure (contre occlusion) de la PI max, la mesure de la SNIP est souvent perçue comme moins désagréable par le patient et s'avère plus facile à réaliser chez des sujets ayant une diminution marquée de la force des muscles inspiratoires [18]. La pression nasale est mesurée au travers d'un tampon occluant une narine, durant un reniflement maximal effectué par l'autre narine (cf. photos 3 & 4) ; le tampon est confectionné à partir de boules cirées auriculaires, façonnées autour de l'extrémité d'un cathéter, qui est relié à un transducteur de pression. L'étanchéité de l'occlusion est vérifiée en demandant au patient d'effectuer un effort inspiratoire en occluant l'autre narine. Il existe actuellement des appareils portables d'utilisation très aisée. Il est demandé au sujet de respirer tranquillement par la narine ouverte, avec la bouche fermée, puis, à partir de la CRF, d'effectuer des reniflements brusques espacés de 2 à 4 respirations tranquilles. Un effet d'apprentissage existe, les valeurs tendant à atteindre un plateau après 8 à 10 manœuvres. La congestion nasale marquée est un obstacle évident à la qualité des mesures ; toutefois, une diminution modérée du flux nasal (débit de pointe > 100 L/min) permet encore d'obtenir des mesures fiables [28]. Des valeurs de référence ont été établies pour les adultes et les enfants [22, 29] . Par ailleurs, une relation a été établie entre le SNIP et la PaCO<sub>2</sub> dans la SLA avec une élévation rapide de la capnie chez les patients ayant un SNIP inférieure à 40% du prédit [30].

La mesure de la force des muscles inspiratoires par le SNIP est donc plus aisée et moins inconfortable que par la PI max. Néanmoins, le SNIP pourrait moins bien représenter la force des muscles inspiratoires que la P<sub>I</sub>max lors d'une faiblesse musculaire importante mais il y a des résultats divergents dans la littérature sur ce point [31, 32]. Ainsi, dans la pratique courante, ces tests – tous 2 collaboration dépendants et fortement dépendants d'un effet d'apprentissage – sont souvent utilisés ensemble et s'avèrent complémentaires.

### **Testing de la force musculaire par contraction non-volontaire**

Afin de ne pas dépendre de la collaboration du patient, on peut effectuer ces mesures lors d'une stimulation électrique ou magnétique du nerf phrénique [14, 15, 33] . Le résultat de la contraction diaphragmatique peut être enregistré de manière qualitative, par électromyographie diaphragmatique de surface, ou quantitative par la mesure de la P<sub>di</sub>, de la P<sub>es</sub> ou de la pression buccale.

La *stimulation électrique du nerf phrénique* se fait soit par une électrode de surface, soit par une électrode à aiguille (bord postérieur du sterno-cleido-mastoidien, à la hauteur du cartilage cricoïde). On peut recueillir le signal électromyographique du diaphragme soit en surface (6-8<sup>e</sup> espace intercostaux), soit par voie intraoesophagienne en regard des piliers du diaphragme. La force des muscles respiratoires peut se mesurer sous forme de PI max électroinduite soit sous forme de Pdi électroinduite. Néanmoins, les valeurs normales montrent une grande variabilité ; ceci est en partie secondaire au fait que la stimulation électrique doit être supramaximale, ce qui dépend de l'emplacement des électrodes par rapport au nerf phrénique, ce dernier étant difficile à trouver de manière précise.

Cette stimulation permet donc surtout, en présence de valeurs normales, d'exclure une dysfonction musculaire. Elle permet aussi d'étudier séparément la fonction des 2 hémidiaphragmes. Ainsi, la stimulation électrique au niveau du cou avec mesure de l'activité électrique du diaphragme par des électrodes cutanées placées sur la partie inférieure du thorax permet une étude aisée de l'état du diaphragme, utilisable au lit de malades qui ne peuvent pas se déplacer (soins intensifs, intubation) [34].

De même, la *stimulation électrique du nerf phrénique* sous radioscopie ou ultrason est une méthode qui permet de préciser l'origine centrale ou périphérique dont résulte une paralysie diaphragmatique. Elle permet par ailleurs d'évaluer les candidats à un pacing diaphragmatique (cf. chapitre paralysie diaphragmatique : traitement) [33, 35]

L'étude de la conduction du nerf phrénique est possible soit par stimulation électrique soit par stimulation magnétique [36]. Lors de la *stimulation magnétique*, une bobine stocke de l'énergie générée par une source de haut-voltage et la décharge sous forme d'un champ magnétique de forte intensité. L'application de ce champ magnétique à proximité d'une structure nerveuse génère dans celle-ci des courants locaux propagés comme une activation naturelle. L'application de la stimulation magnétique se fait habituellement par voie postérieure à la hauteur de C7. L'avantage de cette technique est qu'elle est simple, reproductible puisque la stimulation est toujours supramaximale, et indolore. Elle résout ainsi beaucoup de problèmes liés à la stimulation électrique [37, 38]. Le

désavantage est qu'elle est moins spécifique du diaphragme puisque d'autres muscles respiratoires sont également stimulés; les pressions générées sont donc légèrement supérieures [39-41].

La possibilité de mesurer à la bouche, donc de manière non-invasive (sans ballonnet œsophagien ou gastrique), la pression inspiratoire générée par une stimulation phrénique, est d'un intérêt manifeste, tant en raison de la simplification de la mesure que d'un confort accru pour le patient. Chez des sujets sains, la reproductibilité de la pression buccale (twitch Pmo) est acceptable [42]. Ainsi, l'utilisation combinée de la SNIP et de la twitch Pmo permet d'exclure une faiblesse des muscles respiratoires cliniquement significative [43].

En résumé, l'exploration des muscles respiratoires doit commencer par les tests simples d'usage courant tels que la PI max, la PE max et le SNIP. En cas de doute, on aura recours aux tests spécialisés comme la pression œsophagienne ou transdiaphragmatique lors du sniff, ou encore la stimulation électrique ou magnétique des nerfs phréniques.

## **I C) Altérations pulmonaires fonctionnelles lors de maladies**

### **neuromusculaires**

Lors de maladies neuromusculaires, une faiblesse des muscles respiratoires peut être détectée précocement par mesure de la PI max et de la PE max, ces valeurs pouvant être diminuées alors que les fonctions pulmonaires sont encore normales. Par la suite, on note une diminution de la CV, de la capacité pulmonaire totale (CPT) et de la CRF alors que le volume résiduel (VR) reste normal. La diminution de la CV (volume mobilisable) s'explique par l'atteinte de la force inspiratoire (avec diminution du volume de réserve inspiratoire) et de la force expiratoire (muscles abdominaux) avec diminution du volume de réserve expiratoire (VRE) et donc de la CRF (=VRE + VR).

La diminution de la CV est souvent plus sévère qu'attendue pour le degré de faiblesse musculaire, ce qui s'explique par une altération concomitante de la compliance thoraco-pulmonaire. Celle-ci est secondaire à une atteinte des propriétés élastiques du poumon et/ou de la paroi thoracique.

Au niveau pulmonaire, trois facteurs peuvent expliquer la diminution de la compliance:

- des micro atélectasies diffuses
- une augmentation généralisée de la tension de surface au niveau alvéolaire (secondaire à une respiration à bas volume) [8]
- un raccourcissement et un durcissement des fibres élastiques du parenchyme pulmonaire.

Au niveau de la paroi thoracique, la cause de la diminution de la compliance variera d'une maladie à l'autre. Il peut s'agir par exemple d'une spasticité musculaire d'origine centrale (SLA) ou d'une déformation scoliotique du thorax (syndrome post-poliomyélite, dystrophies musculaires).

Ces différentes altérations fonctionnelles expliquent la difficulté à maintenir une ventilation minute lors de maladie neuromusculaire, et la dyspnée qui y est associée.

**La toux** est une fonction importante qui est altérée lors de maladie neuromusculaire. L'efficacité de la toux dépend du volume d'air inspiré au début de la manœuvre (qui dépend de la PI max) et de la force d'évacuation de cet air (qui dépend de la PE max). Par ailleurs, le blocage par les cordes vocales de l'air au moment du début de l'expiration (phase de compression) permet la mise sous pression et contribue à la vitesse du flux générée par la manœuvre. Cette fonction dépend donc aussi de l'intégrité des voies bulbaires.

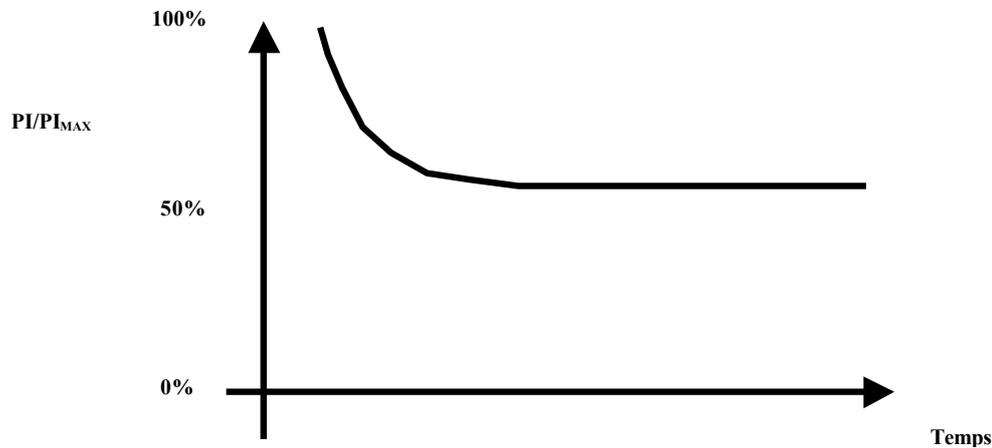
D'un point de vue fonctionnel, le peak flow est la manœuvre la plus représentative de la toux puisque dépendant autant du volume inspiratoire que de la force d'expulsion [8]. Un *Peak Flow* inférieur à 150-180L/min s'associe à une toux inefficace. De même, un *Peak Flow à la toux* inférieur à 270L/min suggère une toux inefficace ; une valeur < 160L/min signe la nécessité d'une assistance manuelle ou mécanique pour la toux.

### **Physiopathologie de l'insuffisance respiratoire dans les maladies neuromusculaires.**

L'insuffisance respiratoire est par définition une incapacité du système respiratoire à maintenir des échanges gazeux normaux. Il en résulte une oxygénation insuffisante du sang (hypoxémie) et/ou une évacuation insuffisante du gaz carbonique avec apparition d'une hypercapnie. L'insuffisance respiratoire peut s'expliquer soit par une atteinte de « l'échangeur gazeux » (i.e : embolie pulmonaire, pneumonie, fibrose pulmonaire), soit par une défaillance de la pompe respiratoire (hypoventilation alvéolaire). Cette dernière situation se rencontre lors d'une faiblesse des muscles respiratoires (maladies neuromusculaires) et lors de troubles statiques majeurs (cyphoscoliose). Ces deux types de pathologie peuvent de surcroît être associées. Par exemple, dans le syndrome post-polio, une cyphoscoliose séquellaire à la phase aiguë peut aggraver l'hypoventilation alvéolaire secondaire à la faiblesse musculaire apparaissant dans un deuxième temps. D'autre part, dans certaines maladies neuromusculaires infantiles (maladie de Duchenne), une cyphoscoliose rapidement évolutive va, selon l'expérience de l'Institut de Garches (Hôpital R.Poincaré) ainsi que selon certaines études non-contrôlées [44-46], aggraver de manière significative l'hypoventilation alvéolaire et justifier une stabilisation chirurgicale prophylactique.

Au niveau des gaz sanguins, une défaillance de « l'échangeur gazeux » se manifestera essentiellement par une hypoxémie avec augmentation de la différence alvéolo-capillaire pour l'oxygène. Une défaillance de la pompe respiratoire, se manifestera par une hypoxémie, une hypercapnie et une différence alvéolo-capillaire pour l'oxygène dans les limites de la norme. Bien entendu, les deux mécanismes peuvent survenir simultanément [8].

D'autre part, il existe aussi des signes nocturnes d'hypoventilation alvéolaire que l'on peut mettre en évidence lors d'une oxymétrie nocturne. Ainsi, une SaO<sub>2</sub> inférieure à 88% pendant plus de 5 minutes consécutives est un des critères retenus pour poser l'indication à l'introduction de la ventilation (cf. ci-dessous).



Le graphique ci-dessus illustre de façon schématisée la relation entre recrutement des muscles respiratoires et endurance. Les MNM s'associent à une faiblesse des muscles respiratoires (c'est-à-dire une diminution de la  $PI_{max}$  ou du SNIP en état stable, au repos). Pour un effort donné, le rapport  $PI_{général} / PI_{max}$  est donc plus important lors de MNM : le patient est plus proche d'une valeur seuil (seuil de fatigue) en dessus de laquelle l'endurance des muscles respiratoire diminue rapidement.

Ceci explique, lors de MNM, le risque élevé de défaillance hypercapnique lors d'efforts inspiratoires modérément augmentés (bronchite, encombrement trachéal, pneumonie).

Dans l'insuffisance respiratoire chronique lors de MNM, la faiblesse des muscles respiratoires est bien documentée. La fatigue – événement réversible – est toutefois le fait d'une défaillance ou exacerbation aiguë.

### **Monitoring des patients atteints de maladies neuromusculaires**

La rapidité évolutive de certaines pathologies et la dégradation souvent plus rapide lorsque l'atteinte des muscles respiratoires est significative justifient un suivi pneumologique régulier. Un bilan comprenant gazométrie, CV debout ou assis et couché,  $PI_{max}$ , SNIP et oxymétrie nocturne est à effectuer chaque année et de manière trimestrielle pour les pathologies rapidement évolutives (SLA par exemple).

## **I d) Assistance ventilatoire dans les MNM**

La majorité des MNM entraînent une faiblesse musculaire progressive touchant aussi les muscles de la respiration et aboutissant ainsi à une insuffisance respiratoire chronique qui est la première cause de décès.

### **Indication à la ventilation :**

L'assistance ventilatoire lors d'insuffisance respiratoire chronique est envisagée lorsqu'il y a développement d'une symptomatologie évocatrice d'une hypoventilation alvéolaire nocturne associant céphalées matinales, asthénie diurne croissante, hypersomnolence, détérioration du sommeil, dyspnée, troubles neuropsychologiques, ou cœur pulmonaire. Ces symptômes sont toutefois souvent tardifs par rapport à la progression de l'insuffisance respiratoire.

Au niveau des examens paracliniques (Tableau 2), les items pertinents sont : une  $\text{PaCO}_2 \geq$  à 45 mmHg ; une  $\text{SaO}_2$  nocturne  $\leq$  à 88% pendant au moins 5 minutes consécutives, une  $\text{CV} < 50\%$  du prédit, une  $\text{PI max} < 60$  cmH<sub>2</sub>O [47, 48].

La présence d'une  $\text{SaO}_2$  nocturne  $\leq$  à 88% pour au moins 5 minutes consécutives semble corrélée à l'apparition d'une hypertension pulmonaire [48].

Par ailleurs, l'indication à une ventilation prophylactique (i.e. avant l'apparition d'une insuffisance respiratoire et afin de retarder celle-ci) a été discutée. JC Raphaël et coll [49] ont démontré que cette attitude, dans la maladie de Duchenne, était inutile et que, de surcroît, elle augmentait la mortalité.

### **Comment « marche » la ventilation [1] :**

Il y a trois hypothèses pour expliquer le bénéfice de la ventilation non-invasive intermittente chez les patients insuffisants respiratoires.

La première hypothèse est celle du repos des muscles respiratoires. Elle suppose que l'insuffisance respiratoire chronique est en relation avec une fatigue chronique des muscles respiratoires. Le repos de ces muscles pendant la VNI leur permettrait d'améliorer leur fonction le reste du temps.

La seconde hypothèse est celle d'une amélioration de la compliance pulmonaire par la VNI, probablement par réexpansion des microatélectasies secondaires à une ventilation à bas volume. Cette

amélioration de la compliance diminuerait l'effort fourni par les muscles respiratoires améliorant ainsi leur rendement.

La troisième hypothèse est que la VNI, en corrigeant l'hypoventilation nocturne, permettrait un « re-setting » de la sensibilité des centres respiratoires au CO<sub>2</sub>.

Des études longitudinales ne montrent pas, sous VNI, de changements significatifs des volumes respiratoires ou de la force des muscles respiratoires, et une amélioration de cette dernière n'est pas corrélée avec une amélioration de l'hypoventilation. Ces constatations laissent penser que les deux premières hypothèses ne suffisent pas à expliquer l'effet bénéfique de la VNI.

Le fait que la correction des gaz sanguins puisse persister jusqu'à deux semaines après le retrait de la VNI suggère un changement persistant de la sensibilité des chémorécepteurs au CO<sub>2</sub> induit par la VNI nocturne.

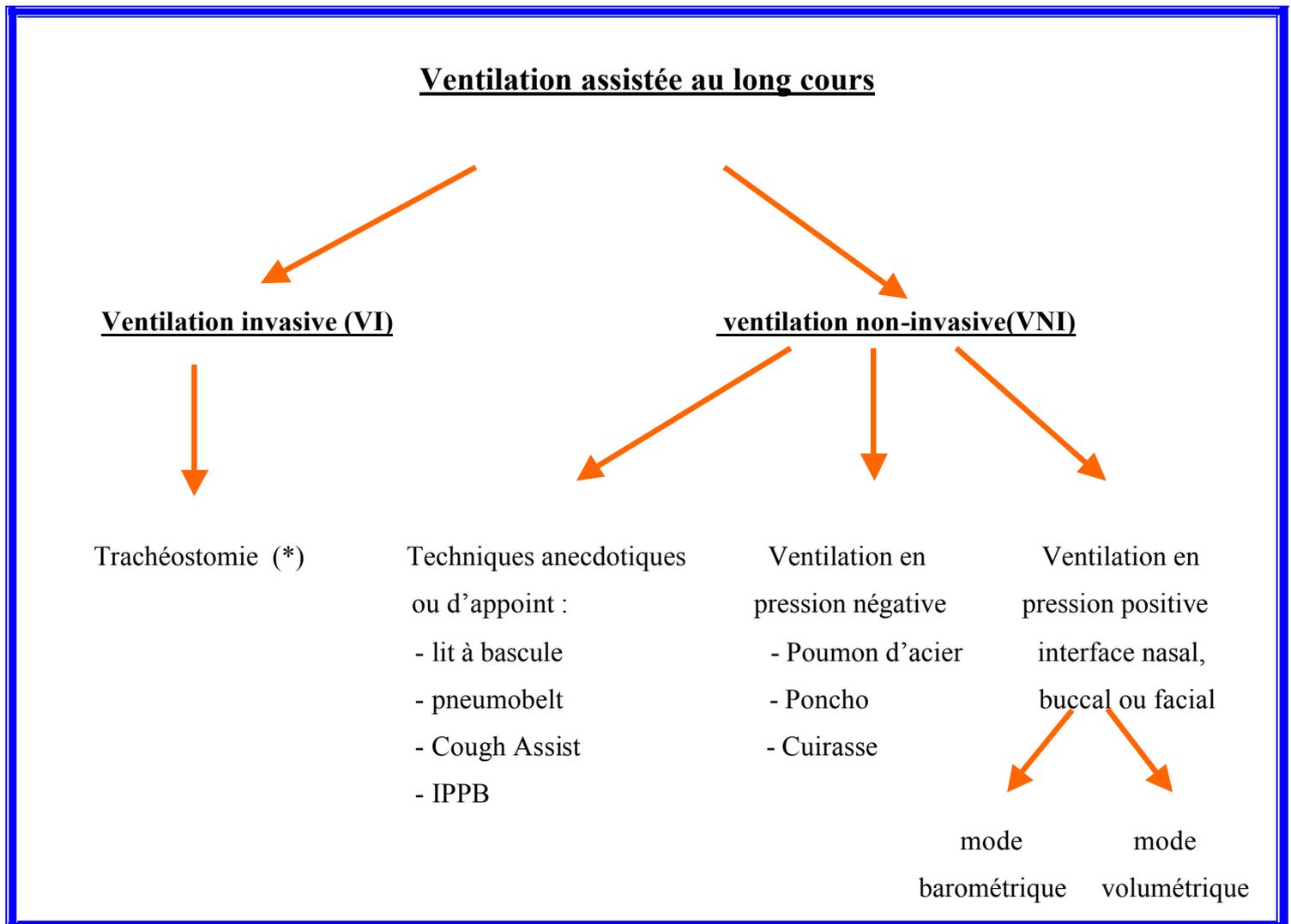
Tableau 2 :

**Recommandations pour l'introduction d'une ventilation :**

- **1) En général** : hypoventilation alvéolaire symptomatique et soit :
  - a)  $\text{PaCO}_2 \geq 45$  mmHg
  - b) oxymétrie nocturne avec des désaturations en  $\text{O}_2 \leq 88\%$  pendant plus de 5 minutes consécutives [50] \*
  
- **2) Maladies neuromusculaires progressives** ( par ex: la SLA) :
  - idem que 1) plus
  - PI max <60cmH<sub>2</sub>O
  - CVF<50% du prédit.[48]
  
- **3) Dystrophie musculaire de Duchenne** :
  - Idem que 1) plus soit
  - 2 épisodes d'insuffisances respiratoires aiguës nécessitant une intubation endotrachéale ou
  - une CV à moins de 20-30% du prédit [51, 52]

\* ce critère d'oxymétrie nocturne semble montrer la meilleure corrélation entre l'hypoxémie et la présence d'une hypertension artérielle pulmonaire [48]

**Tableau 3 : Les techniques de ventilation assistées:**



(\*) la VI peut se délivrer en mode barométrique ou volumétrique (le plus fréquent)

### **Les techniques de ventilation non-invasive**

#### Techniques anecdotiques ou d'appoint :

- Le lit à bascule : permet un mouvement du haut vers le bas puis du bas vers le haut du contenu abdominal qui entraîne avec lui le diaphragme ; c'est une technique d'utilisation anecdotique.
- Le pneumobelt : la pression abdominale est augmentée de manière intermittente par une ceinture gonflable ; c'est un système d'appoint diurne, en position assise.
- L'IPPB (intermittent positive pressure breath) : Il s'agit d'une ventilation d'appoint en pression positive intermittente administrée par pièce buccale ou pipette buccale que le patient prend par

intermittence lorsqu'il en ressent le besoin dans la journée. Ce dispositif est léger et offre une plus grande mobilité au patient. L'IPPB est utilisée comme exercice d'expansion pulmonaire intermittente (prévention des atélectasies), et pour les nébulisations.

- Le Cough Assist : est un système d'aide à la toux. L'appareil insuffle progressivement de l'air au patient via un masque facial ou une tracheostomie puis l'exsufflé rapidement permettant un mouvement des sécrétions vers le pharynx où elles peuvent être dégluties ou expectorées.

Ces deux dernières méthodes sont fréquemment utilisées, et si la première est une technique d'appoint de ventilation pure permettant d'éviter des atélectasies par expansion pulmonaire intermittente, la deuxième est extrêmement importante, en plus de séances de physiothérapie, lors d'encombrement bronchique vu les complications majeures que ces dernières peuvent créer [53].



Cough Assist d'Emerson, ici adapté à une tracheostomie chez un jeune myopathe : dispositif d'assistance à la toux, basé sur une alternance d'insufflations en pression positive et d'exsufflations en pression négative.

#### Techniques par pression négative :

- le poumon d'acier : rend la pression péri-thoraco-abdominale inférieure à la pression buccale de sorte que l'air est aspiré dans les poumons. Expiration passive par la force de rappel élastique de l'ensemble poumon-thorax. (Cf photo 5)
- Les cuirasses : même principe mais appareillage plus léger (Cf photo 6)

- Les ponchos : même principe mais appareillage encore plus léger que les cuirasses (Cf photo 7)

Ces méthodes, compatibles pour les deux dernières avec une ventilation à domicile, majorent la survenue d'apnées obstructives, spécialement chez les patients neuromusculaires. Elles ont été progressivement remplacées par la ventilation en pression positive qui utilise un matériel nettement moins encombrant et qui corrige les apnées obstructives.

#### Techniques par pression positive :

La ventilation se fait soit sur un mode barométrique, soit sur un mode volumétrique. Les appareils utilisés sont reliés au patient par un tube souple dont l'extrémité est pourvue d'une interface qui est le plus souvent un masque nasal retenu sur la face par un harnais élastique qui passe derrière la tête (cf photo 8 & 9). Le masque peut ne prendre que le nez, ou le nez et la bouche. On peut aussi utiliser une pièce buccale moulée sur mesure à la bouche du patient.

La ventilation volumétrique consiste à délivrer un volume d'air pré-déterminé dans les poumons du patient. Contrairement à la ventilation barométrique, elle permet de quantifier le volume courant délivré, le débit inspiratoire, le rapport I/E, et la fréquence respiratoire. Ces appareils bénéficient aussi d'alarmes de pression permettant de signaler des fuites. Il est alors possible de contrôler précisément la ventilation effective avec un maximum de sécurité.

En ventilation barométrique, l'appareil permet de générer une pression dans les voies aériennes de manière différenciée pendant l'inspirium (IPAP) et l'expirium (EPAP). Ce mode ventilatoire est souvent mieux supporté par le patient, moins encombrant, et d'un coût plus faible. Cependant, contrairement aux appareils volumétriques, il n'y a pas de contrôle du volume administré au patient et donc pas de contrôle de la ventilation effective. Ces appareils ne sont pas à priori envisagés chez des patients extrêmement ventilateur-dépendants.

Dans certain cas, on peut recourir encore à une ventilation par pipette buccale comme appoint de ventilation par pression positive. La pipette est un petit tube en plastique relié au ventilateur et que le patient tient entre ses lèvres pincées. Ce système lui permet effectivement de stopper très facilement sa ventilation, par exemple lorsqu'il veut parler.

### **Les techniques de ventilation invasive :**

En raison de difficultés pour l'humidification avec les BiPAP et donc d'un risque de trachéite sèche, la ventilation invasive s'effectue le plus souvent sur un mode volumétrique administré par trachéostomie. Cette méthode est utilisée lorsque la VNI ne permet plus un contrôle satisfaisant des échanges gazeux ou que, pour maintenir ce dernier, la durée de son utilisation amène à des troubles trophiques cutanés (>15h/24). L'apparition d'une atteinte bulbaire avec dysfonction glottique et fausses routes à répétition est une autre indication. Les avantages de la trachéostomie sont la facilité d'aspiration des sécrétions bronchiques et trachéales, la diminution de l'espace mort et l'efficacité supérieure de la ventilation. Les complications les plus fréquentes sont essentiellement d'ordre infectieux ou liées à la canule (granulome, troubles de la phonation et de la déglutition, sténose trachéale, trachéomalacie, hémorragie). Une hypersécrétion induite par la canule de trachéostomie est aussi possible.

**Tableau 4 :** Effets secondaires de la VNI

<b><u>Effets secondaires de la VNI</u></b>
<b><i>Ventilation en pression négative :</i></b>
<i>- apnées obstructives du sommeil</i>
<b><i>Ventilation en pression positive :</i></b>
<i>- rhinite de ventilation</i>
<i>- conjonctivite</i>
<i>- escarres</i>
<i>- furoncles</i>
<i>- aérogastrie</i>
<i>- sécheresse des muqueuses</i>
<i>- chez l'enfant: impact sur la morphologie du visage</i>

Effets secondaires de la VNI : Ils sont peu nombreux. Pour les maladies neuro-musculaires, l'effet indésirable le plus important était la majoration d'apnées obstructives par la ventilation en pression négative. Ce problème est résolu par la ventilation par pression positive.

La ventilation non-invasive en pression positive a comme effet indésirable essentiellement une possible aérogastrie. Une irritation de la muqueuse nasale est fréquente en début de traitement et le plus souvent facilement traitée par une pommade nasale hydratante, des gouttes nasales vasoconstrictrices (ipratropium) et des corticoïdes topiques. Une conjonctivite est fréquente, souvent secondaire à une fuite d'air au niveau du masque, et traitée par un réajustement de l'interface. Il peut aussi se développer des furoncles aux endroits de contact entre l'interface et la peau. Lorsque la ventilation dure plus de 15h par 24 h, des escarres au points d'appuis risquent d'apparaître, et sont favorisés par l'utilisation de stéroïdes systémiques.

### **I e) Aspects logistiques et asséurologiques**

Lorsque l'indication à la VNI est posée, deux situations peuvent se présenter. Dans la première, l'assurance maladie du patient est réassurée auprès de la SVK (Caisse Nationale de Réassurance). Il y a alors une demande d'expertise de l'indication à la ventilation par le groupe d'experts sur la ventilation à domicile de la Société Suisse de Pneumologie. Quand celle-ci donne son aval, il y a prise en charge de la ventilation et des soins à domicile par la SVK. Dans la deuxième situation (caisse maladie non-réassurée), la Caisse Maladie prend en charge la ventilation à domicile après aval du médecin conseil (ces prestations font parties des prestations obligatoires selon la LAMAL et de la LIMA).

**CHP II) Etude des patients suivis pour maladie neuro-musculaire et ventilation à domicile dans les cantons de Genève et Vaud : buts, matériel et méthode**

**II A) Buts de l'étude**

- a) Décrire la population des patients NM ayant fait objet d'une assistance respiratoire à domicile dans les cantons de Vaud et de Genève entre le 1.10.1992 et le 1.3.2002, leur appareillage, leur paramétrages, leurs fonctions pulmonaires, et l'atteinte de leurs muscles respiratoires.
- b) Analyser la survie des différents groupes diagnostics.
- c) Analyser l'impact sur la survie de facteurs tels que la correction de l'hypercapnie ou le choix du mode ventilatoire
- d) Comparer nos données à celles de la littérature

**II B) Matériel et méthode**

Pour cette étude, nous avons utilisé une base de données informatique répertoriant le suivi standardisé des patients mis au bénéfice d'une ventilation à domicile (VAD) dans les cantons de Vaud et de Genève (1'030'000 habitants en l'an 2000). Ces patients sont suivis par les services de pneumologie de l'Hôpital Universitaire de Genève (HUG), du Centre Hospitalier Universitaire du canton de Vaud (CHUV) et de l'Hôpital de Rolle (Centre de réadaptation respiratoire). Cette base de données a été créée en 1992 dans le contexte d'une coopération entre les cantons de Vaud et de Genève (Centre d'Assistance Respiratoire à Domicile : CARAD). Elle comprend tous les patients sous VAD depuis le 1.11.1992 quelque soit leur diagnostic et leur mode de ventilation.

Les patients étudiés ont débuté leur VAD soit après une décompensation hypercapnique aiguë, soit électivement en raison de la progression de l'hypoventilation alvéolaire. La décision d'introduire une ventilation a été, pour chaque patient, soumise à l'approbation d'un groupe d'experts de la Ligue Pulmonaire Suisse (Association nationale pour la prise en charge des patients souffrant d'une maladie respiratoire chronique). L'approbation de ces experts est nécessaire pour que le traitement soit pris en

charge par la plupart des caisses maladies. Cette association publie régulièrement des recommandations réactualisées concernant les indications de la ventilation à domicile.

La base de données « CARAD » comprend les paramètres consignés lors d'un premier contrôle de la ventilation trois à six mois après la mise en route de la VAD et ensuite les valeurs recueillies lors de contrôles annuels : fonctions pulmonaires, pression inspiratoires et expiratoires maximales mesurées à la bouche (PI max et PE max), gaz sanguins avec et sans ventilation, relevé du type de ventilation (barométrique ou volumétrique) avec ses paramètres spécifiques (IPAP, EPAP, FR, volume courant) et mode d'administration (ventilation nasale, par trachéotomie ou autre). Les paramètres sont le plus souvent enregistrés lors d'une courte hospitalisation annuelle de  $\leq 24$  heures. D'autres paramètres sont encore relevés (examens biologiques ciblés, scores de qualité de vie, oxymétries nocturnes) mais ne sont pas analysés dans cette étude car leur collecte n'était pas standardisée dans les trois centres.

Le suivi des patients est assuré par des infirmières spécialisées qui font régulièrement des visites à domicile (entre 2 et 6 fois par an, et à la demande lors de problèmes spécifiques) et par des consultations médicales dont la fréquence est dictée par les conditions cliniques du patient.

Ce protocole d'étude a été approuvé par le comité d'éthique de l'Hôpital Universitaire de Genève et du CHUV.

### Fonctions pulmonaires

Le VEMS, la CVF et le rapport de Tiffeneau ont été mesurés selon les recommandations de l'American Thoracic Society en utilisant deux spiromètres : spiromètre alpha portable; Vitalograph, Ltd ; Buckingham, UK ; ou le modèle 6200 Autobox ; Sensor medics ; Yorba Linda, CA. Les résultats sont exprimés en pourcentage de la valeur prédite. La force des muscles respiratoires a été déterminée en mesurant les pressions inspiratoires (PI max) et expiratoires (PE max) maximales par un appareil buccal (Mouth Pressure Meter ; Micro Medical Ltd ; Gillingham, UK). La PI max est mesurée au volume résiduel et la PE max à la capacité pulmonaire totale. Les patients effectuent 3 à 6 mesures avec pour but d'obtenir moins de 10% de différence entre les deux meilleures mesures. La valeur la

plus élevée a été retenue. Le SNIP ne faisait pas partie des mesures de routines lors de la mise en route du protocole.

### Gazométries

Elles sont effectuées par ponction de l'artère radiale et analysées par l'appareil « gaz analyser ABL 330 » ; Radiometer ; Copenhague, Danmark. Elles se font au moins une heure après l'introduction ou l'arrêt de la ventilation. L'oxygénothérapie nocturne sous ventilation, pour les patients qui en ont besoin, a pour but d'obtenir une SaO<sub>2</sub> moyenne  $\geq$  90% avec moins de 20% du temps total d'enregistrement nocturne en-dessous de 90% .

Nous avons intégré dans cette étude tous les patients bénéficiant d'une ventilation à *domicile* pour une insuffisance respiratoire chronique dont la cause principale était une MNM. Nous avons exclu tous les cas décédés à l'hôpital, de même que les ventilations temporaires initiées en milieu hospitalier, et les patients hospitalisés au long cours en raison de leur affection NM. Pour les analyses de survie, les patients perdus de vue ou arrêtant la VM pour d'autres raisons ont été retirés de l'analyse.

### Statistiques :

L'ensemble des données a été regroupé dans un fichier informatique (File-Maker Pro 4.1, File Maker Inc, Santa Clara, CA, USA). Après avoir mis à jour le fichier informatique à partir des dossiers des différents centres, les valeurs ont été introduites dans le logiciel Statview (SAS institute, NC, USA) pour analyse statistique. Les statistiques descriptives habituelles ont été utilisées pour décrire le collectif et les différents paramètres utilisés (Moyenne et SD, ou médiane et range). Certaines données sont illustrées par des Box-Plots. La boîte illustre les valeurs entre lesquelles se situent 25 à 75% de la population ou des résultats rapportés. Une ligne horizontale montre la médiane. Les barres verticales définissent la population comprise entre les 5<sup>e</sup> et 95<sup>e</sup> percentiles. Les valeurs extrêmes sont représentées par des points.

Des courbes de survie selon Kaplan-Meier avec test de Logrank ont été utilisées pour analyse comparative de la survie entre sous-groupes (Logiciel Statview pour PC, 4.0). Pour les tests statistiques, une valeur de  $p < 0,05$  a été retenue comme seuil de significativité.

**Ventilation mécanique à domicile lors de MNM : résultats préliminaires d'une étude multicentrique franco-suisse [54].**

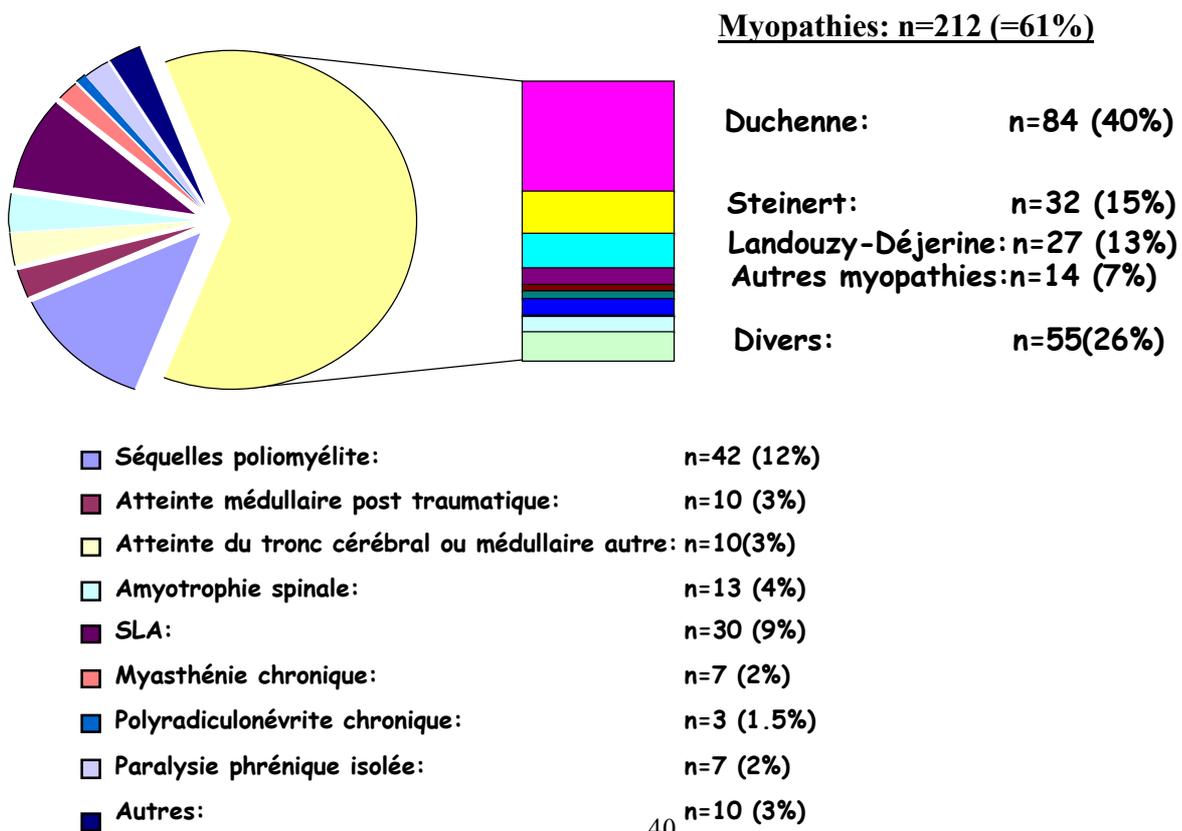
Cette étude, actuellement en cours, est à notre connaissance la plus importante numériquement pour ce type de patients. Elle représente donc une base de données de référence permettant une analyse comparative de nos résultats.

Il s'agit des données préliminaires d'une étude multicentrique non-publiée à ce jour, présentée sous forme d'abstract, décrivant un large collectif de patients sous VAD pour MNM (survie, évolution fonctionnelle, conditions de vie). Tout les patients atteints de MNM, suivis par l'un des 10 centres participant à l'étude et sous VAD (min. 6hrs/jr) sont éligibles. Ils bénéficient d'un bilan initial (mode ventilatoire, symptômes, fonctions pulmonaires, gaz du sang, autonomie, qualité de vie), puis de bilans annuels. Les résultats rapportés concernent le bilan initial.

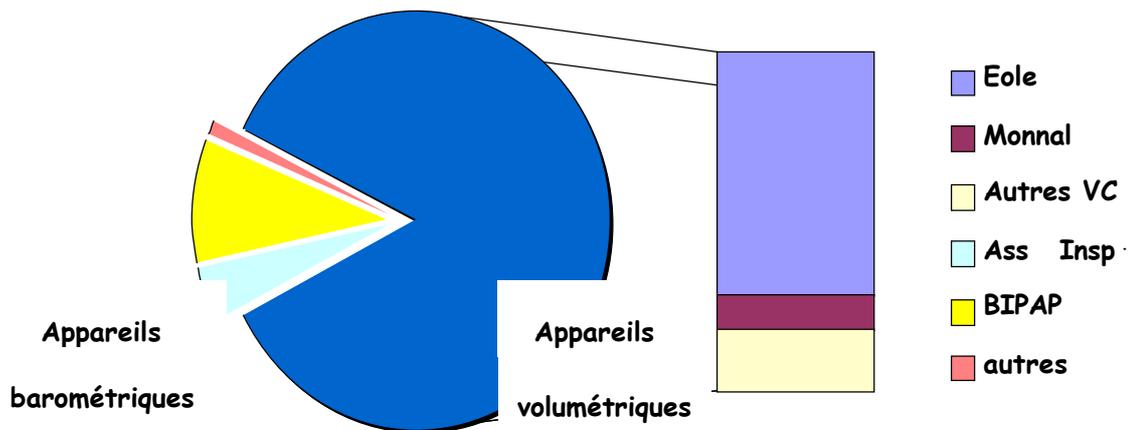
### Tableau 5 : Résultats

Nombre :	344 patients inclus	
Mode ventilatoire:	85% volumétrique contrôlé ; 14% barométrique	
Mode d'administration :	Trachéotomie	141 patients (41%) ;
	Ventilation nasale ou naso-buccale	193 patients (56%) ;
	Embout buccal	7 patients (2%)
	Ceinture abdominale	3 patients (1%)
Fonctions pulmonaires :	72% des patients ont une CV < 30% du prédit	
Gazométrie (médiane):	AA	Sous VM
	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	75                      88
	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	46                      38
PaCO <sub>2</sub> >45mmHg à l'air ambiant (AA)	141 patients (58%)	
PaCO <sub>2</sub> >45mmHg sous ventilation mécanique (VM)	59 patients (19%)	
Une PaCO <sub>2</sub> >45mmHg sous ventilation est considéré comme un échec de la ventilation :	81% des patients ayant une PaCO <sub>2</sub> >45mmHg sont sous VNI.	

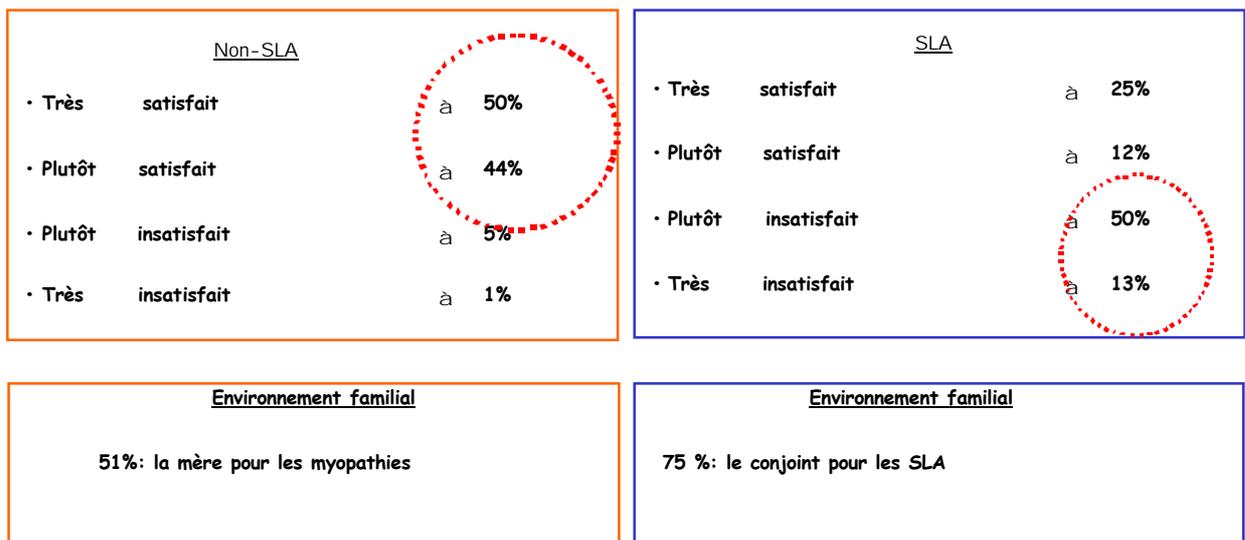
Figure 1 : Description du collectif



**Figure 2 : Appareillage utilisé pour la VAD**



**Figure 3 : Perception de la qualité de vie**



La VAD permet donc une correction de l'hypercapnie sous VM chez 81% des patients étudiés mais 58% restent hypercapniques lorsqu'ils sont sans VM. D'autre part, la persistance d'une hypercapnie ( $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ ) sous ventilation (« échec de la ventilation ») survient plus fréquemment sous VNI (81% des cas) que lors de VM par trachéotomie. On note encore que, pour la majorité des patients non-SLA, la qualité de vie paraît acceptable, et que la participation des proches à la prise en charge (parents, conjoints) est très importante, condition sine qua non à la réussite du traitement.

## **II C) RESULTATS**

### **Description du collectif**

Le collectif comprend 64 patients d'un âge moyen de 57 ans  $\pm$  19 (range : 12 - 86 ans) et avec un BMI moyen de 19,5  $\pm$  9,5 kg/m<sup>2</sup>. Ils ont été suivis en moyenne sur une période de 58  $\pm$  57 mois (soit entre 2 et 306 mois). Neuf (14%) des patients sont ventilés par trachéostomie et 55 (86%) des patients le sont par ventilation non-invasive (nasale, pièce buccale ou autre).

Dans ce groupe, 29 patients (53 %) sont sous ventilation barométrique, et 26 (47%) sous ventilation volumétrique.

### **Tableau 6 : Diagnostics :**

	n=
- <u>Myopathies : 18 (28%)</u>	
- Dystrophie musculaire de Duchenne	5
- Dystrophie musculaire de Steinert	5
- Dystrophie musculaire progressive	1
- Myopathie des ceintures	2
- Myopathie d'origine inconnue	2
- Myopathie sarcoïdique	1
- Myopathie à la némaline	1
- Myopathie de Landouzy-Déjerine	1
- <u>Séquelles de poliomyélite : 16 (25%)</u>	
- <u>SLA : 11 (17%)</u>	
- <u>Paralysies diaphragmatiques : 9 (14%)</u>	
- Suspicion d'atteinte auto-immune (Ac anti gangliosides élevés)	2
- Syndrome de Parsonage-Turner	1
- Post-chirurgie pour anévrisme de l'aorte,	1
- Diabète + toxicité du tacrolimus	1
- Origine indéterminée	2
- Paralysie diaphragmatique post-traumatique	2
- <u>Atrophie spinale progressive : 4(6%)</u>	

- Autres : 4 (6%)

- Paraplégie D6 sur myéloméningocèle et cyphoscoliose : 1
- Dermatomyosite 1
- Ataxie de Friedrich associé à une cyphoscoliose extrême 1
- Syndrome tétrapyrimal sur syringomyélie associé 1

- Apnées centrales : 2 (3%)

- Hypoventilation alvéolaire sur astrocytome pilocytique intramédullaire C2-C4 ; syringomyélie et syringobulbie, paralysie bulbaire progressive et syndrome tétrapyrimal : 1
- Syndrome d'Ondine post AVC du tronc 1

**Fonctions pulmonaires et gazométries**

Les fonctions pulmonaires ont été mesurés en situation stable en moyenne 6 mois après la mise en route de la ventilation; il en est de même pour les gaz du sang (comme l'attestent les valeurs de pH). Les gazométries sous ventilation (VM) ont été effectuées après au moins une heure de ventilation et le plus souvent au réveil après une nuit de ventilation. Les gazométries à l'air ambiant (AA) ont été effectuées au moins une heure après l'arrêt de la ventilation.

**Tableau 7 : Fonctions pulmonaires :**

	collectif total	non-SLA*	SLA
Nb de patients	64	53	11
Age début VM (ans)	50 ± 20	49 ± 20	56 ± 17
Durée VM (mois)	58 ± 57	66 ± 60	25 ± 29
VEMS (% du prédit)	39 ± 17	37 ± 16	50 ± 18
CVF (% du prédit)	43 ± 21	42 ± 21	50 ± 19
VEMS/CVF (% du prédit)	100 ± 18	98 ± 18	108 ± 16
PI max (cmH <sub>2</sub> O)	36 ± 14	38 ± 15	33 ± 6
PE max (cmH <sub>2</sub> O)	54 ± 29	56 ± 29	54 ± 29

\* le sous-groupe non-SLA comprend tous les autres diagnostics

VM = sous ventilation mécanique ; AA = sous air ambiant

**Tableau 8 : gazométries :**

	Collectif total	non-SLA*	SLA
PaO <sub>2</sub> AA (mmHg)	65 ± 12	66 ± 12	65 ± 11
PaCO <sub>2</sub> AA (mmHg)	48 ± 11	47 ± 9	54 ± 5
pH AA	7.39 ± 0.04	7.39 ± 0.04	7.38 ± 0.02
PaO <sub>2</sub> VM (mmHg)	76 ± 14	76 ± 15	72 ± 8
PaCO <sub>2</sub> VM (mmHg)	41 ± 4	40 ± 8	47 ± 8
pH VM	7.44 ± 0.06	7.44 ± 0.06	7.42 ± 0.03

\* le sous-groupe non-SLA comprend tous les autres diagnostics

VM = sous ventilation mécanique ; AA = sous air ambiant

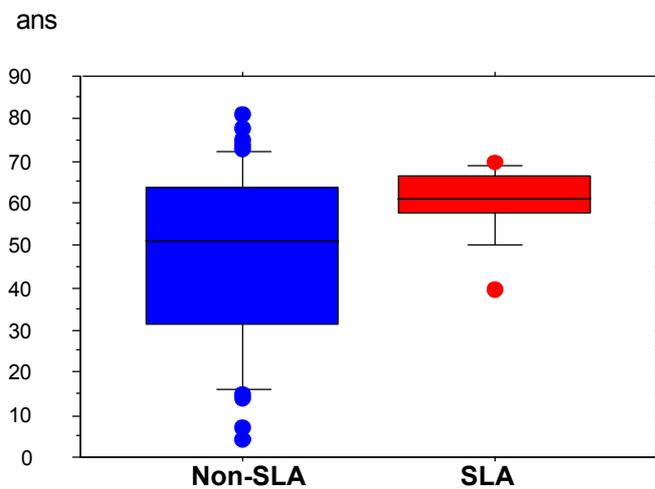
**Tableau 9 : Capnie avec et sans ventilation : sujets restant hypercapniques avec ou sans VM**

	Collectif total	Non-SLA*	SLA
PaCO <sub>2</sub> >45mmHg sans ventilation	39/64 (61%)	30/53 (57%)	9/11 (82%)
PaCO <sub>2</sub> >45mmHg avec ventilation	13/64 (20%)	9/53 (17%)	4/11 (36%)

\* le sous-groupe non-SLA comprend tous les autres diagnostics

**Données comparatives pour les sous-groupes « SLA » et « non-SLA »:**

**Figure 4 : Age lors de la mise en route de la ventilation :**



**Figure 5 : Durée de la ventilation :**

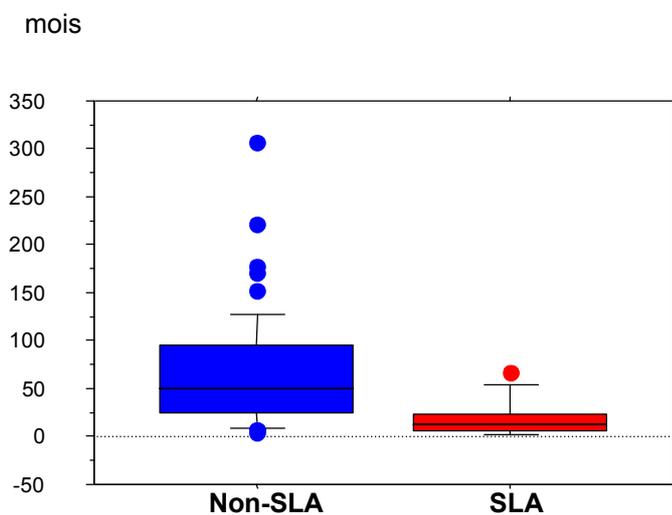


Figure 6 : Fonctions pulmonaires : (bleu = non-SLA ; rouge = SLA) ; le trait rouge en pointillés montre la limite des 50% du prédit, critère (pour la CVF) de mise sous VM.

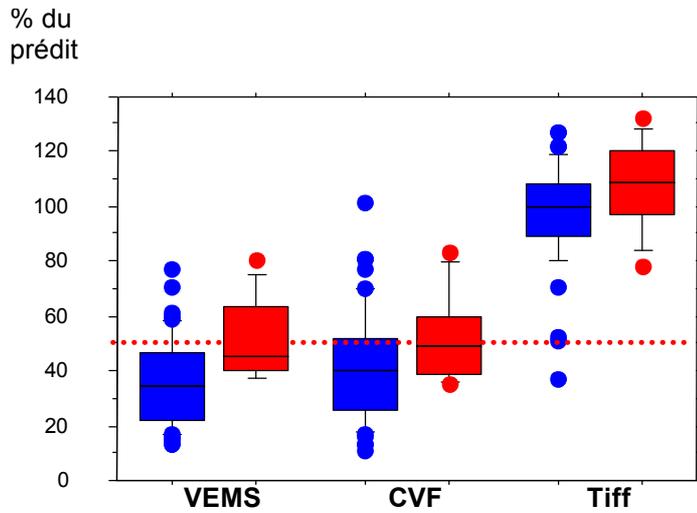


Figure 7 : Pressions inspiratoires et expiratoires maximales : (Bleu = non-SLA ; rouge = SLA) ; le trait rouge en pointillés montre la limite de 60 cm H<sub>2</sub>O, considérée (pour la PImax) comme indication à la VM

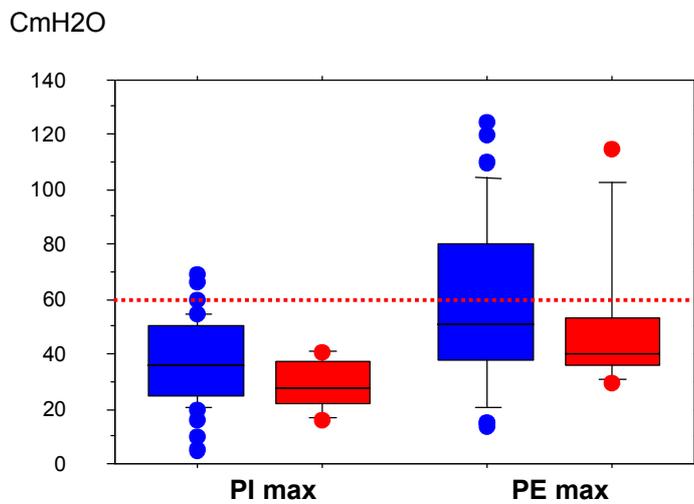


Figure 8 : PO<sub>2</sub> avec et sans ventilation : (Bleu = non-SLA ; rouge = SLA)

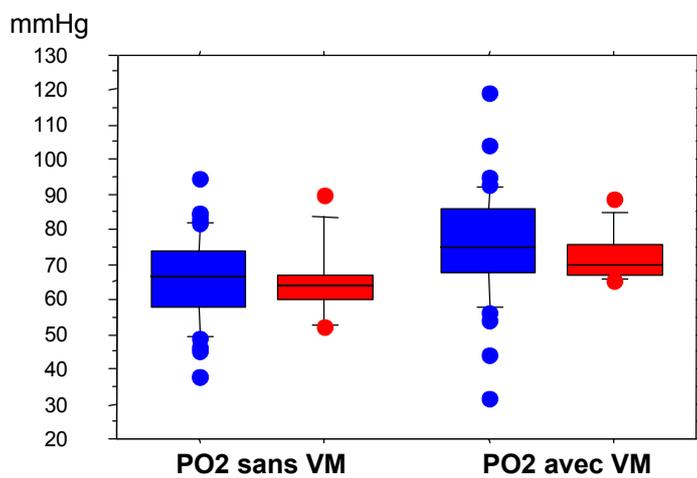


Figure 9 : PCO<sub>2</sub> avec et sans ventilation mécanique (VM): (Bleu = non-SLA ; rouge = SLA) et valeur seuil de 45 mmHg (6 kPa) : trait rouge et pointillés.

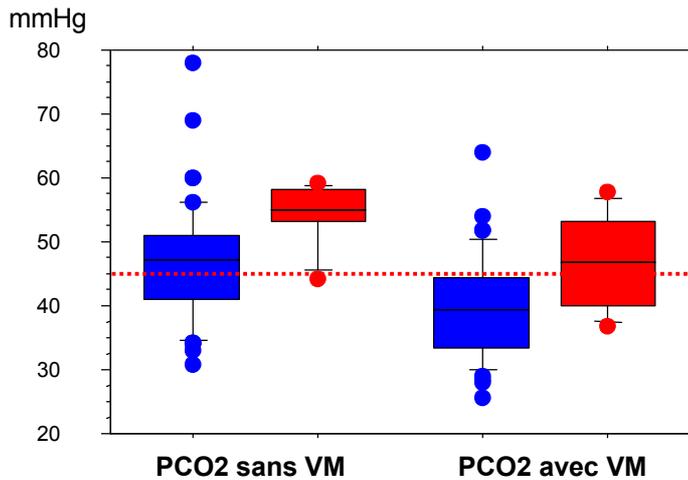
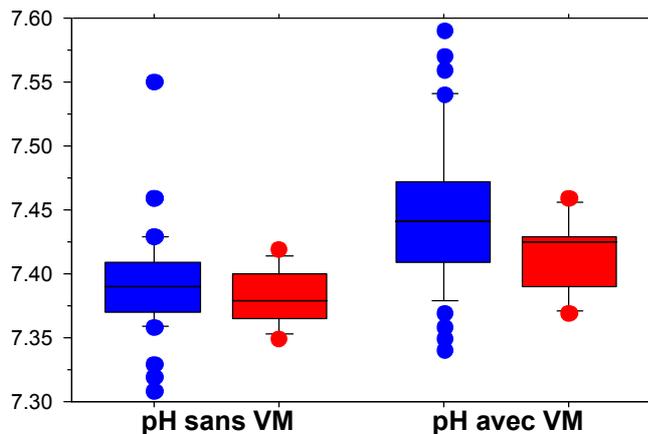


Figure 10 : pH avec et sans ventilation mécanique (VM): (Bleu = non-SLA ; rouge = SLA)



### Ventilation

Dans notre collectif, 35 patients (55%) bénéficient d'une ventilation volumétrique administrée par VNI ou trachéostomie, 26 patients (40%) d'une ventilation barométrique par BIPAP et 3 patients (5%) bénéficient d'une ventilation par PSV (Pressure Support Ventilation = aide inspiratoire en pression). Le nombre d'heures moyen de ventilation est de  $8 \pm 2$  hrs /jour (2 - 24hrs). Pour les patients ventilés en mode volumétrique, le nombre d'heures moyen de ventilation est de  $9 \pm 2$  hrs/jour (4 - 15h)

et pour les patients ventilés en mode barométrique, de  $7 \pm 3$  hrs (2 - 24) (dans notre collectif, une seule patiente est ventilée 24h s/24 en mode barométrique).

Ci-dessous, les paramètres détaillés de réglages des appareils pour tout le collectif :

**Tableau 10 :**

BIPAP	IPAP : $14 \pm 4$ cmH <sub>2</sub> O (5 – 22 cmH <sub>2</sub> O)
	EPAP : $3 \pm 1$ cmH <sub>2</sub> O (2 – 8 cmH <sub>2</sub> O)
	FR : $13 \pm 2$ / min (10 – 18 / min)
PSV	IPAP : $16 \pm 1$ cmH <sub>2</sub> O
	FR : $17 \pm 5$ / min (12 - 22/min)
Volumétrique	VT : $682 \pm 222$ ml (350 - 1600)
	FR : $18 \pm 3$ / min (12-28)

Les tableaux suivants permettent de comparer, en fonction du diagnostic des patients (SLA versus non-SLA), le mode de ventilation, le nombre d'heures d'utilisation par jour ainsi que les paramètres de ventilation et le type d'appareil utilisé.

**Tableau 11 :**

**SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE (SLA) : 11 patients (= 17% du collectif total)**

<b><u>ventilation barométrique</u></b> : 7 patients (64% des SLA)	
<u>par BiPAP</u> : 7 patients	IPAP $11 \pm 3$ cmH <sub>2</sub> O (de 12 à 18 cmH <sub>2</sub> O)
	EPAP $2 \pm 1$ cmH <sub>2</sub> O (de 2 à 4 cmH <sub>2</sub> O)
	FR $14 \pm 2$ /min (de 12 à 18/min)
	Nb h ventilation $8 \pm 1.5$ /jour (de 7 à 19/jour)
	<u>Appareils utilisés</u> :
	5 BiPAP (Respironics)
	2 VPAP II S/T
<u>par PSV</u> : 0 patients	

**ventilation volumétrique** : 4 patients (36% des SLA)

VT :  $670 \pm 57$ ml (600 - 730ml)

FR :  $20 \pm 1$ /min (19 - 21/min)

Nb hrs de ventilation  $7.5 \pm 0,7$ /jr (7 - 8/j)

Appareils utilisés : 4 Lifecare PLV 100

**Tableau 12 :**

**PATIENTS « NON-SLA »** : 53 patients (83% du collectif total)

**ventilation barométrique** : 22 patients (42% des NSLA)

Par BiPAP : 19 patients IPAP  $15 \pm 4$  cmH<sub>2</sub>O (de 10 à 22 cmH<sub>2</sub>O)

EPAP  $4 \pm 1$  cmH<sub>2</sub>O (de 2 à 8 cmH<sub>2</sub>O)

FR  $13 \pm 2$  /min (de 10 à 16/min)

Nb hrs ventilation  $7 \pm 3$ /j (de 2 à 11/j)

Appareils utilisés : 11 BiPAP  
6 VPAP ST II  
2 Breas PV 102

Par PSV : 3 patients IPAP  $16 \pm 1$ cmH<sub>2</sub>O (de 15 à 17cmH<sub>2</sub>O)

FR  $17 \pm 5$  /min (de 12 à 22/min)

Nb h ventilation  $8,5 \pm 2,5$ /j (de 6 à 11/j)

Appareil utilisé : 3 Breas PV 401

**Ventilation volumétrique**: 31 patients (58% des NSLA)

VT :  $670 \pm 244$  ml (de 350 à 1600 ml)

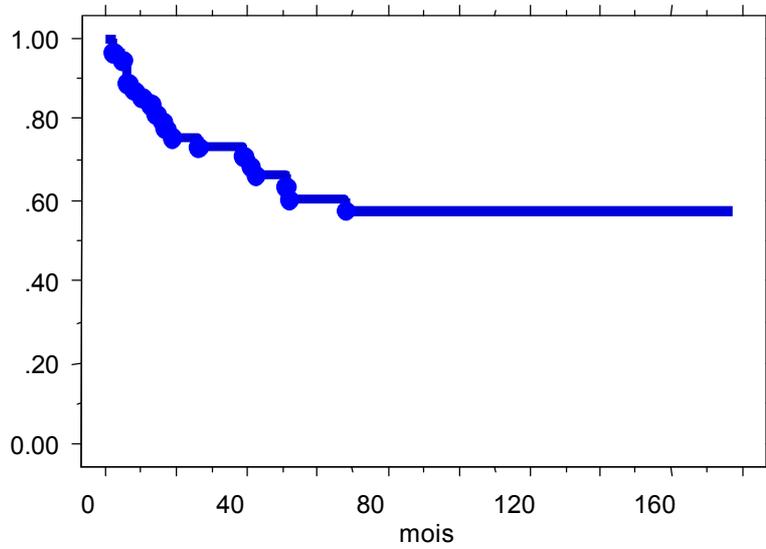
FR  $18 \pm 3$ /min (de 12 à 28/min)

Nb hrs ventilation  $9 \pm 2$ /j (4 à 15/j)

Appareils utilisés :            26 Lifecare PLV 100  
   3 Breas PV 501  
   2 Dräger EV 800

**Courbes de survie : courbes de Kaplan-Meier :**

**1 : Figure 11 : Pour tout le collectif :**



**Courbes de survie : courbes de Kaplan-Meier (suite):**

1 : Figure 12 : Pour tout le collectif : SLA versus Non-SLA

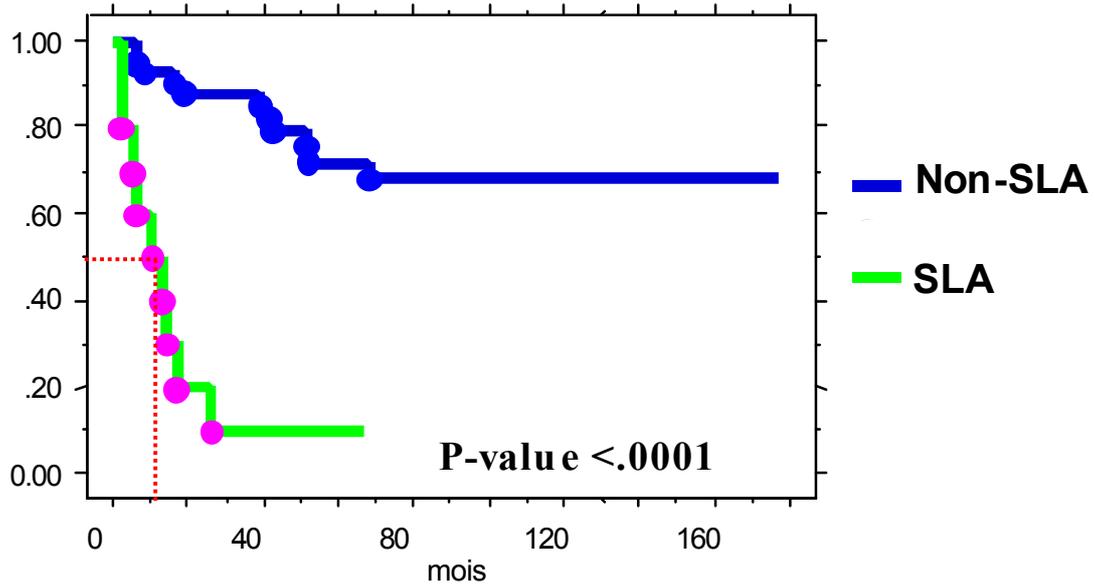


Tableau 13 :

Survie à:	1 an	3 ans	5 ans
<i>Tout le collectif</i>	80%	70%	60%
« non-SLA »	95%	85%	70%
« SLA »	40%	10%	10%

**Courbes de survie : courbes de Kaplan-Meier (suite):**

1 : Figure 13 : pour les différents sous-groupes :

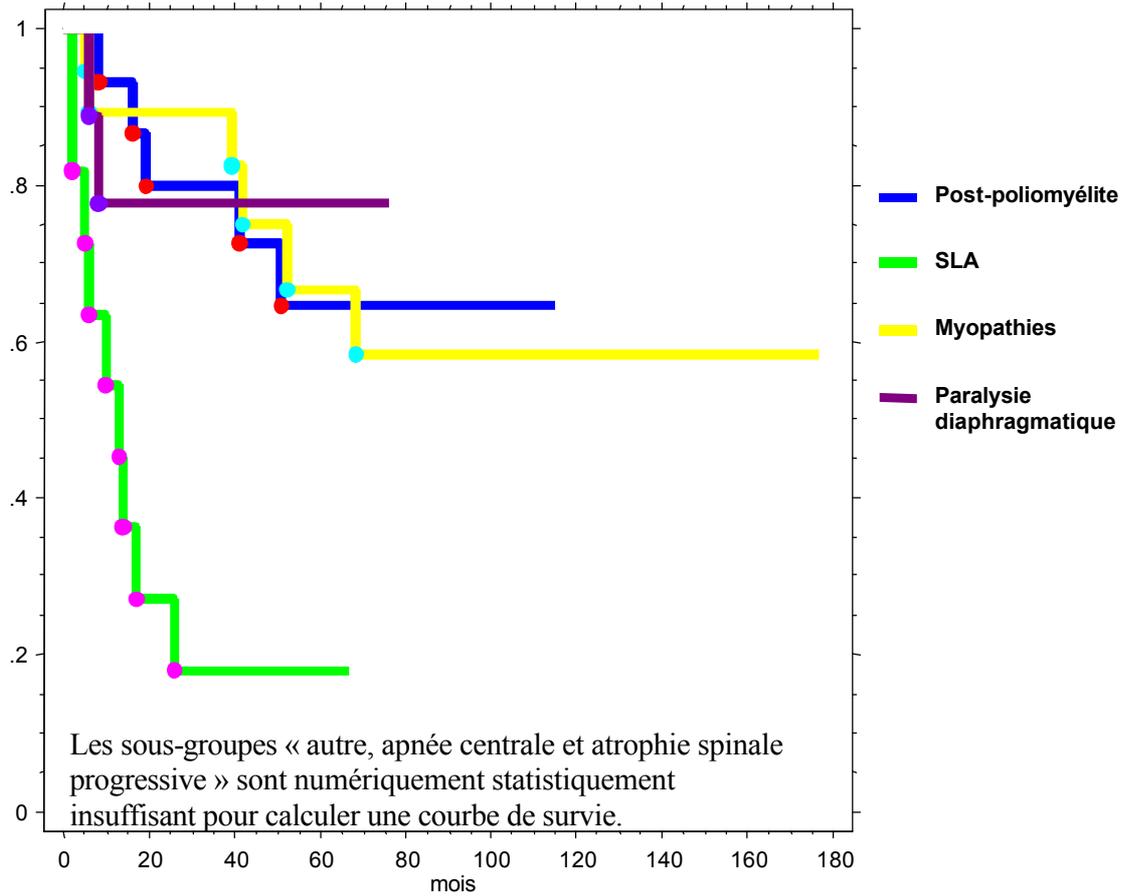
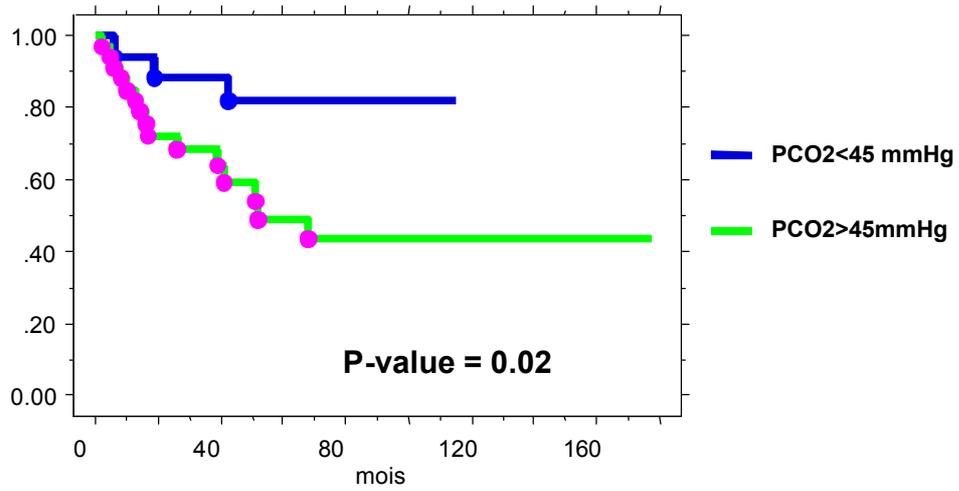


Tableau 14 :

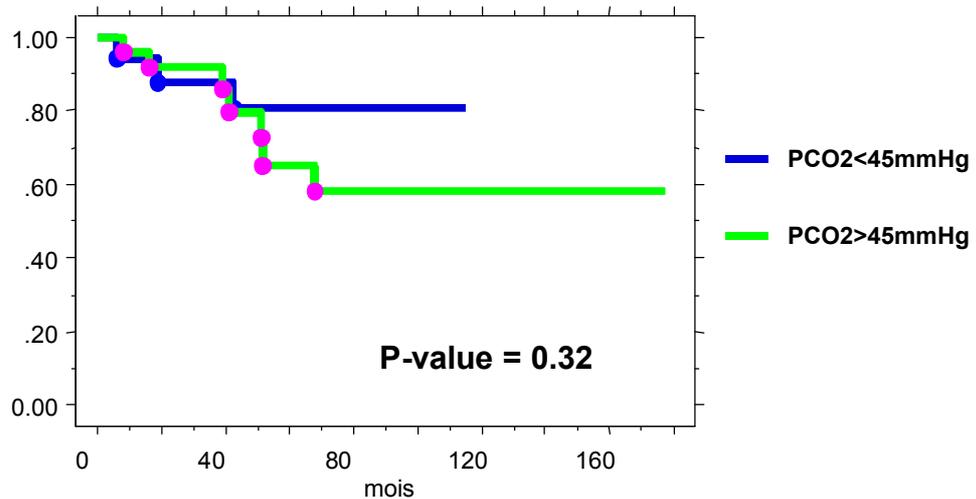
Survie à:	1 an	3 ans	5 ans
<b>Post-poliomyélite</b>	95%	80%	65%
<b>SLA</b>	40%	10%	10%
<b>Myopathies</b>	90%	90%	65%
<b>Paralysie diaphragmatique</b>	80%	80%	80%

**Courbes de survie : courbes de Kaplan-Meier (suite):**

**1 : Figure 14: survie en fonction de la capnie à l'air ambiant pour l'ensemble des patients:**

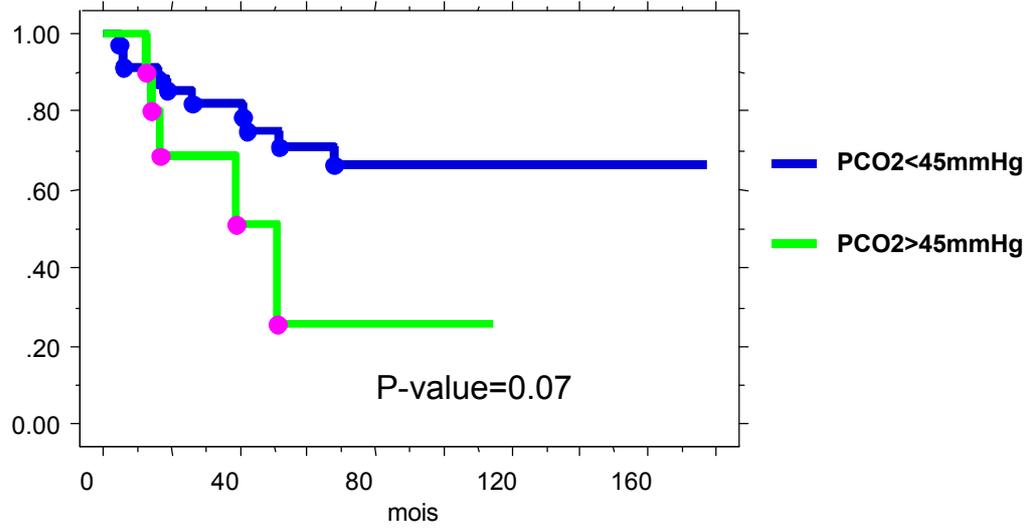


**1 : Figure 15: survie en fonction de la capnie à l'air ambiant pour les patients non-SLA:**

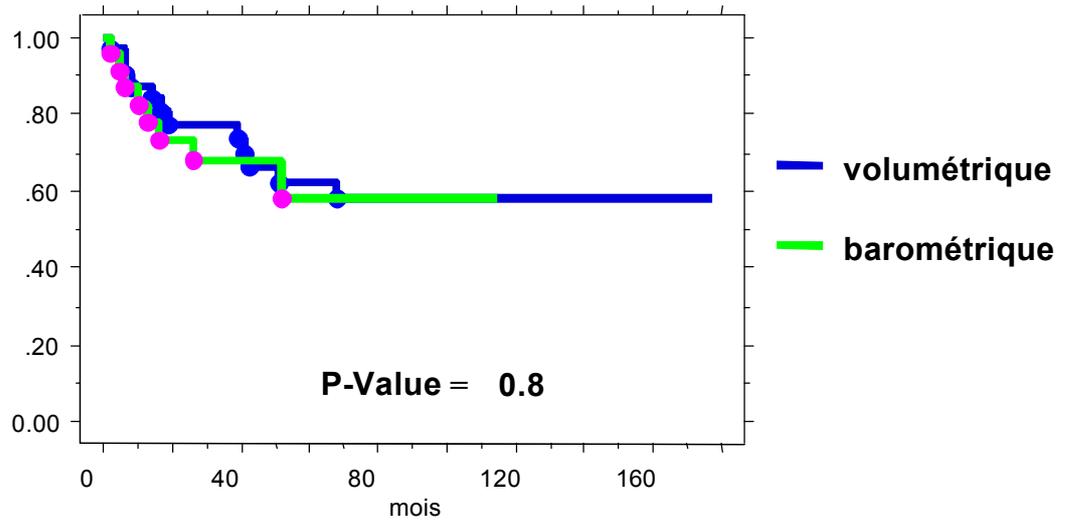


**Courbes de survie : courbes de Kaplan-Meier (suite):**

**1 : Figure 16: survie en fonction de la capnie sous VM pour l'ensemble des patients:**



**Figure 17: survie en fonction du type de ventilation (volumétrique ou barométrique) pour l'ensemble des patients:**



**Tableau 15 : Causes d'interruption de la ventilation :**

<b><i>Diagnostic\ Motif</i></b>	<b><u>décès</u></b>	<b><u>compliance</u></b>	<b><u>départ</u></b>	<b><u>autre</u></b>
<b><i>non-SLA</i></b>	13	4	2	2
<b><i>SLA</i></b>	9	0	1	0

## **CHP III) DISCUSSION**

### **III A) A propos des données originales présentées**

#### **a) Commentaires des résultats**

Nous avons étudié l'ensemble des patients atteints de maladies neuromusculaires ayant bénéficié d'une ventilation à domicile pour traitement de leur insuffisance respiratoire entre le 1.10.1992 et le 1.3.2002 dans les cantons de Genève et Vaud (1'030'000 habitants en 2000). Dans la mesure où le registre CARAD sur lequel se base cette étude a été établi et mis à jour en collaboration constante avec les 3 centres initiant des ventilations mécaniques à domicile dans cette région, on peut considérer ce collectif comme le reflet exhaustif des patients atteints de MNM et mis sous VMAD pendant cette période.

Ces données, qui portent sur 64 sujets, suivis pendant 58 mois en moyenne, montrent que la VMAD est réalisable dans ce collectif, en dépit d'un handicap souvent majeur (SLA avancées, patients tétraparétiques, myopathies avancées). La compliance au traitement est le plus souvent bonne. La qualité de vie, bien que non mesurée de manière spécifique dans cette étude, paraît acceptable, en particulier pour les patients ayant une maladie NM d'évolution lente. Ceci est clairement étayé dans l'étude multi-centrique Franco-Suisse [54].

Par rapport à l'expérience française de l'ANTADIR (Association Nationale pour le Traitement à Domicile de l'Insuffisance Respiratoire), la ventilation invasive est rarement utilisée en Suisse Romande : 14% (n=9) seulement des patients étudiés sont ventilés par trachéostomie. La relative fréquence des « échecs » de la ventilation, définis par la persistance d'une  $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$  sous VM (20% du total) pourrait être considérée dans certains centres comme l'indication à une trachéostomie. Ce n'est cependant pas la pratique en Suisse Romande, la trachéostomie étant (à tort ou à raison) exceptionnelle. Il y a une réticence des soignants à la trachéostomie, dont la conséquence est une relative inexpérience dans le suivi au long cours de patients sous ventilation invasive à domicile.

A l'inverse, les progrès dans les interfaces actuellement disponibles, l'alternance de masques, et l'expérience des centres impliqués, permettent des ventilations non-invasives à domicile, au long cours, avec une utilisation dépassant 15 heures/jour : dans ces situations, le bénéfice d'une trachéotomie en termes de qualité de vie (et éventuellement de survie) doit être soigneusement évalué.

Les résultats de l'évaluation fonctionnelle montrent que la majorité des patients étudiés ont une P<sub>Imax</sub> et une P<sub>E</sub><sub>max</sub> très abaissées (P<sub>I</sub> max moyenne : 36 cmH<sub>2</sub>O ; P<sub>E</sub> max moyenne : 54 cmH<sub>2</sub>O), et une CVF inférieure à 50% de la valeur prédite : l'indication à la VM chez ces patients est tout à fait conforme aux données de la littérature, et en particulier aux recommandations émises par Goldberg et al en 1999 (Tableau 2)[48]. Ces sujets présentent une atteinte restrictive pure, avec un rapport de Tiffeneau élevé. Lors de la mise en route de la ventilation, ce syndrome restrictif est sévère (CVF moyen : 43% du prédit). Ils ont aussi un état nutritionnel à la limite inférieure de la norme (BMI moyen : 19.5 kg/m<sup>2</sup>). De fait, plusieurs patients présentent une amyotrophie extrêmement sévère, et le BMI seul sous-estime très probablement le degré de fonte musculaire (U.Kyle et al, abstract présenté à la Société Suisse de Pneumologie ; 2004).

Bien que l'impact de la VM soit indéniable sur la capnie (48±11 mmHg vs. 41±4 mmHg sous VM), un nombre non-négligeable de patients reste hypercapnique (PaCO<sub>2</sub> > 45 mmHg) à l'air ambiant (61%), et 20% du collectif reste hypercapnique sous VM. En analyse univariée, la présence d'une hypercapnie à l'air ambiant est associée à un moins bon pronostic vital; toutefois, lorsqu'on ne regarde que la population « non-SLA », la différence n'est plus significative ; le diagnostic de SLA est donc un facteur confondant important. La figure 15 suggère que la capnie pourrait influencer sur le pronostic même chez les sujets « non-SLA »: la taille du collectif explique probablement que le résultat du test de Log Rank soit non significatif.

Dans la mesure où les patients NM devraient être relativement faciles à ventiler, plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer ces « échecs » de la ventilation :

- La première est que, dans ce collectif, contrairement à ce qui est rapporté en France, un nombre important de sujets a été appareillé avec des ventilateurs barométriques (42%): ceci pourrait être

un facteur associé à une moindre correction de l'hypercapnie ; cependant, les sujets sous ventilation barométrique ne sont pas plus hypercapniques, et le pronostic vital des patients ne semble pas influencé par le mode ventilatoire (Figure 17). Cette information est importante, étant donné les enjeux pour les patients : possibilité d'utiliser des ventilateurs moins chers, plus légers, plus facilement transportables, souvent décrits comme plus confortables.

- Une durée insuffisante de la ventilation pourrait expliquer la fréquence de l'hypercapnie avec et sans VM : ceci est une explication plausible, le facteur limitant étant l'acceptation des patients à prolonger la durée de VM lorsqu'ils n'en ressentent pas le besoin. Il est en effet difficile d'imposer des séances de ventilation diurne sur la base d'une capnie élevée chez un patient paucisymptomatique.
- La ventilation non-invasive pourrait être inadaptée dans ce collectif : dans le travail multicentrique Franco-Suisse [54], le facteur ayant la plus grande valeur prédictive pour la présence d'une hypercapnie avec ou sans VM est le mode ventilatoire (ventilation invasive vs. non-invasive): 81% des sujets hypercapniques sont sous ventilation non-invasive. Un des obstacles à la VNI est la diminution du tonus des muscles faciaux, avec une augmentation des fuites buccales, et donc des pressions d'insufflation qui doivent rester relativement basses (valeurs moyennes d'IPAP : 11 cm H<sub>2</sub>O pour les SLA, et 15 cm H<sub>2</sub>O pour les patients non-SLA).
- Certains sous-groupes étiologiques pourraient être moins bien ventilés en VNI : c'est le cas des SLA. Dans ce collectif, la PaCO<sub>2</sub> à l'AA est plus élevée que celle des patients non-SLA (54±5 vs 47±9 mmHg) avec une moindre correction de la capnie (47±8 vs 40±8 mmHg) ; 36% des SLA restent hypercapniques sous VM vs. 17% des patients non-SLA. Cette différence peut notamment s'expliquer par des problèmes d'interface et de fuites plus importants liés à la diminution du tonus de la musculature faciale. Il est aussi rapporté que les patients souffrant de Dystrophie myotonique de Steinert sont plus difficiles à ventiler.

La pertinence de cette observation sur le plan clinique devra être étayée par l'étude de collectifs plus importants ; la population étudiée dans ce travail est en effet très hétérogène sur le plan de l'étiologie de l'atteinte NM. L'importance de la correction de l'hypercapnie (avec ou sans VM) sur la survie reste donc à déterminer.

La VM a très probablement un impact significatif sur la survie, bien qu'on ne dispose que de contrôles historiques, et qu'il n'y a pas d'étude contrôlée de l'impact de la VM pour la plupart des collectifs de patients NM. La durée de ventilation moyenne a été de 4,8 ans dans ce collectif, et la survie moyenne est de 70% à 5 ans pour les patients non-SLA (figure 12). L'impact de la VM sur la survie dans la SLA est moins important : dans ce collectif, la médiane de survie est d'environ 10 mois sous VM. Il est vrai que chez ces patients, le but de la VM est avant tout un soulagement symptomatique.

La répartition des diagnostics diffère quelque peu de celle de l'étude multi-centrique Franco-Suisse présentée sous chapitre Ie) : les myopathies ne représentent que 28% de notre collectif par opposition à 61% du collectif de l'étude multi-centrique. Néanmoins, dans les deux études, l'importance numérique relative des diagnostics est similaire, avec, dans l'ordre décroissant : les myopathies, le syndrome post-poliomyélite, la sclérose latérale amyotrophique, et les paralysies phréniques, pour les quatre plus importants. Bien que nous n'ayons pas d'élément pour expliquer la moindre fréquence des myopathies en Suisse, on peut faire l'hypothèse d'une plus grande prise de conscience de l'apport de la VM dans les myopathies en France, et de structures de prise en charge ambulatoires plus développées (L'AFM : Association Française contre la Myopathie est une association puissante et largement implantée).

**b) Analyse des différents groupes diagnostics en fonction de leur survie.**

Nous avons divisé l'analyse de la survie des patients atteints de MNM en 2 groupes principaux : d'une part, les patients atteints d'une maladie rapidement évolutive dont la SLA est le prototype, et d'autre part, les patients dits non-SLA qui, quelque soit leur diagnostic, ont une survie plus longue (cf Figure 12). Pour la SLA, 10% seulement des patients survivent à 3 ans contre 85% pour les non-SLA. Comme mentionné précédemment, dans la SLA, le taux « d'échec » de la ventilation est deux fois supérieur à celui des non-SLA. Ces différences s'expliquent d'une part, par l'évolution naturelle de la SLA, et d'autre part par le fait que vu leurs pronostics respectifs, le but de la ventilation est très différent dans ces deux pathologies (cf. chapitre SLA). Notons que le nombre d'heures moyen de

ventilation par jour est très similaire quelque soit le diagnostic et le mode ventilatoire (cf. tableaux 11 et 12) . Par contre, en fin de vie, la dépendance au ventilateur peut devenir extrême.

La survie à 1, 3 et 5 ans n'a pas pu être calculée pour tous les sous-groupes en raison de collectifs insuffisants pour certains d'entre eux (cf. figure 16 et tableau 14). La meilleure survie est celle des sujets avec paralysie diaphragmatique. Le syndrome post-poliomyélite et les myopathies ont une moindre survie à 5 ans. Ces différences de survie s'expliquent en grande partie par le caractère fréquemment non évolutif des paralysies diaphragmatiques par rapport au syndrome post-poliomyélite et aux myopathies. De plus, le collectif des patients post-polio est plus âgé.

### c) **Survie et choix du mode ventilatoire**

La ventilation volumétrique est habituellement la technique de référence chez les patients atteints de MNM car elle est considérée comme plus fiable, notamment en raison d'alarmes permettant de signaler des fuites et de prévenir ainsi une ventilation insuffisante. Ainsi, dans l'étude multi-centrique franco-suisse (cf. chapitre I e)), sur 344 patients, 85% des patients sous VMAD sont ventilés sur un mode volumétrique et 14% seulement sur un mode barométrique. A titre comparatif, dans notre collectif, ces chiffres sont respectivement de 47% et 53%.

Or, dans les résultats de notre étude, le choix du mode ventilatoire ne modifie pas les courbes de survie, qu'il s'agisse de l'ensemble des patients, ou des patients non-SLA seuls (cf. Figure 17). La ventilation barométrique paraît donc être une option acceptable. Comme mentionné précédemment, ceci est intéressant vu que le mode barométrique est plus simple à utiliser, plus léger et moins encombrant, donc plus aisément transportable (voyages..), et moins onéreux. De plus, actuellement, plusieurs appareils barométriques disposent d'alarmes paramétrables.

L'hétérogénéité du groupe étudié, et le petit nombre de sujets ventilés par trachéostomie ne permettent pas l'étude de l'impact de la ventilation invasive sur la survie des patients.

### **III B) Sclérose latérale amyotrophique : rôle de l'assistance ventilatoire**

La sclérose latérale amyotrophique est une maladie d'étiologie inconnue classée parmi les affections dégénératives. Cinq à 10% des cas sont familiaux, et parmi ceux-ci, 20% sont en rapport avec une mutation de la protéine Cu/Zn superoxide dismutase (SOD1)[55]. Cette protéine semble acquérir alors une toxicité affectant les neurones. Les mécanismes de sa toxicité sont incertains mais semblent interférer avec des fonctions cellulaires basiques telles que le découpage de protéines (ubiquitine proteasome), les transports axonaux antérogrades et rétrogrades, la régulation intracellulaire du calcium, le fonctionnement des mitochondries, le maintien du cytosquelette et un stress oxydatif. Il faut aussi noter un rôle du glutamate et une activation de la microglie avec mise en jeu de facteurs de croissance et de cytokines inflammatoires. Des agrégats protéiques sont mis en évidence dans les neurones mais n'ont pas pu être directement mis en relation avec ces dysfonctions intracellulaires et pourraient même avoir un effet protecteur. Pour les autres cas de SLA, cet ensemble de facteurs est également présent mais semble être secondaire à une constellation de facteurs génétiques et environnementaux mal compris (par exemple, il y aurait une augmentation de SLA chez les vétérans de la guerre du Golfe).

Il s'agit d'une atteinte sélective des cellules de Betz du cortex moteur ainsi que des grandes cellules de la corne antérieure de la moelle et des noyaux moteurs des nerfs crâniens. Le déficit est donc strictement moteur, de type à la fois central et périphérique. Les critères diagnostics sont : un début de la maladie après 20 ans, une évolution insidieuse mais progressive, et un tableau clinique associant une atteinte motrice périphérique (amyotrophie, fasciculations et crampes) et centrale (hyperréflexie, spasticité et syndrome pseudo-bulbaire). Un déficit sensitif, une paralysie oculomotrice, une abolition des réflexes myotactique et des troubles sphinctériens importants sont des critères d'exclusion.

#### **a) Physiopathologie**

Dans la SLA, le décès est le plus souvent secondaire à une insuffisance respiratoire aiguë dans le contexte d'une insuffisance respiratoire chronique (hypoventilation alvéolaire). Effectivement, la ventilation minute est diminuée par atteinte de la force des muscles respiratoires mais aussi par

diminution de la compliance thoraco-pulmonaire (cf chapitre II altérations pulmonaires fonctionnelles lors de maladies neuromusculaires). D'autre part, une toux efficace devient impossible (diminution des volumes mobilisables, des débits expiratoires maximaux et atteinte bulbaire associée possible) [8]. Dans ces conditions, le risque d'encombrement bronchique et d'infection est important, ce qui peut aggraver l'hypoventilation alvéolaire et amener au décès du patient.

### **b) Traitements médicamenteux actuels**

Les hypothèses étiologiques actuelles mettent en cause le stress oxydatif, la perte éventuelle de facteurs trophiques, une anomalie au niveau du cytosquelette des axones ainsi qu'une toxicité médiée par le glutamate (principal neurotransmetteur excitateur du SNC) [51, 55, 56]. Il n'y a actuellement pas de traitement permettant une guérison de la maladie et l'évolution se fait vers le décès en quelques mois ou années (50% de survie à 3 ans). Le Rilutek (Riluzole), médicament de la classe des benzothiazoles doté de propriétés neuroprotectrices, apporte un gain de survie très modeste d'environ trois mois sans amélioration de la fonction musculaire [1, 57-59]. Les mécanismes d'action avancés pour le riluzole sont :

- inhibition de la libération de glutamate,
- inactivation des canaux sodiques voltage-dépendants,
- blocage non compétitif des récepteurs de l'acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA)
- stimulation des voies de transduction du signal passant par une protéine G [60].

Si la pathogenèse de la mort cellulaire dans la SLA semble médiée par le glutamate, la cyclooxygénase-2, présente dans les neurones de la corne antérieure et les astrocytes, catalyse la synthèse de PGE2 qui stimule le relâchement de glutamate par les astrocytes. Ainsi, la cyclooxygénase-2 joue un rôle important dans la production de cytokines proinflammatoires et de radicaux libres [61]. Or, chez les souris transgéniques atteintes de la SLA et dans la moelle épinière de patients atteints de forme sporadique de SLA (étudiés post-mortem), l'expression de la cyclooxygénase type 2 (Cox-2) est très augmentée [62]. Par ailleurs, l'administration prophylactique de nimesulide, un inhibiteur de la COX-2, amène un retard significatif du début de la SLA chez des souris transgéniques [63] et semble jouer un rôle protecteur significatif sur des cultures de cellules nerveuse servant de modèle de SLA [64]. Ces données sont expérimentales et il n'y a pas d'études

actuellement sur l'utilisation des inhibiteurs de la Cox-2 comme traitement de la SLA chez l'homme. La créatine a aussi été proposée comme neuroprotecteur, mais n'a pas amené d'augmentation de la survie ou de diminution de la vitesse de progression de la maladie [65]. Elle n'a pas non plus d'impact en cas d'insuffisance respiratoire [66].

Si il n'y a pas encore de traitement permettant de ralentir de manière significative ou de stopper la maladie, certaines classes de médicaments peuvent être utilisées à but palliatif pour soulager les symptômes [67] : benzodiazépines et opioïdes pour soulager la dyspnée (en tenant compte de leur effet dépresseur potentiel sur les centres respiratoires); anticholinergiques (i.e. : Nozinan (levomepromazinum), tricycliques) pour diminuer l'encombrement bronchique.

### **c) Traitements substitutifs : sonde naso-gastrique et PEG, ventilation non-invasive et invasive**

Les traitements actuels de la maladie sont essentiellement palliatifs : apport alimentaire par sonde naso-gastrique ou, de préférence, par gastrostomie per-cutanée (PEG) quand le patient ne peut plus s'alimenter [68], support ventilatoire lors de l'apparition des symptômes et des critères mentionnés dans le tableau 2. Le plus souvent, l'atteinte respiratoire s'installe lorsque la maladie est déjà avancée, mais néanmoins son apparition peut être précoce. Dans 5% des cas, les symptômes respiratoires sont les premiers signes de la maladie.

La ventilation non-invasive permet, quand elle est praticable, un gain de survie modeste : JR. Bach [69] a montré dans une étude rétrospective portant sur 101 patients (ventilation mise en route dès l'apparition de symptômes d'hypoventilation) qu'elle permet de prolonger la survie, ainsi que le délai de mise en route d'une VI, de plus d'un an chez une minorité significative des patients (~ 35%). Elle permet donc surtout un traitement symptomatique efficace de l'hypoventilation alvéolaire et des symptômes associés et avec un impact favorable sur la qualité de vie [70]. Dans une étude prospective, R.A. Lyall [71] a soumis à 16 patients un questionnaire de qualité de vie (SF-36) : le score du domaine «vitalité » à augmenté de 25% après l'introduction de la ventilation, et ce, pour une période de plus de 15 mois. Néanmoins, comme le montre L.S. Aboussouan [72], la VNI ne modifie pas l'évolution de l'atteinte respiratoire. Effectivement, le taux de déclin de la CVF et du VEMS sont inchangés. La VNI est malheureusement souvent mal supportée lors d'une atteinte bulbaire [1, 73]. Néanmoins, si elle est tolérée, elle peut être aussi efficace que chez les patients sans atteinte bulbaire [67].

Pour le monitoring longitudinal des patients atteints de SLA, la CV, la PI max et la PE max semblent peu sensibles pour prédire l'apparition d'une hypercapnie. En revanche, un SNIP <32% du prédit est démontré comme corrélé à l'insuffisance respiratoire (hypercapnie) avec une spécificité de 85% et une sensibilité de 81%[74]. C'est aussi un test plus facile à effectuer par les patients que la PI max [18] et c'est le paramètre le mieux corrélé à la pression trans-diaphragmatique [27]. Ces tests ne sont utilisables qu'en l'absence d'une atteinte bulbaire. Si elle est présente, il n'y a pas de test simple pour prévoir la survenue de l'hypercapnie en raison des troubles de la coordination au niveau des cordes vocales et de la glotte. Le SNIP est donc un paramètre important dans le suivi des patients SLA ; cependant, étant relativement récent, il n'est pas encore intégré dans les guidelines où l'on ne retrouve que la mesure de la PI max et de la CV comme critères à la ventilation (PI max <60 cmH<sub>2</sub>O ; CVF<50% du prédit [48]).

L'oxymétrie est aussi un examen de screening important dans la SLA. Ainsi, R.Velasco [75] a effectué une étude prospective sur 69 patients SLA et a montré une forte corrélation entre la survie et le taux moyen de désaturations nocturnes : il a montré qu'il existait une valeur seuil de SaO<sub>2</sub> nocturne (93%) en-dessus de laquelle la survie moyenne des patients était de 18,5 mois et en-dessous de laquelle la survie moyenne chutait à 7,5 mois. A. Pinto [76] a, quant à lui, effectué une étude sur 64 patients en introduisant la ventilation chez 44 patients lors de l'apparition de symptômes d'hypoventilation alvéolaire et en l'introduisant chez 20 patients lors d'une oxymétrie nocturne montrant plus de 15 épisodes de désaturation par heure. La survie est statistiquement significativement supérieure dans le 2<sup>e</sup> groupe. Notons qu'une étude multi-centrique française est en cours afin d'évaluer, elle aussi, si une ventilation avant l'apparition de l'insuffisance respiratoire chronique pourrait être bénéfique.

#### **d) Limites actuelles de la VNI**

L'évolution de l'atteinte neurologique n'est pas modifiée par la VNI, et l'insuffisance respiratoire progresse inéluctablement. Une augmentation des pressions de ventilation peut être nécessaire pour assurer une ventilation adéquate et la ventilation peut être compromise par l'hypotonie de la musculature faciale : il est fréquent que le patient ne puisse pas maintenir la bouche fermée et résister

à la pression positive. Ces fuites peuvent être parfois compensées par l'utilisation d'une mentonnière ou d'un masque facial, mais tôt ou tard, la ventilation deviendra insuffisante.

Des troubles bulbaires peuvent aussi apparaître et compromettre la VNI. De plus, si la ventilation par masque nasal dure plus de 15h par 24h, des lésions cutanées risquent d'apparaître aux points d'appui et ainsi rendre la ventilation impraticable. Ici aussi, l'utilisation d'un masque facial par intermittence peut soulager la peau (cf photos 10 & 11). La présence de sécrétions importantes (hypersialorrhée, bronchorhée) peut encore compromettre la ventilation.

Ces situations représentent les limites de la ventilation non-invasive. A ce moment, le seul moyen de palier aux symptômes de l'insuffisance respiratoire est de discuter soit la mise en route d'une ventilation invasive, soit un traitement symptomatique palliatif (opiacés, oxygène).

#### **e) La VI dans la SLA**

La ventilation invasive est la possibilité ultime de traitement respiratoire substitutif lorsque la VNI n'est plus suffisante. Elle est délivrée à court terme par intubation puis par trachéotomie. Elle est beaucoup plus efficace puisque non tributaire d'une interface ou des cordes vocales (donc applicable en cas d'atteinte bulbaire). Elle permet d'avoir un accès facile aux voies aériennes et de pouvoir ainsi aspirer les sécrétions. Elle permet aussi de prévenir les broncho-aspirations des sécrétions buccales, importantes notamment chez les patients avec atteinte bulbaire.

Les désavantages sont : des soins perçus comme compliqués et techniques (aspirations, changement de canule interne régulièrement), et donc plus difficiles à pratiquer par l'entourage du patient. C'est une option très lourde dans le contexte d'une ventilation à domicile.

La VI permet de retarder considérablement le décès par insuffisance respiratoire. Mais l'atteinte musculaire progresse [77] et le patient va évoluer vers un « locked-in syndrome » complet, c'est-à-dire un stade de paralysie motrice volontaire totale. Il perdra totalement son autonomie et sa capacité d'interagir ainsi que de communiquer avec son environnement alors que ses facultés intellectuelles resteront (à priori) intactes. Des survies de plusieurs années sont ainsi possibles et soulèvent un difficile problème éthique.

## **f) Attitude face à la ventilation dans la SLA**

**Attitude en Suisse**: La VNI est un traitement palliatif important dans la SLA. Elle soulage efficacement les symptômes sans prolonger de manière importante la survie et améliore ainsi la qualité de vie du patient. Le groupe VINCRE (Ventilation mécaniques des Insuffisants Neuro-musculaires Chroniques Respiratoires-Evaluation) est un groupe multidisciplinaire créé pour débattre essentiellement des problèmes éthiques et médicaux associés à la VM dans les MNM [50]. Le consensus du groupe, dans la SLA, est de proposer une ventilation non-invasive à but palliatif chez des patients invalidés par des troubles respiratoires.

Pour la VI, les enjeux sont différents : l'évolution vers un « Locked-in syndrome » est hautement probable. Cette option est déconseillée par le groupe VINCRE. Si toutefois le patient souhaite être trachéotomisé et ventilé, il convient d'en évaluer la faisabilité. Les différents partenaires impliqués dans cette prise en charge doivent répondre à certains critères :

- Le patient doit être très motivé, initialement apte à communiquer (systèmes d'assistance informatisés) et une évaluation psychologique est nécessaire
- Les proches doivent être très motivés et disponibles
- Une équipe multidisciplinaire expérimentée doit être disponible [1, 50, 69].

Lorsque la VI est introduite, le patient peut à un moment de sa maladie, décider d'arrêter ce traitement. Si le patient est autonome, il peut lui-même arrêter sa ventilation. Mais si il est totalement dépendant, c'est au médecin d'effectuer ce geste. On parle alors d'euthanasie passive puisque il s'agit d'interrompre une mesure de survie. Selon les Directives de l'Académie suisse des Sciences Médicales ([www.samw.ch](http://www.samw.ch)), cette attitude est acceptée (au contraire de l'euthanasie active !) pour autant qu'elle corresponde à la demande du patient qui peut aussi se présenter sous forme de directives anticipées. Il faut que celui-ci ait sa capacité de discernement, qu'il ne présente pas de dépression et qu'il soit informé des conséquences de son geste. Il doit aussi pouvoir bénéficier de soins palliatifs adéquats une fois la ventilation arrêtée.

Une VI peut aussi être introduite lors d'une décompensation aiguë dans un contexte de soins intensifs par exemple lorsque l'on suppose que, une fois l'épisode aigu passé, la VI pourra être stoppée. Dans ce contexte, si la VI reste indispensable et qu'elle ne correspond pas à un traitement que souhaite le patient, son arrêt peut être discuté aux mêmes termes que précédemment.

Dans les deux situations, si le patient est incapable de communiquer, inconscient ou incapable de discernement, l'élément déterminant sera la présence de directives anticipées. Si elles n'existent pas, la décision doit se faire autant que possible en accord avec l'entourage et le personnel médical et paramédical en charge du patient, afin d'établir un consensus acceptable par tous et, autant que possible en fonction des volontés présumées du patient du temps où il pouvait communiquer. La décision ne doit néanmoins pas être transférée sur l'entourage du patient ; elle appartient au médecin en charge du patient et doit être consignée par écrit dans son dossier.

**Attitude dans le monde :** L'attitude face à l'insuffisance respiratoire terminale chez les patients atteints de la SLA est très variable d'une région à l'autre. G.D. Borasio [78] a comparé les attitudes rencontrées en Amérique du Nord, en Europe et au Japon. En Amérique du Nord, une ventilation non-invasive est proposée aux patients présentant une hypoventilation chronique puisqu'elle permet d'en traiter les symptômes, qu'elle est jugée compatible avec une bonne qualité de vie et que la prise en charge à domicile n'est pas trop difficile. La ventilation invasive n'est généralement pas encouragée au vu des difficultés qui en découlent. En Europe, l'utilisation de la ventilation mécanique dans la SLA s'est fait plus tardivement. Les résistances à ce traitement provenaient d'une mauvaise compréhension et distinction entre la ventilation invasive, qui amène à une survie à long terme dans des mauvaises conditions, et la ventilation non-invasive à but symptomatique. Il y a aussi eu la crainte d'un passage systématique de la VNI à la VI. Actuellement, la VNI est généralement proposée au patient comme traitement symptomatique de l'hypoventilation. Les difficultés essentielles sont le manque d'infrastructure pour la prise en charge de ces patients, notamment ceux qui ne peuvent pas être assumés à domicile. Au Japon, la ventilation mécanique est généralement instaurée dès l'apparition

d'une hypoventilation. Lorsque l'insuffisance respiratoire progresse, une ventilation invasive par trachéostomie est la plupart du temps entreprise.

Il existe donc des différences considérables d'attitude « à priori » avec, en Amérique du Nord, une emphase sur l'autonomie et la liberté de choix du patient. Ainsi, à l'exception de certains centres qui proposent systématiquement une VI, le traitement est appliqué à but palliatif donc essentiellement sans VI. A l'autre extrême, au Japon, la décision est nettement plus dirigée par le corps médical et amène le plus souvent à une approche permettant le prolongement de la vie du patient. En Europe, la situation paraît assez hétérogène et située entre ces deux extrémités.

#### **g) Importance de l'information au patient sur la ventilation**

Malheureusement, et bien que l'apparition d'une insuffisance respiratoire soit une évolution habituelle dans la SLA, encore fréquemment, le patient n'est pas suffisamment informé sur l'évolution de sa maladie, notamment au niveau respiratoire. Ainsi, un nombre non-négligeable de ventilations sont initiées en urgence lors de décompensations respiratoires aiguës. Une étude effectuée aux USA en 1997 portant sur 75 patients au bénéfice d'une ventilation à domicile à long terme (non-invasive ou invasive) [79] a montré que 75% des patients étaient avertis de l'évolution de la maladie vers une insuffisance respiratoire et que seulement 50% en avaient discuté avec un médecin. Par ailleurs, sur 50 patients chez qui la ventilation avait été entreprise après 3 ans de maladie, seuls 42% avaient choisi la ventilation avant d'être en situation d'urgence, 42% l'avaient choisi dans l'urgence et 16% (= 8 patients) avaient été mis sous ventilation sans leur consentement. Parmi ces derniers, 5 refuseraient la ventilation si la situation se reproduisait et que l'on pouvait solliciter leur avis. Ces données montrent l'importance d'une discussion précoce entre le médecin et le patient [79]. Il faut que le patient soit instruit sur l'évolution de la maladie, l'insuffisance respiratoire et les différents moyens de la traiter avec les tenants et aboutissants des différentes méthodes (ventilation non-invasive versus invasive). Il devrait être ainsi possible d'éviter de devoir décider de l'opportunité d'une ventilation au long cours dans l'urgence.

Une autre difficulté de la ventilation, surtout invasive, est le problème posé par les patients qui souhaitent qu'elle soit stoppée. Effectivement, étant donné le handicap majeur et progressif dû à la maladie, les patients peuvent se trouver dans la situation où ils n'ont plus la capacité physique d'arrêter eux-mêmes la ventilation, et demandent donc au corps médical d'effectuer ce geste. La situation est encore plus difficile quand le patient ne peut plus communiquer. Ici aussi, afin de prévenir ces situations difficiles pour le patient, mais aussi pour la famille et le corps médical, il est important de prévenir les ventilations non-désirées par une discussion précoce sur l'insuffisance respiratoire et ses traitements. Il est également nécessaire, autant que possible, d'obtenir du patient l'élaboration de directives anticipées écrites concernant les limites qu'il veut appliquer à sa ventilation [80].

#### **h) Dans notre collectif**

Sur les cas suivis à Genève, l'expérience de la ventilation non-invasive est positive. Lorsqu'elle est praticable, les patients sont soulagés des symptômes de l'hypoventilation. Ils supportent bien la VNI sans présenter d'effets indésirables particuliers par rapport aux autres patients neuromusculaires. Leur compliance au traitement est bonne. L'entourage des patients est également satisfait mais il faut noter que c'est pour lui une charge extrêmement lourde tant au niveau logistique qu'émotionnel. Effectivement, les patients sont généralement trop invalidés pour installer, mettre en route et surveiller la ventilation seuls, et cette charge, qui demande la maîtrise des principes de base de la ventilation et de ces appareils, est une source d'anxiété très importante et permanente pour l'entourage. C'est également une surcharge supplémentaire de travail dans une situation déjà extrêmement lourde.

Malheureusement, ce traitement n'est pas toujours praticable, et dans un certain nombre de cas, la ventilation est un échec dès les premiers essais, par exemple lors de troubles bulbaires trop sévères, d'hypersialorrhée ou de fuites excessives par tonus musculaire insuffisant.

Ces données sont informelles et proviennent de l'équipe infirmière du Centre antituberculeux (CAT) de l'Hôpital Universitaire de Genève qui suit les patients à domicile. Elles ne sont donc pas chiffrées. Il faut ici signaler que les données de l'étude franco-suisse détaillées au point Ie) sont moins encourageantes. Effectivement, 50% des patients SLA sous ventilation sont insatisfaits de leur qualité

de vie et 13% très insatisfaits. Néanmoins, on ne sait pas quelle proportion des patients est ventilée de manière invasive ou non. Dans cette étude, tous diagnostics confondus, 41% des patients sont trachéotomisés, ce qui est nettement supérieur à ce que l'on retrouve dans notre collectif en Suisse Romande (patients trachéotomisés : 14%).

Au vu de cette expérience positive dans notre collectif, patients et entourages étant satisfaits de la ventilation non-invasive à domicile, cette dernière est, à Genève, très facilement proposée et introduite lorsqu'elle est praticable, après une information aussi complète que possible au patient et à son entourage, et des essais de tolérance sont effectués ambulatoirement. Dans cette indication, il a été possible à plusieurs reprises d'instaurer une VNI de manière totalement ambulatoire, avec des interventions initialement fréquentes des infirmières spécialisées à domicile.

### **III C) A propos des paralysies diaphragmatiques : support ventilatoires et autres**

#### **options thérapeutiques**

##### **a) Anatomie et physiologie du diaphragme**

Le diaphragme est une paroi musculo-tendineuse qui sépare la cavité thoracique de la cavité abdominale [81]. L'innervation des coupes se fait de manière indépendante par les nerfs phréniques droit et gauche. Ils naissent essentiellement du 4<sup>e</sup> (C3 à C5) nerf spinal. Ils croisent antérieurement les muscles scalènes antérieurs et pénètrent dans l'orifice supérieur du thorax en avant de l'artère sous-clavière. Ils parcourent le médiastin en abandonnant de fins rameaux sensitifs au péricarde. En atteignant la surface du diaphragme, ils se ramifient et innervent l'ensemble de la musculature diaphragmatique. Ils recueillent aussi des fibres sensitives de la plèvre et du péritoine adjacents ainsi que du revêtement péritonéal des organes supérieurs de l'abdomen [82].

Le diaphragme est le muscle inspiratoire principal. Sa contraction diminue la pression intrapleurale, écarte les côtes inférieures en prenant appui sur le contenu abdominal (zone d'apposition) et élève les côtes, toujours en prenant appui sur le contenu abdominal, avec, en raison de l'orientation des articulations costo-vertébrales, une augmentation du diamètre antéro-postérieur et latéral. La respiration dépend encore des muscles intercostaux et des muscles accessoires, c'est-à-dire les

scalènes, les muscles sterno-cleido-mastoidiens, et les muscles trapèzes. Les muscles intercostaux externes et les muscles accessoires sont essentiellement inspiratoires par augmentation du diamètre antero-postérieur du diaphragme. Les muscles abdominaux sont essentiellement expiratoires par refoulement du contenu abdominal et donc élévation du diaphragme avec diminution du volume intrathoracique.[14, 15]

## **b) Evaluation clinique**

### **Paralysie unilatérale** [14, 15, 33, 83, 84]

Le patient est le plus souvent asymptomatique, et le diagnostic est évoqué devant une surélévation de la coupole diaphragmatique sur une radiographie du thorax effectuée pour d'autres raisons ou pour un contrôle. Cliniquement, on peut voir une asymétrie de la ventilation avec une diminution du mouvement de la paroi thoracique du côté paralysé. L'utilisation des muscles peut être modifiée avec une utilisation augmentée des muscles inspiratoires accessoires ainsi que des muscles abdominaux par rapport à des sujets sains [85]. La manière la plus évidente de la mettre en évidence est de faire un sniff test sous radioscopie en décubitus dorsal (cf. imagerie, radioscopie).

### **Paralysie bilatérale**

En cas de paralysie diaphragmatique bilatérale, la respiration ne dépend que des muscles intercostaux et accessoires. Dans ces conditions, la diminution de la pression pleurale attire le diaphragme et le contenu abdominal dans la cavité thoracique. En position debout, le patient est peu gêné, le mouvement du diaphragme étant partiellement maintenu par le travail des muscles abdominaux. Leur contraction fait remonter le contenu abdominal et le diaphragme dans la cavité thoracique à l'expiration, et l'expansion du poumon à l'inspiration se fait par l'abaissement du diaphragme attiré par le poids des organes intra abdominaux et la relaxation de la musculature abdominale. En revanche, en position couchée, le contenu abdominal a tendance à faire remonter le diaphragme dans la cavité thoracique ; ce phénomène est aggravé par l'effort inspiratoire des muscles accessoires et les patients présentent une orthopnée. Une asthénie diurne et des céphalées matinales apparaissent secondairement, suite à un sommeil peu réparateur et une possible hypercapnie nocturne. On constate au status un mouvement paradoxal de l'abdomen qui se creuse à l'inspirium.

Une hypoxémie modérée est fréquente, le plus souvent secondaire à une atélectasie des bases. L'évolution se fait vers une hypoventilation alvéolaire chronique, d'abord nocturne, puis également diurne, et vers, en l'absence de traitement, une cœur pulmonaire chronique avec hypertension pulmonaire et polyglobulie secondaire.

### **c) Imagerie**

**Rx thorax :** Elle permet de mettre en évidence une surélévation de la coupole diaphragmatique paralysée dans le cas d'une paralysie unilatérale. Cet examen est peu spécifique, l'image de l'élévation d'une coupole diaphragmatique pouvant être liée à d'autres phénomènes (atélectasie, épanchement pleural cloisonné, hernie diaphragmatique...). Dans la paralysie bilatérale, l'interprétation est plus difficile. Le diagnostic différentiel d'une surélévation des deux coupoles diaphragmatiques comprend un mauvais inspirium, une diminution de la compliance pulmonaire, une diminution de la compliance abdominale et des adhésions pleurales. Elle permet néanmoins de mettre en évidence des atélectasies et une diminution du volume pulmonaire.

**Radioscopie :** La Radioscopie est surtout intéressante pour le diagnostic de la paralysie diaphragmatique unilatérale. Effectivement, lorsqu'on effectue la manœuvre du sniff sous radioscopie en position couchée, la coupole paralysée effectue un mouvement paradoxal vers le haut. Le déplacement doit être de plus de 2 cm, et il faut tenir compte de 6% de faux positifs. Pour la paralysie diaphragmatique unilatérale, cet examen a une sensibilité de 90%. En revanche, pour la paralysie bilatérale, cet examen est d'interprétation difficile [14, 15].

**Echographie :** Cet examen permet de mesurer l'épaisseur et les changements d'épaisseur du diaphragme au niveau de la zone d'apposition lors d'une inspiration : lors d'une paralysie diaphragmatique, on observe une atrophie de la musculature diaphragmatique. Ainsi dans un travail portant sur 30 patients [16] (15 sains, 5 avec une paralysie bilatérale, 7 avec une paralysie unilatérale, et 3 avec une fatigabilité diaphragmatique), les sujets sains avaient une épaisseur diaphragmatique (Tdi) de  $2,8 \pm 0,5\text{mm}$  et une augmentation d'épaisseur du diaphragme ( $\Delta\text{Tdi}$ ) de  $37 \pm 9\%$  à l'inspiration. Les paralysies diaphragmatiques bilatérales présentaient un Tdi de  $1,8 \pm 0,2\text{mm}$  et un  $\Delta\text{Tdi}$  de  $-1 \pm 15\%$ . Chez les patients avec une paralysie diaphragmatique unilatérale, le côté paralysé

présentait un Tdi de  $1,7 \pm 0,2$  mm et un  $\Delta$ Tdi de  $-8,5 \pm 13\%$  et le côté non-paralysé un Tdi de  $2,7 \pm 0,5$  mm et un  $\Delta$ Tdi de  $65 \pm 26\%$ .

La mobilité diaphragmatique peut aussi être étudiée dans une certaine mesure. La coupole droite est nettement mieux visualisable en raison du foie qui conduit beaucoup mieux les ultrasons que les intestins (présence d'air).

Une étude de la mobilité diaphragmatique par US peut être entreprise, notamment couplée à une stimulation électrique du nerf phrénique, pour le suivi d'une paralysie diaphragmatique chez l'enfant [14-16].

**d) Fonctions pulmonaires :** Elle est utile surtout pour mettre en évidence une paralysie diaphragmatique bilatérale. Le critère reconnu est une diminution de plus de 20% de la CV entre la mesure en position debout et la mesure en position couchée.

Lors d'une paralysie diaphragmatique unilatérale, la capacité vitale diminue à 70-80% de la valeur prédite, et peut diminuer encore de 20% en position couchée. L'effet négatif de la position couchée est plus important lors d'une paralysie diaphragmatique droite en raison du foie qui permet en position debout une certaine compensation de par son poids (attraction de la coupole parétique vers le bas) et de par le travail des mm abdominaux [14, 15].

**e) Mesure de la force des muscles inspiratoires :** Cf. chapitre IB

**f) Etiologies** [14]

**Tableau 16 :**

1. Paralysie bilatérale :

- atteinte moelle épinière :
  - Trans-section au niveau de C4-C6
  - Sclérose en plaque
- atteinte du motoneurone :
  - Poliomyélite, virale
  - Sclérose latérale amyotrophique,
  - Amyotrophie spinale progressive
- atteinte des racines cervicales: - Spondylolyse sévère
- atteinte du nerf phrénique :
  - Toxine tétanique
  - Polyneuropathie de Guillain-Barré
  - Polyneuropathie de Charcot-Marie-Tooth
  - Syndrome de Parsonage Turner

- Post traumatique
- Chirurgie thoracique, cervicale et cardiaque (refroidissement du péricarde lors de la cardioplégie)
- Processus malin invasif
- Lésion paranéoplasique
- Hypothyroïdie
- atteinte du diaphragme :
  - Dystrophie facio-scapulo-humérale
  - Déficience en acide maltase
  - Dermatomyosite
  - Sclérodermie
  - Amyloïdose
- atteinte mixte probable:
  - Lupus érythémateux
  - Mixed connective tissue disease

L'atteinte la plus connue dans le cadre d'une connectivite est le « Shrinking lung syndrome » qui peut compliquer un Lupus érythémateux et où le patient présente des petits volumes pulmonaires radiologiques associés à un syndrome restrictif sans atteinte parenchymateuse. Les lésions sont probablement nerveuses et musculaires [17].

## 2. Paralysie unilatérale :

La plupart des cas sont idiopathiques, et très souvent, aucune cause ne sera trouvée, même à distance. Lorsqu'il y a une étiologie précise, le plus souvent, elle est rapidement déterminée par l'anamnèse ou la radiographie du thorax ( s/p phrénectomie pour traitement de tuberculose ; Ca pulmonaire primaire ou secondaire (30% ) ; anamnèse de chirurgie thoracique ou du cou (30% ) ; pour les 30% restant, notion de traumatisme, spondylose dorsale, infection (herpès zoster, médiastinite, pneumonie, poliomyélite), ou maladie neurologique.

## **g) Traitement**

Dans la paralysie diaphragmatique unilatérale, les patients sont le plus souvent asymptomatiques ou peu symptomatiques à l'effort pour autant qu'il n'y ait pas de pathologie pulmonaire associée. Si les patients sont suffisamment symptomatiques, le traitement peut consister en une plication chirurgicale de la coupole diaphragmatique paralysée [86, 87].

Dans la paralysie diaphragmatique bilatérale, outre le traitement étiologique s'il est possible, le traitement de choix est actuellement la ventilation non-invasive (VNI) à domicile. La VNI permet un traitement symptomatique efficace de l'orthopnée et de la dyspnée de repos. Une étude a montré l'efficacité de la plication bilatérale du diaphragme chez des patients atteints de paralysie diaphragmatique bilatérale dans le contexte d'un syndrome de Parsonage-Turner (douleur soudaine de l'épaule suivie par une faiblesse et une atrophie musculaire dans les territoires de C5 et C6, avec occasionnellement une atteinte phrénique uni ou bilatérale associée ; origine inconnue, allergique ? auto-immune ? infectieuse ?). Cette étude concerne 6 patients dont 3 ont été opérés. Chez les patients opérés, la CV en position couchée a augmenté de 17%, la PO<sub>2</sub> artérielle de 45% et les patients pouvaient dormir en position couchée sans dyspnée. Ces résultats persistent en tout cas sur une année [88].

Dans certaines situations, un pacing du diaphragme peut être envisagé. Le pacing nécessite une trachéotomie, les contractions du diaphragmes n'étant pas coordonnées avec la musculature des voies aériennes supérieures. Cette technique est actuellement réservée à des patients quadriplégiques ventilateur-dépendants à cause d'une maladie neurologique n'atteignant pas le motoneurone périphérique. Celui-ci doit être intact puisqu'il conduira l'influx électrique. Cette option thérapeutique n'est donc pas applicable au patient atteint de SLA ou de poliomyélite. La viabilité du nerf phrénique est étudiée par une stimulation électrique percutanée du nerf phrénique au niveau du cou sous radioscopie. Les voies motrices du diaphragme peuvent aussi être évaluées par stimulation magnétique au niveau cervical ou cortical, cette dernière technique permettant aussi d'évaluer les patients chez qui une récupération peut être espérée [89]. Le pacing est l'apanage de rares centres spécialisés (un seul centre en Suisse : Notwill, centre des paraplégiques)

Une approche chirurgicale consiste à implanter l'électrode au niveau du cou. Elle a pour principal inconvénient qu'elle nécessite une stimulation forte qui stimule aussi les muscles des membres supérieurs. L'autre approche consiste à implanter l'électrode dans le thorax. Cela nécessite une thoracotomie bilatérale, mais évite les mouvements rythmiques des bras et permet une contraction plus homogène du diaphragme, les dernières branches du nerfs phrénique rejoignant son tronc après son entrée dans la cage thoracique. Une approche abdominale par laparoscopie est aussi possible.

Ce traitement semble apprécié par les patients qui retrouvent une indépendance par rapport à la ventilation avec une possibilité de parler beaucoup plus confortablement. Il y a peu de données sur le suivi à long terme de ces patients, mais il semble que ce traitement soit généralement bien supporté.

#### **h) Notre collectif**

Nous avons suivi 9 patients (14% de notre collectif) ventilés à domicile en raison d'une paralysie diaphragmatique. Il s'agit du 4<sup>e</sup> groupe en importance. Les étiologies de ces paralysies sont très diverses (cf chap II c : description du collectif).

Il s'agit d'un groupe de patients particulièrement stable puisque il s'agit le plus souvent d'une atteinte neuromusculaire isolée et non-progressive. Ainsi, la ventilation étant généralement très bien supportée, c'est le sous-groupe de maladie neuromusculaire qui a la meilleure survie (80% à 5 ans dans notre collectif). La survie dépend essentiellement des co-morbidités.

### **IV) CONCLUSIONS.**

Lors de l'apparition d'une insuffisance respiratoire chronique, la ventilation mécanique est le traitement de choix pour les patients atteints de maladie neuromusculaire. Dans la majorité des MNM, la ventilation permet d'améliorer la survie, bien que ceci ne soit pas documenté par des études randomisées et contrôlées[90]. La survie - sous VM - dans la Myopathie de Duchenne est très illustrative à cet égard : dans notre travail, la survie à 3 ans est de 80% (5 patients) ; elle est de 90% à 3 ans dans un collectif de 35 patients rapportés par JC Raphaël [52]. La qualité de vie s'améliore de part la diminution des symptômes liés à l'insuffisance respiratoire [91]; la VNI permet de plus de diminuer le nombre de jours d'hospitalisations de ces patients [92].

Chez ces patients, la ventilation est le plus souvent bien tolérée et efficace comme l'a montré AK Simonds [93] : la probabilité de poursuivre la VNI dans les MNM est, sur 29 patients, de 81% à 5 ans. Dans la grande majorité des cas, ce traitement est praticable à domicile.

Néanmoins, en dépit de ces observations, le nombre de patients avec MNM traités par ventilation à domicile en Suisse reste faible. Cela signifie qu'un nombre non négligeable de personnes qui souffrent de MNM n'ont pas accès à la VM, soit en raison d'une information insuffisante des patients ou du

corps médical, soit en raison d' « à priori » dont la pertinence est actuellement contestable [94, 95]. Il est donc très important d'une part de diffuser largement, non seulement dans le milieu médical mais au sein des associations de patients, l'information concernant les possibilités et modalités de la ventilation à domicile et d'autre part de s'assurer que cette option ait été abordée suffisamment tôt dans l'évolution de la maladie avec le patient et ses proches pour que les choix thérapeutiques se fassent non pas dans l'urgence mais de manière lucide et réfléchie.

Sur le plan technique, nos résultats ont montré des résultats équivalents entre ventilation barométrique et volumétrique. Ceci remet en question un dogme, celui de la ventilation volumétrique systématique lors de MNM, facilitant dès lors la prise en charge (appareils plus légers, moins chers, parfois plus confortables). Il a été de fait possible de passer d'une ventilation volumétrique à une ventilation barométrique dans un petit nombre de cas de notre casuistique.

Enfin, dans ce travail, nous avons voulu différencier 2 groupes de patients, chez lesquels le support ventilatoire a un but très différent :

- Le premier groupe concerne les patients atteints de SLA avec une survie courte : la ventilation non-invasive est ici un traitement surtout palliatif permettant de soulager le patient des symptômes de l'insuffisance respiratoire et non de prolonger la survie.
- Le deuxième groupe concerne les patients ayant une MNM autre que la SLA. Leurs maladies évoluent plus lentement : la ventilation non-invasive est un traitement substitutif permettant une amélioration de la survie et de la qualité de vie, d'autant plus qu'elle est praticable à domicile. Dans ce contexte, la place de la ventilation invasive varie d'un pays à l'autre : fréquente en France, elle est beaucoup plus rare en Suisse Romande (14%), où l'utilisation de la VNI est parfois poussée aux extrêmes du possible.

**Figures :**



PHOTO 1



PHOTO 2

PHOTO 3



PHOTO 4

PHOTO 5



PHOTO 6

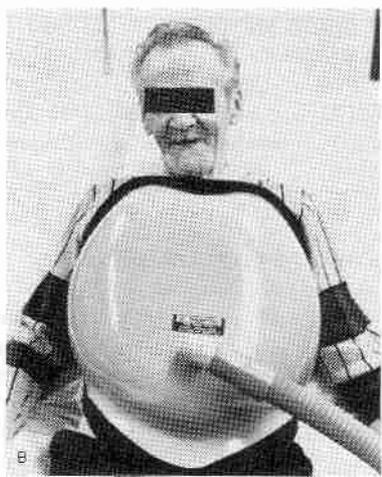


PHOTO 7

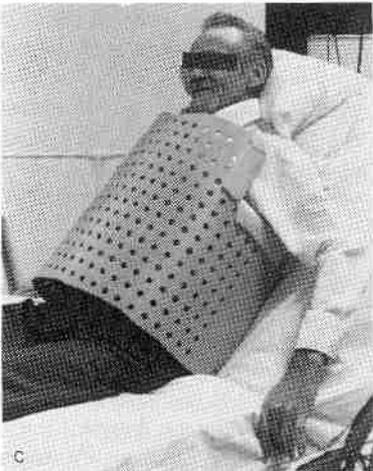


PHOTO 8

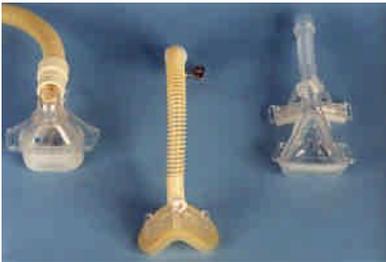


PHOTO 9

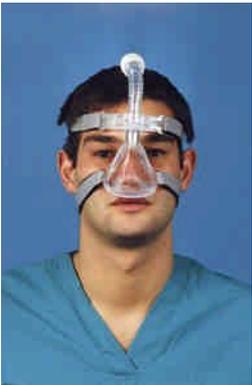


PHOTO 10

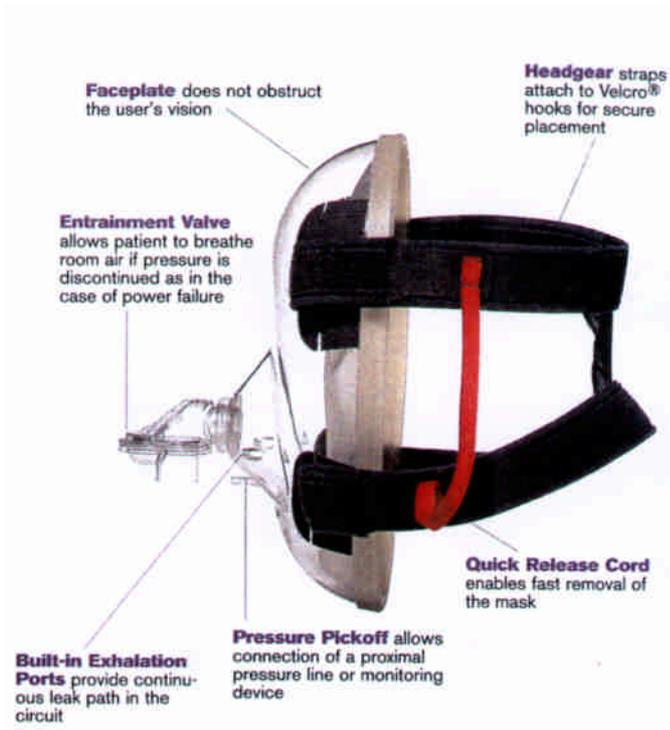
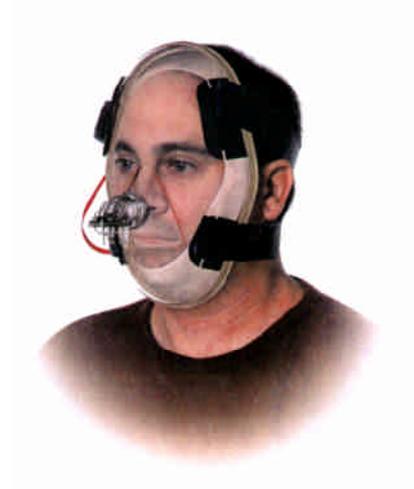


PHOTO 11



## Bibliographie :

1. Janssens J-P. Long term non-invasive ventilation in patients with neuromuscular diseases. Chapitre Thèse PD 2001;Faculté de Médecine de Genève.
2. Association Suisse Romande Contre les Myopathies. Maladies neuromusculaires des enfants et des adultes jeunes. Dossier informatif sur les myopathies 1996:4-20.
3. Fitting JW, P. Leuenberger. Procainamide for dyspnea in myotonic dystrophy. *Am Rev Respir Dis* 1989;140(5):1442-5.
4. Eli Shahaar, Raymond C. Tervo, E. Gordon Murphy. Heterogeneity of Nemaline Myopathy; A Follow-Up Study of 13 Cases. *Pediatric Neurosci* 1988(14):236-240.
5. B. Adelaida Martinez, B.D. Lake. Childhood Nemaline Myopathy: A Review Of Clinical Presentation In Relation To Prognosis. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1987(29):815-820.
6. Hatsue Ishibashi-Ueda, Masami Imakita, Chikao Yutani, Saori Takahashi, Kenji Yazawa, Tetsuro Kamiya, et al. Congenital Nemaline Myopathy With Dilated Cardiomyopathy: An Autopsy Study. *Human Pathology* 1990;21(1).
7. Selva-O'Callaghan A, Sanchez-Sitjes L, Munoz-Gall X, Mijares-Boeckh-Behrens T, Solans-Laque R, Angel Bosch-Gil J, et al. Respiratory failure due to muscle weakness in inflammatory myopathies: maintenance therapy with home mechanical ventilation. *Rheumatology (Oxford)* 2000 Aug;39:914-6.
8. J.-M. Annoni, J.-CL. Chevrolet, Kesselring J. Respiratory Problems in Chronic Neurological Disorders. *Critical Reviews in Physical and Rehabilitation Medicine* 1993;5(2):155-192.
9. Hatakeyama S, Suzuki J, Murakami T, Nagaoka T, Suzuki M, Sakamoto K, et al. Respiratory failure due to diaphragmatic dysfunction in Charcot-Marie-Tooth disease: a case report. 2000 Aug;38(8):637-41.

10. Takamura M, Nakamura T, Sugie K, Suzumura A, Takayanagi T. A patient of Charcot-Marie-tooth disease with rigid spine and respiratory failure. *Rinsho Shinkeigaku* 2000;40(5):433-8.
11. Truffert A, Lalive PH, Janssens JP, Sinnreich M, MR. Magistris. Endplate dysfunction causing respiratory failure in a patient with prior paralytic poliomyelitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(3):370-2.
12. Giostra, E., Magistris, M. R., Pizzolato, G., Cox, J., Chevrolet, J. C.; Neuromuscular disorder in intensive care unit patients treated with pancuronium bromide. Occurrence in a cluster group of seven patients and two sporadic cases, with electrophysiologic and histologic examination. *Chest*, 1994. 106(1): p. 210-20.
13. Leonard. D. Hudson; Catherine M. Lee, Neuromuscular Sequelae of Critical Illness. *The New England Journal of Medicine*, 2003. 348: p. 745-747.
14. Gibson GJ. Diaphragmatic paresis : pathophysiology, clinical features, and investigation. *Thorax* 1989;44:960-970.
15. J.-M. Luce, Bruce H. Culver. Respiratory Muscle Function in Health and Disease. *Chest* 1982;81:82-90.
16. E Gottesman, F. Denis McCool. Ultrasound Evaluation of the Paralyzed Diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1570-1574.
17. Dreher T, Janssens JP. Parésies et paralysies diaphragmatiques: approche diagnostique. *Médecine et Hygiène* 2003;61:2205-11.
18. D Stefanutti, M.-R Benoist, P Scheinmann, M Chaussain, Fitting J-W. Usefulness of Sniff Nasal Pressure in Patients with Neuromuscular or skeletal Disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1507-1511.
19. Fitting JW, Paillex R, Hirt L, Aebischer P, Schlupe M. Sniff nasal pressure: a sensitive respiratory test to assess progression of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1999 Dec;46(6):887-93.

20. Koulouris N, Mulvey DA, Laroche CM, Sawicka EH, Green M, Moxham J. The measurement of inspiratory muscle strength by sniff esophageal, nasopharyngeal, and mouth pressures. *Am Rev Respir Dis* 1989;139(3):641-6.
21. Black LF, Hyatt RE. Maximal Respiratory Pressure: Normal Values and Relationship to Age and Sex. *Am Rev Respir Dis* 1969;99:696-702.
22. Uldry C, JW. Fitting. Maximal values of sniff nasal inspiratory pressure in healthy subjects. *Thorax* 1995;50(4):371-5.
23. Harik-Khan RI, Wise RA, JL. Fozard. Determinants of Maximal Inspiratory Pressure. The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(5 Pt 1):1459-64.
24. Enright PL, Kronmal RA, Manolio TA, Schenker MB, Hyatt RE. Respiratory muscle strength in the elderly. Correlates and reference values. Cardiovascular Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(2 Pt 1):430-8.
25. Enright PL, Adams AB, Boyle PJ, DL Sherrill. Spirometry and maximal respiratory pressure references of healthy Minnesota 65 to 85-year-old women and men. *Chest* 1995;108:663-669.
26. Polkey M, Green M, J. Moxham. Measurement of respiratory muscle strength. *Thorax* 1995;50:1131-35.
27. F Heritier, F Rahm, P Pasche, Fitting JW. Sniff nasal inspiratory pressure. A noninvasive assessment of inspiratory muscle strength. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;6:1678-1683.
28. J.W. Fitting, F. Héritier, Uldry C. Evaluation de la force musculaire inspiratoire par la pression nasale lors du sniff. *Rev. Mal. Resp* 1996;13:479-484.
29. D Stefanutti, Fitting J-W. Sniff nasal inspiratory pressure. Reference value in Caucasian children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(107-111).
30. Chaudry M. Sniff nasal inspiratory pressure as a marker of respiratory function in motor neuron disease. *eur Respir* 2000;15:539-542.

31. Hart, N., Polkey, M. I., Sharshar, T., Falaize, L., Fauroux, B., Raphael, J. C., Lofaso, F., Limitations of sniff nasal pressure in patients with severe neuromuscular weakness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003. 74(12): p. 1685-7.
32. Stefanutti, D., Benoist, M. R., Scheinmann, P.,Chaussain, M., Fitting, J. W., Usefulness of sniff nasal pressure in patients with neuromuscular or skeletal disorders. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. 162(4 Pt 1): p. 1507-11.
33. J.-W. Fitting, A. Grassino. Diagnosis of Diaphragmatic Dysfunction. *Clinics in Chest Medicine* 1987;8(1):91-103.
34. S. S.Moorthy, Omkar N. Markand, Youssuf Mahomed, Brown JW. Electrophysiologic Evaluation of Phrenic Nerves in Severe Respiratory Insufficiency Requiring Mechanical Ventilation. *Chest* 1985;88:211-214.
35. Roy G.K., McCauley, Kamal B, Labib. Diaphragmatic Paralysis Evaluated by Phrenic Nerve Stimulation During Fluoroscopy or Real-Time Ultrasound. *Radiologie* 1984;153:33-36.
36. T. Similowski, S. Mehiri, A. Duguet, V. Attali, C. Straus, Derenne J-P. Comparison of magnetic and electrical phrenic nerve stimulation in assessment of phrenic nerve conduction time. *J Appl Physiol*, 1997:1190-1199
37. T. Similowski, B Fleury, S Launois, HP Cathala, P Bouche, Derenne J-P. Cervical magnetic stimulation. A new method of bilateral phrenic nerve stimulation for use in clinical practice. *Rev. Mal. Resp* 1988;5:609-14.
38. T. Similowski, B Fleury, S Launois, HP Cathala, P Bouche, Derenne J-P. Cervical magnetic stimulation: a new painless method for bilateral phrenic nerve stimulation in conscious humans. *J Appl Physiol* 1989;67:1311-8.
39. Y.M. Luo, L.C. Johnson, M.I. Polkey, M.L. Harris, R.A. Lyall, M. Green, et al. Diaphragm electromyogram measured with unilateral magnetic stimulation. *eur Respir* 1999;13:385-390.
40. Y.M. Luo, M.L. Harris, R.A. Lyall, A. Watson, M.I. Polkey, Moxham J. Assessment of diaphragm paralysis with oesophageal electromyography and unilateral magnetic phrenic nerve stimulation. *Eur Respir J* 2000;15:596-599.

41. Polkey MI, Dugest A, Luo Y, Hughes PD, Hart N., Mamnegard C.-H, et al. anterior magnetic phrenic nerve stimulation : laboratory and clinical evaluation. *Intensive Care Med* 2000;26:1065-1075.
42. JO Maillard, L Burdet, G van Melle, Fitting JW. Reproducibility of twitch mouth pressure, sniff nasal inspiratory pressure, and maximal inspiratory pressure. *Eur Respir J* 1998;11:901-905.
43. PD Hughes, MI Polkey, D Kyroussis, CH Hamnegard, J Moxham, Green M. Measurment of sniff nasal and diaphragm twitch mouth pressure in patients. *Thorax* 1998;53:96-100.
44. Cervellati, S., Bettini, N., Moscato, M., Gusella, A., Dema, E., Maresi, R., Surgical treatment of spinal deformities in Duchenne muscular dystrophy: a long term follow-up study. *Eur Spine J*, 2004. 13(5): p. 441-8.
45. Granata, C., Merlini, L., Cervellati, S., Ballestrazzi, A., Giannini, S., Corbascio, M., Lari, S., Long-term results of spine surgery in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*, 1996. 6(1): p. 61-8.
46. Galasko, C.S., C. Delaney, and P. Morris, Spinal stabilisation in Duchenne muscular dystrophy. *J Bone Joint Surg Br*, 1992. 74(2): p. 210-4.
47. Robert D, Willig TN, Paulus J, al. e. Long-term nasal ventilation in neuromuscular disorders: report of a consensus conference. *eur Respir* 1993;6:599-606
48. Goldberg A, N Hill. Clinical indications for non-invasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD and nocturnal hypoventilation - a consensus report. *Chest* 1999;116:521-534.
49. Raphael JC, Chevret S, Chastang C, Bouvet F., Randomised trial of preventive nasal ventilation in Duchenne muscular dystrophy. French Multicentre Cooperative Group on Home Mechanical Ventilation Assistance in Duchenne de Boulogne Muscular Dystrophy. *Lancet*, 1994. 343: p. 1600-4.
50. Kohler A. Ventilation assistée dans les maladies neuromusculaires chroniques. *Rev Med Suisse Rom* 1997;117:479-484.

51. Raphaël JC. Prise en charge respiratoire à domicile des maladies neuromusculaires. *Rev Mal Respir* 2001;18(1572-1573).
52. Raphaël JC. Home mechanical ventilation in Duchenne's muscular dystrophy: in search of a therapeutic strategy. *Eur Respir J* 1993;3:270-74.
53. Bach JR. Mechanical Insufflation-Exsufflation: Comparison of Peak Expiratory Flows With Manually Assisted and Unassisted Coughing Techniques. *Chest* 1993;104:1553-1562.
54. JP Janssens; JW Fitting, J Gonzales, JC Raphaël, B de Muralt. Ventilation mécanique à domicile (VAD) lors de maladies neuro-musculaires (MNM): résultats préliminaires d'une étude multicentrique franco-suisse. abstract société suisse de pneumologie 2002.
55. Bruijn, L.I., T.M. Miller, and D.W. Cleveland, Unraveling the mechanisms involved in motor neuron degeneration in ALS. *Annu Rev Neurosci*, 2004. 27: p. 723-49.
56. Iwasaki Y, Ikeda K, M. Kinoshita. Molecular and cellular mechanism of glutamate receptors in relation to amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Drug Target CNS Neurol Disord* 2002;1(5):511-8.
57. Jackson M, Llado J, JD. Rothstein. Therapeutic developments in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2002 Oct;11(10):1343-64.
58. Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, DH. Moore. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev* 2002.
59. Traynor BJ, Alexander M, Corr B, Frost E, O. Hardiman. An outcome study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis A population-based study in Ireland, 1996-2000. *J Neurol* 2003;250(4):473-9.
60. Compendium suisse des médicaments 2002. 2003.
61. Drachman DB, Frank K, Dykes-Hoberg M, Teismann P, Almer G, Przedborski S, Rothstein JD., Cyclooxygenase 2 inhibition protects motor neurons and prolongs survival in a transgenic mouse model of ALS. *Ann Neurol*, 2002 Dec. 52(6): p. 771-8.

62. Almer G, Guegan C, Teismann P, Naini A, Rosoklija G, Hays AP, et al. Increased expression of the pro-inflammatory enzyme cyclooxygenase-2 in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2001 Feb;49(2):176-85.
63. Pompl PN, Ho L, Bianchi M, McManus T, Qin W, GM. Pasinetti. A therapeutic role for cyclooxygenase-2 inhibitors in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *FASEB J* 2003 Apr;17(6):725-7.
64. Drachman DB, JD. Rothstein. Inhibition of cyclooxygenase-2 protects motor neurons in an organotypic model of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2000 Nov;48(5):792-5..
65. Jan Groeneveld G VJ, Van der Tweel I, Kalmijn S, Beijer C, De Visser M, Wokke JH, et al. A randomized sequential trial of creatine in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2003;53(4):437-45..
66. Drory VE, D. Gross. No effect of creatine on respiratory distress in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2002 Mar;3(1):43-6.
67. M.I. Polkey, R.A. Lyall, A. C. Davidson, P. N. Leigh, Moxham J. Ethical and clinical issues in the use of home non-invasive mechanical ventilation for the palliation of breathlessness in motor nuerone disease. *Thorax* 1999;54:367-371.
68. Hardiman O. Symptomatic treatment of respiratory and nutritional failure in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol.* 2000;247(4):245-51.
69. Bach JR. Amyotrophic lateral sclerosis: prolongation of life by noninvasive respiratory aids. *Chest* 2002;122:92-8.
70. Lechtzin N, Rothstein J, Clawson L, Diette GB, CM. Wiener. Amyotrophic lateral sclerosis: evaluation and treatment of respiratory impairment. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2002;3(1):5-13.
71. Lyall RA, Donaldson N, Fleming T, Wood C, I Newsom-Davos, Polkey MI, et al. a prospective study of quality of life in ALS patients treated with noninvasive ventilation. *Neurology* 2001;57:153-6.

72. Aboussouan LS, Khan SU, Banerjee M, Arroliga AC, H. Mitsumoto. Objective measures of the efficacy of noninvasive positive-pressure ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2001;24(3):403-9.
73. Aboussouan LS, Khan SU, Meeker DP, Stelmach K, H. Mitsumoto. Effect of noninvasive positive-pressure ventilation on survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Intern Med.* 1997;127(6):450-3.
74. Lyall RA, Donaldson N, Polkey MI, Leigh PN, J. Moxham. Respiratory muscle strength and ventilatory failure in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2001 Oct;124:2000-13.
75. Velasco R, Salachas F, Munerati E, Le Forestier N, Pradat PF, Lacomblez L, et al. Nocturnal oxymetry in patients with amyotrophic lateral sclerosis: role in predicting survival. *Rev Neurol (Paris)* 2002;158(5 Pt 1):575-8.
76. Pinto A, De Carvalho M, Evangelista T, Lopes A, L. Sales-Luis. Nocturnal pulse oximetry: a new approach to establish the appropriate time for non-invasive ventilation in ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2003 Mar;4(1):31-5
77. Goldblatt D, J. Greenlaw. Starting and stopping the ventilator for patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Clin.* 1989;7(4):789-806
78. Borasio GD, Gelinas D.F., N. Yanagisawa. Mechanical ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: a cross-cultural perspective. *J Neurol* 1998;245(2):7-12
79. Moss AH, Oppenheimer EA, Casey P, Cazzolli PA, Roos RP, Stocking CB, et al. Patients with amyotrophic lateral sclerosis receiving long-term mechanical ventilation. Advance care planning and outcomes. *Chest* 1996;110(1):249-55
80. Borasio GD, R. Voltz. Discontinuation of mechanical ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 1998;245(11):717-22.
81. W. Kahle, H. Leonhardt, Platzer. W. Anatomie, appareil locomoteur.
82. W. Kahle, H. Leonhardt, Platzer. W., Anatomie, appareil nerveux.
83. J-Ph Derenne, PT Macklem, Roussos C. The Respiratory Muscles :Mechanics, Control, and Pathophysiology. *Am rev Respir Dis* 1978;118:581-601.

84. M.I. Polkey, M. Green, Moxham J. Measurement of respiratory muscle strength. *Thorax* 1995;50:1131-1135.
85. C. Lisboa, P. Paré, J Pertuzé, G Contreras, R Moreno, S Guillemi, et al. Inspiratory Muscle Function In Unilateral Diaphragmatic Paralysis. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:488-492.
86. Graham DR, Kaplan D, Evans CC, Hind CR, Donnelly RJ. Diaphragmatic plication for unilateral diaphragmatic paralysis : a 10-year experience. *Ann Thoracic Surg* 1990;49(2):248-251.
87. M. de Perrot, A. Schweizer, A. Spiliopoulos, Licker M. Early improvement of respiratory function after surgical plication for unilateral diaphragmatic paralysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1998;13:206-208.
88. Stolk; J, Versteegh M. Long-term Effect of Bilateral Plication of the Diaphragm. *Chest* 2000;117(3):786-789.
89. Th. Similowski, Ch Straus, V Attali, A Duguet, B Jourdain, Derenne J-P. Assessment of the Motor Pathway to the Diaphragm Using Cortical and Cervical Magnetic Stimulation in the Decision-making Process of Phrenic Pacing. *Chest* 1996;110(6):1551-1557.
90. F. Yasuma, Sakai.M.et al., Effects of noninvasive ventilation on survival in patients with Duchenne's muscular dystrophy. *Chest*, 1996: p. 109(2).
91. CH. Mohr, *Chest*, 1990. 97: p. 91-96.
92. Leger P, et al., Nasal intermittent positive pressure ventilation. Long-term follow-up in patients with severe chronic respiratory insufficiency. *Chest*, 1994. 105: p. 100-5.
93. Simonds AK and E. MW., Outcome of domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in restrictive and obstructive disorders. *Thorax*, 1995. 50: p. 604-9.
94. Donner C.F., Howard P., and R. D., Patient selection and techniques for home mechanical ventilation. *Monaldi Arch. Chest. Dis.*, 1993. 48: p. 40-47.
95. Gibson, B., Long-term ventilation for patients with Duchenne Muscular Dystrophy. Physicians' beliefs and practices. *Chest*, 2001. 119: p. 940-6.