

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

Année 2018

2018 TOU3 1613

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Raphaëlle OHAYON

Le 8 octobre 2018

**EVALUATION DES CONDITIONS D'INITIATION DE LA VENTILATION
NON INVASIVE CHEZ LES PATIENTS SUIVIS POUR UNE SCLEROSE
LATERALE AMYOTROPHIQUE**

Etude descriptive au sein du CHU de Toulouse

Directrice de thèse : Dr Marion DUPUIS

JURY

Monsieur le Professeur DIDIER Alain	Président
Monsieur le Professeur MAZIERES Julien	Assesseur
Monsieur le Professeur GONZALEZ-BERMEJO Jésus	Assesseur
Madame le Docteur DUPUIS Marion	Assesseur
Madame le Docteur PONTIER-MARCHANDISE Sandrine	Suppléant
Monsieur le Docteur CINTAS Pascal	Membre invité



TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2017

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques	Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
		Professeur Honoraire	M. CLANET Michel

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur MURAT	Professeur SIMON Jacques
Professeur MANELFE Claude	Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur LOUVET P.	Professeur ARBUS Louis
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CARATERO Claude	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur ADER Jean-Louis	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur LAZORTHES Yves	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LARENG Louis	Professeur CHAP Hugues
Professeur JOFFRE Francis	Professeur LAURENT Guy
Professeur BONEU Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique	Nutrition
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAVALD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal	Urologie
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie

P.U. Médecine générale

M. OUSTRIC Stéphane Médecine Générale

P.U. - P.H.

2ème classe

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
M. CALVAS Patrick	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre Médecine Générale

P.A Médecine générale

POUTRAIN Jean-Christophe Médecine Générale

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologique
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H.

2ème classe

M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
---------------------------	-------------------

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
Mme ESCOURROU Brigitte

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOULAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge
Dr BIREBENT Jordan
Dr LATROUS Leila

REMERCIEMENTS

Au Président du jury,

Monsieur le Professeur Alain DIDIER,

Je vous remercie pour le très grand honneur que vous me faites en acceptant de présider le jury de ma thèse. Vos enseignements m'ont beaucoup appris, et votre écoute m'a été précieuse tout au long de mon internat. J'espère être digne de la confiance et de la bienveillance que vous m'avez témoignées. Merci pour votre encadrement et votre disponibilité, soyez assuré de toute la reconnaissance et du profond respect que j'ai à votre égard.

Aux membres du jury,

A ma directrice de thèse, Madame le Docteur Marion DUPUIS,

Je te remercie de m'avoir proposé ce sujet de thèse, qui s'est révélé passionnant et captivant, à la fois par son aspect médical et mais aussi par ses perspectives de développement. Merci de m'avoir fait confiance pour la réalisation de ce travail qui m'a permis d'enrichir ma pratique au-delà des compétences médicales. Je te remercie de m'avoir encadrée pendant ces quatre années d'internat, de tes conseils précieux et de ton soutien permanent et encourageant. Merci pour tout. Sois assurée de l'immense respect que j'ai pour toi et de ma reconnaissance.

Monsieur le Professeur Julien MAZIERES,

Je vous remercie de me faire l'honneur de siéger dans mon jury de thèse. L'apprentissage de l'exercice de la médecine à vos côtés a été un plaisir et une source d'épanouissement professionnel. Vos qualités humaines, votre bienveillance et votre disponibilité ont été pour moi très précieuses et sont un exemple à suivre pour tous vos élèves.

Monsieur le Professeur Jésus GONZALEZ-BERMEJO,

C'est un grand honneur de vous voir siéger dans mon jury et d'avoir accepté de venir à Toulouse pour juger mon travail. Votre implication médicale et universitaire est une source d'inspiration au quotidien, vous m'apprenez beaucoup dans la pratique de mon futur métier. J'espère être digne de la confiance que vous m'accordez.

Madame le Docteur Sandrine PONTIER-MARCHANDISE

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Ton expertise et la justesse de ta pratique sont un exemple pour moi. Merci de tes conseils avisés qui m'ont aidée à avancer tout au long de mon apprentissage.

Monsieur le Docteur Pascal CINTAS

Je te remercie d'avoir accepté de siéger à mon jury. C'est avec beaucoup d'humilité et un profond respect que je te présente ce travail sur la sclérose latérale amyotrophique. Tu as su me communiquer ta passion pour la neurologie et ton engagement auprès des malades. J'espère pouvoir participer à de nouvelles discussions au sein de l'équipe multidisciplinaire. Merci pour ton enseignement et ta disponibilité.

REMERCIEMENTS

A mes chers parents,

Vous êtes les piliers de toutes ces années d'études supérieures. Votre écoute et votre soutien ne m'ont jamais fait défaut. Vous m'avez encouragée et aidée durant ces années et ces derniers mois avec persévérance et amour. Je vous remercie pour tout cela et pour m'avoir permis de trouver ma voie.

A ma sœur Jessica,

Merci pour la confiance que tu m'accordes en permanence, cela représente énormément pour moi de savoir que tu m'écoutes dans les conseils que j'ai pu te donner. Merci d'avoir été là sur ces derniers mois, tes encouragements me vont droit au cœur.

A mon frère Nathan,

Même à 10722 km (environ), tu as toujours été présent pour me soutenir (merci la 4G !). Maintenant jeune marié, j'attends avec impatience ton retour en Europe et de devenir tata.

A ma mamie Lucette et mon papy Jean,

Vous avez toujours cru en moi. Votre bonté et votre gentillesse m'ont montré l'exemple à suivre, un modèle de vertu que je m'efforcerai de propager autour de moi.

A mon papy Sam,

Je sais que je te rendrais fier aujourd'hui, j'aurais aimé que tu sois là.

A ma mamie Fanny,

Cela a toujours représenté énormément de te savoir si fière moi.

A tout le reste de ma famille, proche ou éloignée,

Je vous remercie de vos encouragements constants depuis le début de mes études. J'espère être à la hauteur de la confiance que vous avez en moi. Merci pour tout cet amour, merci pour les conseils avisés, l'écoute, les fou-rires, et tous les moments passés ensemble. Rien n'est plus précieux que de vous avoir dans ma vie.

A tous mes aînés,

Merci à tous les médecins qui m'ont prodigué leurs conseils, enseigné la pratique de la médecine, et transmis leur éthique. Merci pour votre soutien, votre patience et votre disponibilité. Soyez assurés de mon respect et de la sincérité de ces remerciements.

Merci à toute l'équipe du CHU toulousain et parisien, mes maîtres, mes camarades co-internes, infirmières et infirmiers, les kinés et les aides-soignants, pour votre bonne humeur, ces années d'internat ont été illuminées grâce à vous. Merci d'avoir été là tout simplement, restez comme vous êtes, à vous encourager et à vous soutenir, le terme « équipe » prend tout son sens à vos côtés. Merci aux équipes de pneumologie de Larrey, la 2B, la 3A, la 2A, les soins intensifs et les EFR et à l'endoscopie. Merci également aux équipes de la consultation de tabacologie et à la pneumologie pédiatrique de Purpan. Merci aux équipes de pneumologie de Montauban et d'Albi que je n'oublierai pas non plus. Et merci à l'équipe du SSR de la Pitié-Salpêtrière pour ces derniers mois passés à vos côtés.

Un immense merci à tous ceux qui m'ont aidée dans la réalisation de ce travail de thèse, Nathalie, Véronique et « *el statisticien* ».

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER
FACULTÉ DE MÉDECINE TOULOUSE-PURPAN

Serment d'Hippocrate

*Sur ma conscience, en présence de mes maîtres et de mes condisciples,
je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale,
de l'honneur et de la probité.*

*Je pratiquerai scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades,
mes confrères et la société.*

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	13
LISTE DES TABLEAUX	14
LISTE DES FIGURES.....	15
1. INTRODUCTION	16
1.1. PRESENTATION DE LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE	16
1.1.1. Définition et épidémiologie	16
1.1.2. Etiologie de la maladie.....	16
1.1.3. Formes cliniques	17
1.1.4. Facteurs pronostiques dans la SLA	19
1.1.5. Critères diagnostiques de la SLA.....	20
1.2. ATTEINTE RESPIRATOIRE DANS LA SLA.....	20
1.2.1. Dysfonction diaphragmatique	21
1.2.2. Altération du mécanisme de la toux.....	23
1.2.3. Mortalité et morbidité liées à l'atteinte respiratoire	24
1.3. PRISE EN CHARGE DE L'ATTEINTE RESPIRATOIRE.....	25
1.3.1. La ventilation non invasive	25
1.3.2. Kinésithérapie respiratoire	27
1.3.3. Trachéotomie.....	28
1.4. OUTILS DIAGNOSTIQUES DE L'ATTEINTE RESPIRATOIRE ET LEURS LIMITES	28
1.4.1. Symptômes associés à l'atteinte respiratoire.....	28
1.4.2. Explorations fonctionnelles respiratoires.....	29
1.4.3. Gazométrie artérielle diurne	32
1.4.4. Oxymétrie nocturne.....	32
1.5. RECOMMANDATIONS DE MISE EN PLACE DE LA VNI SELON LA CONFERENCE DE CONSENSUS (HAS 2006).....	33
2. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	34
3. MATERIELS ET METHODES.....	35
3.1. DESCRIPTION DE L'ETUDE.....	35
3.2. POPULATION ETUDIEE	35
3.3. DONNEES RECUEILLIES	35
3.3.1. Au diagnostic de la maladie	35
3.3.2. Au moment de l'appareillage par VNI	36
3.3.3. Comparaison des groupes en fonction de leur délai d'appareillage	36
3.4. ANALYSES STATISTIQUES.....	37
4. RESULTATS	38

4.1. RESULTATS DE LA PREMIERE PARTIE : DESCRIPTION DES PATIENTS APPAREILLES PAR VNI SUIVIS AU SEIN DE L'HDJ DE VENTILATION	38
4.1.1. Description des patients au diagnostic de la pathologie.....	38
4.1.2. Conditions de l'initiation de la ventilation non invasive.....	40
4.2. RESULTATS DE LA DEUXIEME PARTIE : COMPARAISON DES PATIENTS APPAREILLES MOINS D'UN AN APRES LE DIAGNOSTIC ET PLUS D'UN AN	47
4.2.1. Comparaison des données épidémiologiques.....	47
4.2.2. Comparaison des données respiratoires au diagnostic.....	48
4.2.3. Comparaison des données respiratoires à l'appareillage.....	51
4.2.4. Facteurs de risque d'un appareillage précoce.....	52
4.2.5. Etudes des survies en fonction du délai d'appareillage par ventilation non invasive.....	53
5. DISCUSSION	55
6. CONCLUSION	62
BIBLIOGRAPHIE	63
ANNEXES	71

LISTE DES ABREVIATIONS

- ALSFRS-r : Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-revised
- EFR : Explorations fonctionnelles respiratoires
- HCO₃⁻ : Concentration artérielle en ions bicarbonates
- IAH : Index d'apnées/hypopnées
- MNP : Motoneurone périphérique
- NMC : Neurone moteur central
- PaO₂ : Pression artérielle partielle en oxygène
- PaCO₂ : Pression artérielle partielle en dioxyde de carbone
- P_{I_{max}} : Pression inspiratoire maximale à la bouche
- PPC : Pression positive continue
- P_{Snip} : Pression nasale inspiratoire au SNIFF-test
- SLA : Sclérose latérale amyotrophique
- SpO₂ : Saturation pulsée en oxygène
- T90 : Temps d'enregistrement inférieur à 90% de saturation pulsée en oxygène
- VNI : Ventilation non invasive

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Symptômes respiratoires liés à une faiblesse des muscles respiratoires.....	29
Tableau 2. Données démographiques au diagnostic de la pathologie	38
Tableau 3. Données de l'examen respiratoire au diagnostic et des premiers examens complémentaires réalisés moins de 6 mois après le diagnostic.	39
Tableau 4. Evaluations cliniques neurologique et respiratoire à la mise en route de la VNI.	41
Tableau 5. Examens paracliniques réalisés avant la mise en route de la VNI.....	43
Tableau 6. Paramètres initiaux de la ventilation non invasive réalisée en mode barométrique pour l'ensemble des VNI instaurées.	46
Tableau 7. Comparaison des données neurologiques au diagnostic dans le groupe appareillé précocement, c'est-à-dire moins d'un an après le diagnostic (n=30) et dans le groupe appareillé tardivement, plus d'un an après le diagnostic (n=36).....	48
Tableau 8. Comparaison des données respiratoires au diagnostic dans le groupe appareillé précocement c'est-à-dire moins d'un an après le diagnostic (n=30) et dans le groupe appareillé tardivement, plus d'un an après le diagnostic (n=36).....	49
Tableau 9. Examens complémentaires réalisés à l'appareillage par VNI en fonction du délai d'appareillage précoce (n=30) ou tardif (n=36).	51
Tableau 10. Facteurs de risque d'un appareillage précoce par VNI moins de 1 an après le diagnostic.	52
Tableau 11. Médiane de survie, 1er et 3ème interquartile, en fonction du délai d'appareillage depuis le diagnostic.....	53

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Organisation générale de la voie pyramidale. Issu de Anatomie-humaine.com Outrequin G. et Boutillier B	17
Figure 2. Trajet du nerf phrénique. Issu de l'Exploration du diaphragme en réanimation. Réanimation. 2003, Similowski T. (43).....	21
Figure 3. Actions de la contraction du muscle diaphragmatique sur la cage thoracique. Issu de l'Exploration du diaphragme en réanimation. Réanimation. 2003, Similowski T. (43).....	22
Figure 4. Lieux de mise en route de la VNI.....	40
Figure 5. Distribution des valeurs de la SpO ₂ moyenne nocturne (n= 52) et du temps d'enregistrement inférieur à 90% (n=42) sur l'oxymétrie nocturne réalisée avant l'appareillage.....	44
Figure 6. Nombre de réalisations d'EFR avant appareillage et difficultés de réalisation.....	44
Figure 7. Evolution des réalisations des explorations fonctionnelles respiratoires, avant 2016, et après le début du suivi respiratoire en Hôpital de jour de ventilation à partir de juillet 2016.	45
Figure 8. Corrélation entre la CV assise et PSnip ($r=0,614$; $r^2=0,379$; $p=0,0003$) (à droite) et la P _{lmax} ($r=0,541$; $r^2=0,292$; $p=0,005$) (à gauche) sur les EFR réalisées à l'appareillage.....	46
Figure 9. Critères principaux d'appareillage.....	47
Figure 10. Symptômes présents au diagnostic dans les groupes appareillage précoce (n=30) et appareillage tardif (n=36).....	50
Figure 11. Distribution des valeurs de la PaCO ₂ et des HCO ₃ sur la première gazométrie dans le groupe appareillage précoce (n=23) et le groupe appareillage tardif (n=29).	50
Figure 12. Courbes de survie entre le diagnostic de la maladie et le décès dans le groupe appareillage précoce (n=30) et appareillage tardif (n=36). Comparaison des survies par test de Log-Rank.	53
Figure 13. Courbes de survie entre l'appareillage par VNI et le décès dans les groupes appareillage précoce (n=30) et appareillage tardif (n=36). Comparaison des survies par test de Log-rank.....	54

1. INTRODUCTION

1.1. PRESENTATION DE LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE

1.1.1. Définition et épidémiologie

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une affection neurodégénérative décrite par J. M. Charcot en 1869. Cette pathologie touche exclusivement les neurones moteurs, centraux et périphériques, entraînant un déficit musculaire progressif et diffus (1). C'est la plus fréquente des maladies du motoneurone. Sa prévalence est de 5 à 8 cas pour 100 000 habitants et son incidence d'environ 2,6 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an (2,3). L'incidence augmente avec l'âge puis diminue après 80 ans. L'âge moyen du début des symptômes est de 63 ans [\pm 12,7 ans] (4). Le *sex ratio* [H/F] est de 1,3 (4).

Le pronostic de la maladie est sombre avec une médiane de survie de 34 mois après le début des symptômes et 19,8 mois après le diagnostic (4). On estime que 20% des patients sont en vie à 5 ans et 8% à 10 ans (5). Cette médiane de survie s'est améliorée ces dernières années grâce à l'essor de la ventilation non invasive (VNI). Le nombre de patients bénéficiant d'une VNI est passé de 16% en 2004 à 51% en 2008 (4), la Haute Autorité de Santé (HAS) ayant publié en 2006 des recommandations précises concernant les indications d'un support ventilatoire chez le sujet atteint de SLA (6).

1.1.2. Etiologie de la maladie

L'étiologie est familiale dans 10% des cas (3). Le rôle de certains gènes a été démontré dont le gène superoxyde dismutase de type 1 (SOD1) ; sa découverte a permis de donner naissance au premier modèle animal de la pathologie. Une vingtaine d'autres gènes ont été découverts depuis (7). Dans 90% des cas, la pathologie est sporadique. L'hypothèse d'un rôle environnemental sur un terrain génétique prédisposant semble alors la plus probable. Le tabac, le sport de haut niveau, les pesticides, les métaux lourds et la cyanotoxine BMAA, présente dans certaines algues, ont été suspectés comme favorisant l'atteinte des motoneurones. Mais, à ce jour, les données disponibles ne permettent pas de les impliquer formellement (8).

Un des mécanismes physiopathologiques possible entraînant l'atteinte des motoneurones serait une altération de l'homéostasie cellulaire par genèse d'une activité excitotoxique par le glutamate, neurotransmetteur présent de façon physiologique dans les synapses (9). Une accumulation excessive de celui-ci dans la synapse entraînerait une dépolarisation neuronale permanente avec une entrée excessive du calcium menant alors à la dégénérescence neuronale. Le traitement par Riluzole, qui est

inhibiteur de la libération du glutamate, a ainsi été développé sur la base de cette hypothèse. Il permet une amélioration d'environ 3 mois de la survie des patients (10).

D'autres hypothèses physiopathologiques impliquant la transcription génique sont actuellement étudiées pour permettre d'ouvrir la voie à de possibles thérapies géniques (9).

1.1.3. Formes cliniques

La dégénérescence touche exclusivement les neurones moteurs. Les voies sensitives, les nerfs oculomoteurs et le système nerveux végétatif sont épargnés. La voie motrice est constituée de deux neurones en série : le motoneurone central et le motoneurone périphérique, lequel est connecté au muscle par la jonction neuromusculaire (Figure 1). Ces 2 types de motoneurones peuvent être touchés dans la SLA entraînant une symptomatologie différente.

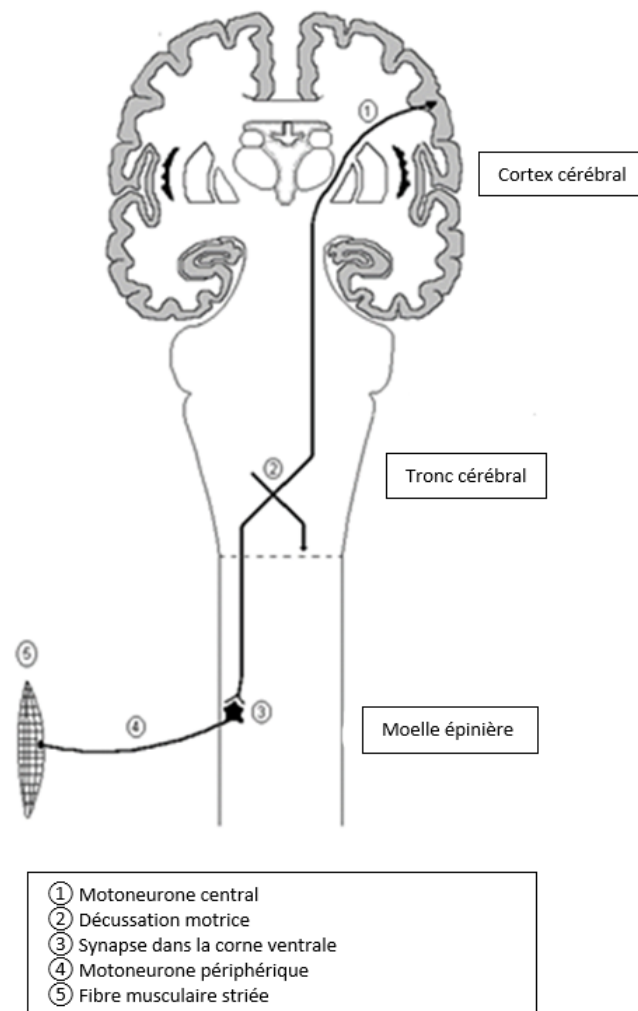


Figure 1. Organisation générale de la voie pyramidale. Issu de Anatomie-humaine.com Outrequin G. et Boutillier B

1.1.3.1. Atteinte du motoneurone central

Il s'agit de l'atteinte du premier motoneurone, dont les fibres forment le faisceau pyramidal unissant ainsi le cortex moteur aux motoneurones des nerfs crâniens, à l'étage bulbaire, et aux motoneurones de la corne antérieure à l'étage spinal. Son atteinte entraîne un syndrome pyramidal caractérisé par une hypertonie spastique, des réflexes ostéo-tendineux vifs et diffusés, un signe de Babinski, un signe de Hoffman et une abolition des réflexes cutanés abdominaux. Cette atteinte du motoneurone central peut également entraîner un syndrome pseudo-bulbaire caractérisé par des troubles de la phonation (voix nasonnée), des bâillements exagérés, une exagération du réflexe massétérin, un clonus de la mâchoire et des rires et pleurs spasmodiques.

1.1.3.2. Atteinte du motoneurone périphérique

L'atteinte du motoneurone périphérique entraîne un syndrome neurogène périphérique avec une amyotrophie, des fasciculations, des crampes et un déficit moteur flasque. A l'étage spinal, le syndrome neurogène peut ainsi toucher tous les muscles des 4 membres et la musculature axiale. Les fasciculations et l'amyotrophie précèdent souvent le déficit moteur. A l'étage bulbaire, on observera des fasciculations linguales et une amyotrophie, un voile du palais flasque et aréactif, une stase salivaire entraînant des troubles de la déglutition et une dysphonie.

1.1.3.3. Formes topographiques initiales

En fonction de l'atteinte neurologique initiale, on distingue différentes formes de SLA: la forme spinale, avec une atteinte motrice prédominante des membres, la forme bulbaire et la forme à début respiratoire.

La forme spinale débute par un déficit des membres ou de la musculature axiale, c'est le mode de révélation le plus fréquent, représentant 60 à 70% des cas (2-4). Le plus souvent le déficit initial est distal progressant selon un gradient disto-proximal (7,11).

La forme initiale bulbaire représente la deuxième forme la plus fréquente. Ce sont plus fréquemment des femmes et le pronostic est plus sombre (3,12,13). Les motoneurones périphériques touchés sont alors le nerf trijumeau (V), dans son rameau mandibulaire (Va), responsable d'une faiblesse de mastication, le nerf facial (VII) innervant les muscles des commissures labiales, le nerf glosso-pharyngien (IX) et vague (X) par son rameau laryngé inférieur, entraînant une paralysie du voile du palais, une dysphonie avec voix nasonnée, des troubles de la déglutition et une stase salivaire. L'atteinte du nerf hypoglosse (XII) est responsable d'un défaut de protraction labiale et d'une

amyotrophie de la langue. L'atteinte du nerf spinal (XI) entraîne des troubles phonatoires et une faiblesse de la musculature cervicale. On peut retrouver un syndrome pseudo-bulbaire associé à l'atteinte bulbaire témoignant de l'atteinte du motoneurone central.

Dans moins de 5% des cas la maladie se révèle par une insuffisance respiratoire par atteinte de l'innervation du muscle diaphragmatique et des muscles inspiratoires extra-diaphragmatiques. Elle a un pronostic très péjoratif avec une médiane de survie de 2 mois (5).

Il existe fréquemment une altération des fonctions cognitives mise en évidence par les tests neuropsychologiques (14,15), par l'imagerie structurale (atrophie du lobe temporal) (16,17) et par l'imagerie fonctionnelle (réduction du débit sanguin préfrontal). On estime qu'environ 30 à 50% des patients ont un syndrome dyséxécutif et 15% une démence fronto-temporale (18). Cette altération est habituellement reliée à une neurodégénérescence, mais pourrait être aussi favorisée par l'hypoxémie nocturne périodique en lien avec une dysfonction diaphragmatique (19–21).

1.1.4. Facteurs pronostiques dans la SLA

Des facteurs pronostiques dans la SLA ont été mis en évidence :

- Délai court entre l'apparition des premiers symptômes déficitaires et le diagnostic de la maladie (3,5,22–24)
- Age élevé au diagnostic (25,26)
- Forme à début bulbaire (5,27–29)
- Forme à début spinal avec atteinte simultanée des membres supérieurs et inférieurs (13,28,29)
- Forme à début respiratoire avec tableau d'insuffisance respiratoire aiguë (5,30)
- L'importance de la perte de poids au cours de la maladie et un indice de masse corporel inférieur à 18,5 kg/m² (13,31,32)

L'atteinte respiratoire au diagnostic, évaluée par la présence d'une dyspnée et la mesure de la capacité vitale (CV), est un facteur pronostique péjoratif de l'évolution de la pathologie (27,33). De même, une saturation pulsée en oxygène (SpO₂) inférieure à 93% de moyenne sur une oxymétrie nocturne est associée à un pronostic de 7 mois contre 13 mois lorsque la SpO₂ moyenne est supérieure à 93% (34).

Le score ALSFRS-r (*Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-revised*) est un score établi pour évaluer les incapacités spécifiques dans la SLA selon 4 composantes : la motricité globale, la motricité fine, les fonctions bulbaires et les fonctions respiratoires (35) (*Annexe 1*). Il sert d'outil de

suivi de la progression de la maladie. Un score élevé au diagnostic est associé à un meilleur pronostic (27).

1.1.5. Critères diagnostiques de la SLA

Le diagnostic de SLA est le plus souvent tardif, avec un délai entre l'apparition des premiers symptômes et la confirmation du diagnostic de 13,4 mois en moyenne (1). Le diagnostic de la pathologie repose sur l'association conjointe d'une atteinte du motoneurone périphérique et du motoneurone central, d'une diffusion progressive de cette atteinte et de l'absence d'élément en faveur d'une autre pathologie pouvant expliquer les signes observés (36). La fédération mondiale de neurologie a établi des critères diagnostiques cliniques et paracliniques, les critères d'El Escorial en 1990, révisés en 1998 sous le terme de critères d'Airlie House (37–39) (*Annexe 2*). Ces critères permettent de poser le diagnostic de SLA avec des degrés de certitude variable. Ils nécessitent la recherche d'une atteinte des motoneurons, au niveau central et périphérique, sur les 4 niveaux : cervical, dorsal, lombo-sacré et bulbaire. Ainsi, le diagnostic est *certain* lorsque 3 de ces régions sont touchées, il est *probable* lorsque 2 régions sont touchées et *possible* lorsqu'une seule région est touchée.

L'électroneuromyogramme (ENMG) est l'examen de référence pour rechercher cette atteinte. Il met en évidence une diminution des amplitudes des potentiels d'action moteurs associée à des vitesses de conduction normales ou légèrement ralenties, une activité de dénervation active au repos, des tracés neurogènes et l'absence de systématisation des anomalies. D'autres examens complémentaires seront réalisés pour éliminer les diagnostics différentiels : une IRM cérébrale et médullaire et une ponction lombaire. Une analyse génétique sera proposée dans les formes familiales (6).

1.2. ATTEINTE RESPIRATOIRE DANS LA SLA

L'atteinte respiratoire est constante dans la SLA. Elle est secondaire à l'atteinte de l'innervation des muscles respiratoires notamment du muscle diaphragmatique (40–42). Elle se caractérise par une hypoventilation alvéolaire et un déficit de la toux.

1.2.1. Dysfonction diaphragmatique

1.2.1.1. Description anatomique et fonctionnelle du diaphragme

Le diaphragme est le principal muscle inspiratoire. Son innervation est assurée par le nerf phrénique. Les motoneurones périphériques, formant les nerfs phréniques, naissent au niveau de la corne ventrale de la moelle cervicale au niveau des racines C3 à C5 puis descendent de part et d'autre du médiastin pour finir en une terminaison rayonnée sur chacune des coupes diaphragmatiques.

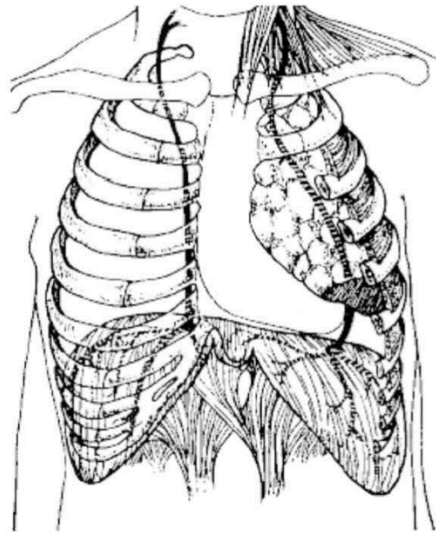


Figure 2. Trajet du nerf phrénique. Issu de *l'Exploration du diaphragme en réanimation. Réanimation. 2003, Similowski T. (43)*

La contraction du diaphragme entraîne le raccourcissement des fibres musculaires à orientation verticale (zone d'apposition) (*Figure 3 (a)*) et fait descendre le dôme diaphragmatique, à la manière d'un « piston », vers la cavité abdominale (*b*). Cela génère une pression abdominale positive qui repousse le rempart costal inférieur vers l'extérieur (*c*) provoquant la rotation des côtes autour de l'articulation costo-vertébrale et un élargissement du diamètre transversal inférieur. La contraction diaphragmatique exerce également une traction directe sur les côtes permettant une augmentation du diamètre vertical de la cavité thoracique (*43*).

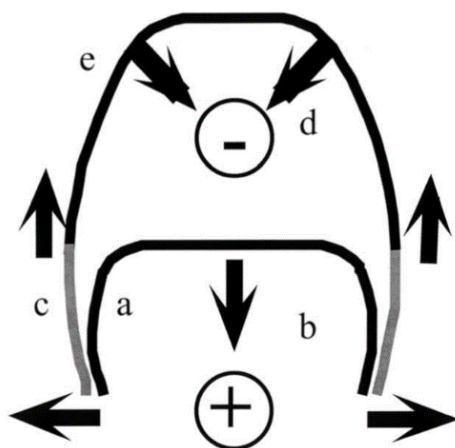


Figure 3. Actions de la contraction du muscle diaphragmatique sur la cage thoracique. Issu de *l'Exploration du diaphragme en réanimation. Réanimation. 2003, Similowski T. (43)*

La commande du diaphragme est double : automatique et volontaire. La commande automatique se situe dans le tronc cérébral au sein d'une région appelée le complexe pré-Botzinger possédant une activité phasique responsable du cycle respiratoire. L'activité du groupe de neurones du complexe pré-Botzinger est hautement régulée pour répondre aux besoins métaboliques lors de changements physiologiques, au cours de l'exercice par exemple ou en situation pathologique (acidose, hypoxie, hypercapnie). La commande volontaire est située dans le cortex moteur et dans l'aire motrice supplémentaire, elle est capable de moduler l'activité automatique (44,45).

1.2.1.2. Conséquences nocturnes de l'atteinte diaphragmatique

Les premières conséquences de l'atteinte diaphragmatique sont nocturnes (46). Le sommeil est une période physiologique où se produisent des modifications du contrôle ventilatoire et de la mécanique ventilatoire entraînant une diminution de l'efficacité ventilatoire pendant la nuit. Chez le sujet sain, on observe ainsi une diminution du volume courant (47,48), une diminution de la fréquence respiratoire (49), une diminution de la sensibilité des chémorécepteurs centraux (50), une perte de l'activité corticale du contrôle volontaire de la ventilation (51) et une diminution de l'activité des muscles dilatateurs du pharynx (52).

De plus, lors de la phase de sommeil paradoxal, il existe une atonie des muscles respiratoires accessoires (53,54). La ventilation est donc grandement dépendante de l'intégrité de l'activité diaphragmatique pendant cette période, la compensation de l'atteinte diaphragmatique par les muscles accessoires n'étant plus possible. Pour toutes ces raisons, les premiers signes de l'atteinte

respiratoire chez le sujet SLA sont nocturnes avec des épisodes d'hypoventilation alvéolaire en sommeil paradoxal (40,46,55).

Dans une population récemment diagnostiquée d'une SLA, on peut, en effet, observer une fréquence importante de troubles respiratoires du sommeil avec un tiers des patients présentant un index d'apnées/hypopnées (IAH) > 10/h, et plus de la moitié présentant une perturbation de l'architecture du sommeil (56).

Des mécanismes d'adaptation à ces épisodes d'hypoventilation ont été décrits par l'équipe de Arnulf et coll. avec une réduction importante de la durée des phases de sommeil paradoxal, voire d'une disparition de ces phases, et une fragmentation du sommeil par la présence de micro éveils lors des périodes d'hypoventilation (40). De plus, De Carvalho et coll. ont montré qu'il pouvait exister une participation centrale au phénomène d'hypoventilation nocturne chez le sujet ayant une SLA (57).

1.2.1.3. Hypoventilation alvéolaire diurne

Lorsque l'atteinte diaphragmatique progresse et que la compensation par les muscles respiratoires accessoires ne suffit plus, un syndrome d'insuffisance ventilatoire restrictive s'installe, responsable alors d'une dyspnée initialement à l'effort puis au repos avec le plus souvent une antépnée et une orthopnée (42,43). Ce syndrome restrictif par atteinte des muscles respiratoires est responsable d'une hypoventilation alvéolaire.

1.2.2. Altération du mécanisme de la toux

Le mécanisme de la toux fait intervenir plusieurs groupes de muscles (58):

- Les muscles inspiratoires permettant une augmentation du volume pulmonaire (volume pré-tussif),
- Les muscles expiratoires pour produire une pression thoraco-abdominale élevée,
- Les muscles des voies aériennes supérieures pour bloquer la glotte en position fermée, augmentant ainsi la pression intra-thoracique, puis l'ouverture de la glotte qui doit ensuite être coordonnée lors de la phase expulsive.

Or, tous ces muscles peuvent être touchés au cours de l'évolution de la maladie. Le patient présentera alors un défaut de toux ayant pour conséquences des atélectasies pulmonaires et un risque infectieux (59). Le risque d'encombrement est d'autant plus important qu'il existe une atteinte bulbaire

responsable d'une hyper salivation, de difficultés de déglutition et d'une altération des mécanismes protecteurs des voies aériennes inférieures (hypotonie des muscles du carrefour oropharyngé) (60).

1.2.3. Mortalité et morbidité liées à l'atteinte respiratoire

Le diagnostic précoce de l'atteinte respiratoire est un enjeu dans cette pathologie afin d'améliorer la survie du patient ayant une SLA et sa qualité de vie.

1.2.3.1. Réduction de la survie

Au cours de la maladie, l'atteinte neurologique touchera inéluctablement les muscles respiratoires. Le pronostic de la SLA est principalement respiratoire. Dans une large étude menée entre 2006 et 2007 dans 16 centres SLA français, 77% des patients étaient décédés d'une insuffisance respiratoire. Les causes respiratoires de décès étaient une insuffisance respiratoire terminale pour 58% du total des décès, pour 14% une pneumopathie infectieuse, pour 3% une inhalation de corps étranger et pour 2% une embolie pulmonaire (1).

1.2.3.2. Altération de la qualité de vie

La qualité de vie des patients atteints de SLA est réduite, d'une part par le déficit neurologique et ses conséquences psychologiques mais aussi par le retentissement de l'atteinte des muscles respiratoires avec des symptômes invalidants comme la dyspnée ou les symptômes d'hypoventilation alvéolaire (61,62). La dysfonction des muscles inspiratoires mesurée par la pression inspiratoire maximale statique à la bouche (PI_{max}) est étroitement corrélée à la qualité de vie mesurée par l'échelle *Short-Form 36*, en particulier sur les domaines de perception de l'état de santé, d'énergie vitale, de fonction physique et de vie relationnelle (56). De plus, les hospitalisations sont une source importante d'altération de la qualité de vie et aggravent le pronostic du patient (59). Or, l'insuffisance respiratoire est la première cause d'hospitalisation chez les patients atteints de SLA. Une analyse rétrospective menée en Italie a montré que 58% des patients atteints de SLA étaient hospitalisés au moins 3 fois au cours de l'évolution de la maladie, et dans 77% des cas en urgence. L'insuffisance ventilatoire était le motif principal d'hospitalisation. Le risque relatif de décès après une première hospitalisation suite à une insuffisance ventilatoire était alors 4 fois plus élevé qu'en l'absence de cette première hospitalisation (59).

Il semble donc important de pouvoir diagnostiquer précocement l'atteinte des muscles respiratoires dont le diagnostic tardif expose le patient à un risque d'hospitalisation pour insuffisance respiratoire aiguë.

1.3. PRISE EN CHARGE DE L'ATTEINTE RESPIRATOIRE

Dès le diagnostic de la maladie, une attention particulière doit être accordée aux symptômes respiratoires et aux signes d'atteinte bulbaire, facteurs pronostiques péjoratifs de la maladie. La suppléance ventilatoire intermittente par ventilation non invasive (VNI) permet d'améliorer la survie et la qualité de vie de ces patients.

1.3.1. La ventilation non invasive

1.3.1.1. Aspects techniques

La ventilation assistée a pour but de pallier l'insuffisance ventilatoire soit par l'envoi de pressions différentes entre l'inspiration et l'expiration dans le thorax (mode barométrique), soit par l'envoi d'un volume d'air déterminé (mode volumétrique). Dans la SLA, cette ventilation est le plus souvent non invasive (VNI) en mode barométrique (63,64). La ventilation est dite « non invasive » car elle est réalisée à l'aide d'une interface posée sur le visage du malade. En restaurant une ventilation minute adéquate et un volume courant suffisant, elle permet de pallier l'hypoventilation (19,65–67).

1.3.1.2. Bénéfices apportés par la VNI

Dès l'émergence de la ventilation non invasive dans les années 1990, les bénéfices de la VNI en terme de survie et de qualité de vie dans les pathologies neuromusculaires ont été largement décrits (68).

1.3.1.2.1. Efficacité de la VNI sur la survie

Dans l'étude de Bourke S.C. et coll. en 2006 (69), la VNI a été comparée à des soins standards, sur un effectif de 92 patients atteints de SLA randomisés dès l'apparition de critères d'instauration de la VNI (présence d'une orthopnée associée à une pression inspiratoire maximale inférieure à 60% de la théorique, ou présence d'une hypercapnie symptomatique). Le groupe traité par VNI avait un allongement significatif de la survie de 58 jours, toutes formes de SLA confondues, et de 205 jours dans le sous-groupe de patients ne présentant pas d'altération sévère des fonctions bulbaires.

Pour démontrer le bénéfice sur la survie, l'équipe de Aboussouan L.S. et coll. a évalué le risque relatif de décès chez 39 patients traités par VNI selon leur tolérance à la VNI (70). Celle-ci était définie par la capacité à dormir avec la VNI pendant plus de 4h consécutives. Les résultats de l'étude montraient un risque relatif de décès 3,1 fois supérieur dans le groupe intolérant à la VNI par rapport aux patients tolérants (RR=3,1 [95% CI : 1,8 - 9,6]; $p < 0.001$), bénéfice qui persistait après ajustement sur l'atteinte

bulbaire et le mode de ventilation (barométrique versus volumétrique) (RR=1,72 [95% CI : 1,03 – 3,03]; $p = 0.04$).

Dans l'étude rétrospective de Kleopa K.A. et coll (71), la survie a été comparée dans 3 groupes de patients : le premier groupe traité par VNI plus de 4h par jour (n=38), le deuxième groupe traité moins de 4h par jour (n=32) et le dernier groupe n'ayant pas accepté d'être traité par VNI (n=52). Dès que la capacité vitale forcée (CVF) était inférieure à 50% ou diminuait de plus de 15% en 3 mois, la VNI était ainsi proposée. La survie était meilleure chez les patients ventilés (groupe 1 et 2), d'autant plus que l'observance de la VNI était supérieure à 4h par jour (groupe 1). La survie à partir de l'introduction de la VNI était significativement différente dans les 3 groupes, évaluée à 14,2 mois [\pm 13 mois] chez les patients ventilés plus de 4h par jour, 7 mois [\pm 6,7 mois] s'ils étaient ventilés moins de 4h par jour et 4,6 mois [\pm 12,7 mois] chez les patients non ventilés.

1.3.1.2.2. Efficacité de la VNI sur la qualité de vie

En remédiant aux symptômes de l'hypoventilation, la ventilation permet d'améliorer la qualité de vie des patients. Dans l'étude de Windisch et coll., après introduction d'une VNI, on retrouve une amélioration significative du score de qualité de vie spécifique des patients atteints d'une insuffisance respiratoire chronique, le *Severe Respiratory Insufficiency* (SRI) (72). Pour Lyall R.A. et coll, l'utilisation de la VNI avait permis une amélioration de 25% du score *Short-Form 36* dans le domaine des symptômes de vitalité après 15 mois de VNI (66). De même, dans l'étude de Bourke S.C. et coll., la VNI permettait le maintien à plus long terme d'une qualité de vie correcte évaluée par le score *Short-Form 36* (73).

Cette amélioration de la qualité de vie est aussi retrouvée chez les patients ayant une forme bulbaire. Dans l'étude de Pinto et coll., 20 patients atteints de la SLA avec symptômes bulbaires, ont été randomisés pour avoir une ventilation non invasive ou des soins standards dès l'apparition d'une perturbation de la gazométrie artérielle diurne (74). La survie dans le groupe traité par VNI était largement supérieure à celle du groupe bénéficiant de mesures palliatives seules à 6 mois (89% versus 22% $p < 0,006$) et à 1 an (74% versus 0%), tous les patients ayant été traités par VNI étaient satisfaits de leur choix.

Cette amélioration de la qualité de vie est probablement en lien avec une diminution des symptômes liés à l'hypoventilation après mise en place de VNI (75), une amélioration de la qualité de sommeil (76,77) et une amélioration de la dyspnée par diminution du travail des muscles respiratoires (78–80). La VNI pourrait également permettre de diminuer les troubles de l'élocution et de la déglutition (73).

Rapidement, la VNI est devenue le traitement de référence pour l'atteinte respiratoire dans la SLA (81,82), bien devant la ventilation invasive sur trachéotomie auparavant très utilisée (83). Des études ont, en effet, montré l'amélioration de la qualité de vie des patients sous VNI comparativement à ceux sous ventilation invasive par trachéotomie, diminuant la nécessité d'héberger les malades dans des structures adaptées à des soins spécifiques et offrant la possibilité de rester auprès de leurs familles (84).

Malgré les preuves de son efficacité, la VNI est initiée bien trop souvent tardivement, alors que le patient est déjà symptomatique. D'après l'analyse rétrospective de la cohorte de patients atteints de SLA du centre de référence de Paris entre 2007 et 2013, 70% des patients présentent une orthopnée à l'instauration de la VNI, 74% des troubles du sommeil et 58% ont une hypercapnie diurne qui est un signe de dysfonction diaphragmatique évoluée (85).

1.3.2. Kinésithérapie respiratoire

La prise en charge par kinésithérapie respiratoire est indispensable au cours de l'évolution de la maladie pour pallier le déficit de toux. L'évaluation de la toux est effectuée au lit du malade à l'aide d'un débitmètre mesurant le débit expiratoire de pointe à la toux. Une valeur inférieure à 270 L/min justifie une aide à la toux et une surveillance régulière du risque d'encombrement. Pour des valeurs du DEP inférieures à 160 L/min une aide mécanique à la toux est nécessaire (65).

Différentes aides instrumentales existent :

- « *l'air stacking* » consistant à une technique d'empilage successif du volume courant sans expirer entre les inspirations pour augmenter le volume pré-tussif. Elle est ensuite suivie d'une expiration rapide aidée manuellement par une pression abdominale qui favorise l'expulsion. Cette technique peut être réalisée sous VNI en mode volumétrique avec une très bonne tolérance (86).

- la technique d'insufflation – exsufflation à l'aide d'un dispositif de pression appelé le « *cough assist* ». Une pression inspiratoire est réglée pour obtenir un volume d'air insufflé suffisant. Cette technique est bien tolérée et permet une bonne efficacité y compris dans les formes bulbaires avec atteinte glottique (86).

1.3.3. Trachéotomie

La trachéotomie est une méthode invasive pour assurer la ventilation du malade. Celle-ci est proposée lorsque la VNI ne permet plus de contrôler une hématoxémie suffisante ou de soulager les symptômes respiratoires. Le plus souvent, elle est réalisée dans une situation d'urgence en l'absence de décision anticipée du patient (84).

La trachéotomie nécessite la mise en place de soins spécifiques parfois lourds pour le patient et les aidants. Elle représente une charge émotionnelle importante pour le patient et ses aidants (84,87), la qualité de vie se trouve ainsi très altérée. Les contraintes médicales, techniques et logistiques de la trachéotomie sont importantes. Un maintien à domicile est souvent difficile et une prise en charge dans une structure médicale s'avère nécessaire. Environ 10% des patients seront trachéotomisés dans l'évolution de leur maladie.

1.4. OUTILS DIAGNOSTIQUES DE L'ATTEINTE RESPIRATOIRE ET LEURS LIMITES

1.4.1. Symptômes associés à l'atteinte respiratoire

Les symptômes respiratoires du patient sont en lien avec la dysfonction diaphragmatique et ses conséquences. Le principal symptôme de l'insuffisance respiratoire chez les patients atteints de SLA est la dyspnée définie par « une expérience subjective d'inconfort respiratoire qui se compose de multiples sensations qualitativement distinctes et d'intensité variable » (88). Initialement, la dyspnée n'est présente qu'à l'effort puis devient permanente, notamment à la parole ou lors de l'alimentation. Lorsque la dyspnée survient en position allongée, on parle d'orthopnée, témoin d'une dysfonction diaphragmatique avancée. Comme évoquée plus haut, l'atteinte des muscles respiratoires se traduit par des troubles respiratoires nocturnes ayant pour conséquence un sommeil non récupérateur avec une somnolence diurne excessive menant, à terme à une détérioration cognitive inhabituelle. Les autres symptômes en lien avec l'hypoventilation alvéolaire nocturne sont le réveil brutal avec sensation d'étouffement, et les céphalées matinales témoins d'une hypercapnie au réveil.

L'examen clinique peut retrouver une respiration abdominale paradoxale, signant une paralysie diaphragmatique ainsi qu'un pouls respiratoire (contraction phasique inspiratoire des muscles du cou) par utilisation des muscles inspiratoires accessoires, comme le scalène et le sterno-cléido-mastoïdien. On peut de même retrouver un tirage sus-sternal et sus-claviculaire, une hypertrophie musculaire des muscles accessoires respiratoires et une augmentation du tour de cou (89,90). La diminution de la

force musculaire des muscles expiratoires peut se traduire par une diminution de l'intensité de la voix (90).

Signes de dysfonction diaphragmatique	Signes d'hypoventilation nocturne	Signes d'hypercapnie
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tachypnée ▪ Dyspnée d'effort ou de repos ▪ Diminution de l'intensité de la voix ▪ Orthopnée ▪ Utilisation des muscles respiratoires accessoires (tirages, poulx respiratoire) ▪ Respiration paradoxale, notamment allongée 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Asthénie diurne ▪ Sommeil non réparateur ▪ Céphalées matinales ▪ Pollakiurie nocturne ▪ Troubles de la mémoire ▪ Cauchemars ▪ Réveils nocturnes fréquents ▪ Somnolence diurne excessive ▪ Diminution des performances intellectuelles ▪ Irritabilité ▪ Perte d'appétit 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Céphalées ▪ Sueurs ▪ Troubles des fonctions supérieures ▪ Tachycardie ▪ Tachypnée ▪ Coma hypercapnique ▪ Flapping

Tableau 1. Symptômes respiratoires liés à une faiblesse des muscles respiratoires.

Malgré la très bonne spécificité de certains signes cliniques, comme la respiration abdominale paradoxale pour prédire une dysfonction diaphragmatique (42), les signes cliniques apparaissent tardivement, la dysfonction diaphragmatique étant longtemps compensée par les muscles accessoires. Il en est de même pour la dyspnée ou l'orthopnée qui apparaissent lorsque la force diaphragmatique est déjà réduite de 70% (91). De plus, l'atteinte respiratoire est souvent sous-estimée par les patients eux-mêmes. En effet dans l'étude de Gonzalez et coll. 11% des patients seulement présentaient des symptômes respiratoires de dyspnée ou d'orthopnée alors que l'on retrouvait déjà une faiblesse importante des muscles respiratoires aux tests fonctionnels (pression nasale au *Sniff-test* diminué à 52% des valeurs théoriques en moyenne) (92).

La symptomatologie n'est donc pas un indicateur précoce de la dysfonction diaphragmatique.

1.4.2. Explorations fonctionnelles respiratoires

1.4.2.1. Mesure de la capacité vitale

La mesure de la capacité vitale (CV) est une technique simple et reproductible permettant d'évaluer en routine la présence d'un syndrome restrictif en se substituant à la mesure de la capacité pulmonaire totale plus complexe à mettre en œuvre en routine. Lorsqu'il existe une atteinte diaphragmatique, la CV sera diminuée et cela d'autant plus que l'atteinte est importante (91,93). Elle

peut être sensibilisée par la réalisation d'une mesure en décubitus dorsal (94). Au cours de la maladie, on observe une décroissance de la capacité vitale de 3,5% à 4% par mois (95,96). Cette décroissance est étroitement corrélée à la survie puisqu'elle est le signe d'une atteinte respiratoire avancée.

La mesure de la CV a cependant des limites. Elle peut être normale au stade débutant de l'atteinte respiratoire par compensation des muscles respiratoires accessoires, lesquels sont capables de générer une pression négative de 30 à 40 cmH₂O, suffisant pour obtenir une capacité pulmonaire totale normale (91). Par ailleurs la relation entre la CV et la force des muscles inspiratoires n'est pas linéaire (93). Par exemple, il faudrait une diminution de 75% de la force musculaire diaphragmatique pour réduire de 20% la CV en décubitus (97). Ainsi certaines études ont pu montrer, dans la SLA, que la CVF peut être normale alors que l'atteinte diaphragmatique aux autres tests diagnostiques comme le Sniff-test et PI_{max} est déjà présente (94,98).

D'autre part, la réalisation de la CV peut être difficile voire impossible pour les patients présentant une atteinte bulbaire (96). Sa réalisation implique de pouvoir respirer dans un embout buccal fermé hermétiquement grâce à l'utilisation des muscles orofaciaux.

1.4.2.2. Mesure de la pression inspiratoire maximale

La mesure de la pression inspiratoire maximale à la bouche (PI_{max}) est une mesure de pression statique permettant d'évaluer l'action synergique des muscles inspiratoires. Elle est réalisée à l'aide d'un embout buccal connecté à un manomètre. Après une expiration en volume courant, le patient doit inspirer au maximum de ses possibilités contre une valve occluse pendant 2 ou 3 secondes (91). La dépression générée par cette inspiration maximale doit être maintenue à un plateau d'1 seconde pour être parfaitement reproductible (91).

Sa sensibilité est meilleure que celle de la capacité vitale et permet de détecter des changements précoces de la force musculaire diaphragmatique (99). Sa décroissance au cours de la maladie est associée à la survie (100).

Néanmoins cette technique a de nombreuses limites. Il existe un effet d'apprentissage de la technique justifiant la réalisation de plusieurs mesures successives pour atteindre une reproductibilité idéale, c'est à dire inférieure à 20% entre 3 mesures (91,97). Or chez le patient SLA, la répétition des manœuvres inspiratoires peut entraîner une fatigabilité faussant alors l'examen. Il existe, de plus, une variabilité interindividuelle importante comme en témoignent les écart-types très larges (entre 20 et 30 cmH₂O) (101). Enfin, comme pour la réalisation de la CV, sa réalisation peut devenir difficile lorsqu'il existe une atteinte des muscles péribuccaux empêchant la fermeture complète de la bouche autour

de l'embout. Ainsi, les patients présentant une atteinte bulbaire ont beaucoup de difficultés à effectuer cette mesure (99).

1.4.2.3. Mesure de la pression inspiratoire lors du reniflement maximal (Sniff-test)

La pression inspiratoire nasale (PSnip) lors d'une épreuve de reniflement appelée « Sniff-test » est une mesure dynamique qui consiste à mesurer la pression inspiratoire générée par une épreuve de reniflement brève et intense. Pour cela, un embout mesurant la pression est introduit dans une narine du patient. La pression nasale engendrée par le reniflement intense reflète la pression œsophagienne inspiratoire et donc la fonction diaphragmatique (102). La PSnip est un marqueur plus sensible que la CV pour détecter des variations plus petites de la force musculaire, ainsi que pour prédire une hypoventilation alvéolaire (99), avec un déclin également linéaire au cours de l'évolution de la SLA.

Elle est en théorie plus facile à réaliser que la PI_{max} , mais elle requiert également une fermeture buccale parfaite de la part du patient. Par ailleurs, une obstruction nasale bilatérale rend impossible la réalisation du Sniff-test. La PSnip manque donc de sensibilité pour prédire une hypoventilation alvéolaire chez les patients présentant une atteinte bulbaire sévère (99). En effet, dans l'étude de Lyall R. A. et coll., l'évaluation de la fonction diaphragmatique par mesure des pressions transdiaphragmatiques (Poes – Pgastrique) lors d'une manœuvre de Sniff-test ou lors d'une stimulation magnétique cervicale ainsi que l'évaluation de la pression nasale au Sniff-test (PSnip) étaient toutes moins bien corrélées à l'hypoventilation alvéolaire dans le groupe de patients ayant une atteinte bulbaire sévère que dans le groupe présentant de meilleures fonctions bulbaires (score de Norris 21,7/39 versus 35,7/39)(99).

1.4.2.4. Mesure du débit expiratoire de pointe

La mesure du débit expiratoire de pointe est réalisée à l'aide d'un débitmètre de pointe, portatif et facilement réalisable en routine. Elle permet d'évaluer l'efficacité globale de la toux. Elle a l'avantage de prendre en compte la fonction glottique (fermeture efficace et ouverture rapide lors de la phase expulsive). Elle reflète donc la présence d'une atteinte des muscles expiratoires mais également la présence d'une atteinte bulbaire.

Le DEP normal se situe entre 600 et 700 l/min. Des valeurs inférieures à 270 l/min témoignent d'une toux inefficace (103). Un DEP à la toux en dessous de 160 l/min doit amener à proposer une aide mécanique à la toux comme le « *cough assist* » décrit plus haut (65).

1.4.3. Gazométrie artérielle diurne

La recherche d'une hypoventilation alvéolaire peut se faire par mesure des pressions partielles en CO_2 sur un prélèvement artériel. C'est le *gold standard* pour diagnostiquer une hypoventilation alvéolaire. Une valeur de PaCO_2 supérieure à 45mmHg confirme le diagnostic.

L'hypercapnie diurne est un signe tardif de l'hypoventilation sur dysfonction diaphragmatique, qui débute par des troubles ventilatoires nocturnes avant d'avoir des conséquences diurnes. En 2016, l'étude de Georges et al. a montré que 30% des patients ayant une gazométrie normale au réveil ont une PCO_2 transcutanée supérieure à 50mmHg la nuit (104). Ceci est expliqué par la compensation diurne efficace par les muscles inspiratoires extra-diaphragmatiques au début de la maladie (40). L'apparition d'une hypercapnie se fait donc à un stade où il existe déjà une atteinte formelle des muscles inspiratoires avec des valeurs de CV basses et de $\text{P}_{\text{I}_{\text{max}}}$ nettement inférieures aux normales. L'équipe de Lyall R. A. et coll. a montré que l'hypercapnie apparaissait lorsque la CV descendait en dessous de 50% de sa valeur théorique (99). Pour Bourke et coll., parmi 38 patients présentant une orthopnée et une $\text{P}_{\text{I}_{\text{max}}} < 60\%$, seulement 20 ont une hypercapnie diurne (69). De plus, sa réalisation requiert un personnel entraîné et il s'agit d'un geste invasif et douloureux. La répétition de cette mesure au cours du suivi peut participer au vécu péjoratif de la prise en charge médicale.

L'hypercapnie diurne a, malgré tout, l'avantage d'être un argument formel à la mise en route d'un support ventilatoire par sa forte spécificité mais se révèle à un stade où le patient présente une atteinte musculaire déjà sévère.

1.4.4. Oxymétrie nocturne

Il s'agit d'une technique de mesure non invasive de la saturation pulsée en oxygène (SpO_2) dans le sang accessible par un capteur posé sur le doigt ou le lobe de l'oreille sur toute une nuit. Elle est souvent réalisée à domicile avec une bonne reproductibilité et une bonne acceptabilité pour les patients (105,106). L'oxymétrie nocturne permet le dépistage de l'hypoventilation nocturne. La définition oxymétrique de l'hypoventilation retenue par l'HAS lors la Conférence de consensus de 2006 est une diminution de la saturation nocturne en dessous 89% pendant plus de 5 minutes consécutives et/ou 5% du temps d'enregistrement nocturne en dessous 90% de SpO_2 . La présence de désaturations nocturnes est par ailleurs un marqueur pronostique de la maladie (34).

Cependant les désaturations nocturnes ne sont pas spécifiques d'une hypoventilation par atteinte diaphragmatique et peuvent être en lien avec d'autres pathologies respiratoires. De plus, sur le plan technique, l'oxymétrie nocturne possède de nombreuses limites, comme des pertes de signal.

1.5. RECOMMANDATIONS DE MISE EN PLACE DE LA VNI SELON LA CONFERENCE DE CONSENSUS (HAS 2006)

En 2006, plusieurs groupes d'experts ont établi des critères de mise en place de la VNI (6). Ils reposent sur la présence de symptômes pouvant être liés à la dysfonction diaphragmatique et/ou l'hypoventilation alvéolaire nocturne parmi lesquels la dyspnée, l'orthopnée, la fragmentation du sommeil, les apnées nocturnes constatées par l'entourage, la somnolence diurne excessive, les réveils brusques avec sensation d'étouffement, les céphalées matinales et la détérioration cognitive inexpliquée, associée à un critère objectif, parmi lesquels :

- Hypercapnie $\geq 45\text{mmHg}$ sur la gazométrie artérielle diurne ;
- SpO_2 nocturne $< 90\%$ pendant plus de 5% du temps d'enregistrement nocturne et/ou 5 minutes consécutives avec une $\text{SpO}_2 < 89\%$ en dehors d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil ;
- Capacité vitale (CV) $< 50\%$ de sa théorique ;
- Pressions inspiratoires maximales (PS_{nip} ou $\text{P}_{\text{i,max}}$) $< 60\%$ de sa théorique.

Dès le diagnostic de la maladie, le rythme de surveillance des patients doit être régulier, idéalement tous les 3 mois. Elle doit comprendre un examen clinique recherchant des symptômes et des signes physiques de défaillance respiratoire, une gazométrie artérielle diurne (ou capillaire artérialisée), une oxymétrie nocturne, une exploration fonctionnelle respiratoire avec mesure de la CV et des pressions inspiratoires maximales à la bouche et nasales au Sniff-test.

Le dépistage de l'atteinte respiratoire au cours de la SLA est essentiel pour améliorer la qualité de vie du patient et leur survie. Celui-ci doit être le plus précoce possible afin d'initier au plus tôt un support ventilatoire. Or les outils actuels de surveillance ont de nombreuses limites comme nous avons pu le constater, pouvant faire retarder le diagnostic de la dysfonction diaphragmatique. Dans l'étude récente menée au Centre de Référence des SLA à Paris (85), l'initiation de la VNI est tardive puisque 10% des mises en place de ventilation se font en urgence pendant une hospitalisation liée à une insuffisance respiratoire aiguë et 58% des instaurations de ventilation se font alors que l'hypercapnie, signe tardif de la dysfonction diaphragmatique, est présente.

2. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Les recommandations actuelles sur la prise en charge des patients atteints d'une SLA indiquent la nécessité d'un suivi respiratoire trimestriel afin de proposer au plus tôt une assistance respiratoire par ventilation non invasive (VNI). Comme nous l'avons vu précédemment l'atteinte respiratoire est inéluctable et conditionne le pronostic à court et moyen terme de ces patients. Lorsque cette atteinte est présente, la VNI permet alors une amélioration de la survie, une réduction des hospitalisations en urgence pour insuffisance respiratoire aiguë et une amélioration de la qualité de vie.

Néanmoins comme le démontrent certaines études (85), la mise en place de la VNI s'effectue bien trop souvent tardivement exposant le patient à un risque d'insuffisance respiratoire aiguë. Plusieurs raisons à cela peuvent être évoquées :

- Un manque de spécificité et de sensibilité des outils diagnostiques de l'atteinte diaphragmatique
- Des critères de mise en place de la VNI restrictifs indiquant la nécessité d'une symptomatologie respiratoire, qui apparaît le plus souvent alors que l'atteinte diaphragmatique est déjà avancée sur les examens complémentaires
- Une fréquence de suivi difficile à maintenir au sein des centres de référence au vu du nombre de patients.

Afin de pallier ces limites, il pourrait être intéressant de définir des facteurs prédictifs au diagnostic d'un appareillage précoce par VNI chez les patients atteints de SLA pour mieux adapter le suivi de ces patients en fonction de leur risque respiratoire.

Le premier objectif de notre étude est de faire une étude descriptive des patients présentant une SLA suivis au sein du CHU de Toulouse et appareillés par VNI : les conditions d'initiation de leur support ventilatoire, les examens complémentaires réalisés et les indications d'appareillage par VNI retenus. Une comparaison de nos pratiques avec les recommandations de la Haute Autorité de Santé sera effectuée.

Le second objectif est de rechercher des facteurs prédictifs au diagnostic d'un appareillage précoce par VNI (moins d'un an après le diagnostic de la pathologie) chez ces patients. Pour cela une comparaison des patients appareillés moins d'un an après le diagnostic et des patients appareillés plus tardivement sera effectuée.

3. MATERIELS ET METHODES

3.1. DESCRIPTION DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude rétrospective analysant les données issues des dossiers médicaux des patients suivis au Centre de Référence de la SLA au CHU de Toulouse.

Le diagnostic de la SLA est établi par les médecins neurologues du Centre de Référence. Les indications à la VNI étaient posées par les médecins pneumologues de l'hôpital de jour de Ventilation à domicile.

3.2. POPULATION ETUDIEE

Tous les patients atteints de SLA et appareillés par VNI suivis en hôpital de jour de Ventilation à domicile entre juillet 2016 et juin 2018 ont été inclus.

3.3. DONNEES RECUEILLIES

3.3.1. Au diagnostic de la maladie

- Les données cliniques recueillies comportaient :
 - o Forme initiale de la maladie : bulbaire, spinale ou respiratoire. La forme bulbaire de la maladie était définie par la présence au diagnostic des symptômes suivants: une dysarthrie, des troubles de la déglutition, une stase salivaire ou un syndrome pseudo-bulbaire. La forme spinale était définie par un déficit musculaire d'un ou plusieurs membres, proximal ou distal, ou un déficit de la musculature axiale. Les patients présentant une atteinte à la fois bulbaire et spinale ont été catégorisés sous le terme de « forme mixte » de la maladie. La forme à début respiratoire était définie par la présence de symptômes respiratoires au premier plan selon les termes du neurologue dans le compte rendu de la première consultation.
 - o Score ALSFRS-r établi lors de la 1^{ère} consultation pluridisciplinaire, généralement 1 à 3 mois après la 1^{ère} consultation avec le neurologue ;
 - o Poids du patient ;
 - o Les comorbidités respiratoires : tabagisme, bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), asthme ou syndrome d'apnées de sommeil.

- La 1^{ère} gazométrie artérielle diurne en air ambiant, les 1^{ères} explorations fonctionnelles respiratoires (CV assise, CV couchée, PI_{max} , PSnip, DEP à la toux), la 1^{ère} oxymétrie nocturne ont été recueillies lorsqu'elles étaient réalisées moins de 6 mois après le diagnostic de la maladie.

3.3.2. Au moment de l'appareillage par VNI

Les différents paramètres recueillis sont :

- L'unité d'hospitalisation de mise en route de la VNI: hôpital de jour de Ventilation à domicile, soins intensifs respiratoires, service de neurologie ou service de pneumologie générale ;
- Les paramètres des EFR (CV assise, CV couchée, PI_{max} , PSnip, DEP à la toux) et de la gazométrie artérielle en ventilation spontanée (PaO_2 , $PaCO_2$, HCO_3^-) réalisées moins de 1 mois avant l'appareillage ;
- Les données de l'oxymétrie nocturne en air ambiant réalisée avant l'appareillage ;
- Les signes cliniques respiratoires présents à l'appareillage, la dyspnée d'effort ou de repos, l'orthopnée, et la présence de symptômes d'hypoventilation nocturne définie par une somnolence diurne excessive, des céphalées matinales, des épisodes de suffocations nocturnes ont été recueillis ;
- Les données de l'examen clinique: poids, SpO_2 d'éveil, recrutement des muscles inspiratoires accessoires du cou, respiration abdominale paradoxale.

3.3.3. Comparaison des groupes en fonction de leur délai d'appareillage

Deux groupes de patients ont été établis :

- Le groupe appareillage précoce correspondant aux patients appareillés par VNI moins de 1 an après le diagnostic de la maladie ;
- Le groupe appareillage tardif correspondant aux patients appareillés par VNI plus de 1 an après le diagnostic de la maladie.

Lorsque le délai entre le diagnostic de la maladie et l'appareillage par VNI n'était pas accessible par les données des dossiers médicaux, ces patients ont été exclus de l'analyse comparative.

Les différents paramètres recueillis pour la recherche de facteurs prédictifs d'appareillage précoce sont :

- L'âge, le score ALSFRS-r, la forme initiale au diagnostic de la maladie ;

- Les comorbidités respiratoires et les données de l'examen clinique respiratoire au diagnostic de la maladie ;
- Les données des EFR (CV assise, CV couchée, PI_{max} , PSnip), de la première oxymétrie nocturne et de la première gazométrie artérielle en ventilation spontanée (PaO_2 , $PaCO_2$, HCO_3^-) réalisées moins de 6 mois après le diagnostic de la maladie et avant l'appareillage par VNI.

3.4. ANALYSES STATISTIQUES

Les statistiques descriptives démographiques et des données recueillies ont été réalisées à l'aide du logiciel XLSTAT Biomed 2018. Les données sont décrites soit par leur moyenne et l'écart-type, soit par leur médiane et leur 1er et 3ème interquartiles. Les variables qualitatives sont décrites par leurs effectifs et leurs pourcentages.

La comparaison des moyennes a été effectuée grâce au test *t* de Student lorsque la distribution des valeurs suivait une loi normale, ou par le test de Mann-Withney dans les autres cas. La comparaison des variables qualitatives a été réalisée, selon les effectifs disponibles, soit par un test exact de Fisher, soit par un test du Chi-2. La comparaison des variables quantitatives entre elles a été réalisée par analyse de corrélation de Pearson et les analyses de survie ont été établies par la méthode de Kaplan-Meier. La comparaison des survies a été effectuée par test de Log-Rank. Les résultats ont été jugés statistiquement significatifs, dès lors que la *p*-value était $\leq 0,05$.

Une régression logistique a été effectuée afin de déterminer les facteurs de risque d'appareillage précoce par VNI.

Les données manquantes étaient exclues de l'analyse, en indiquant à chaque fois le nombre de données recueillies.

4. RESULTATS

4.1. RESULTATS DE LA PREMIERE PARTIE : DESCRIPTION DES PATIENTS APPAREILLES PAR VNI SUIVIS AU SEIN DE L'HDJ DE VENTILATION

4.1.1. Description des patients au diagnostic de la pathologie

4.1.1.1. Epidémiologie

Soixante et onze patients présentant une SLA ont été suivis à l'hôpital de jour de ventilation entre 1^{er} juillet 2016 et le 15 juin 2018. On comptait 47 hommes et 24 femmes, soit un *sex-ratio* de 2/1. L'âge moyen au diagnostic de la maladie était $65,7 \pm 11,4$ ans (*Tableau 2*).

4.1.1.2. Pathologie neurologique

Dans 57,1% des cas, la forme initiale de la maladie était spinale. Une forme mixte était décrite dans 21,4% dans cas, et la forme bulbaire, dite « pure » était présente dans 18,6% des cas (*Tableau 2*). On notait 2 cas de formes à début respiratoire se présentant par : des pneumopathies à répétition pour un cas, et une insuffisance respiratoire aiguë dans l'autre cas.

L'intervalle médian entre le début des symptômes et le diagnostic de la maladie était 11,9 mois [IQR : 7,0 – 14,8] (*Tableau 2*). Seuls 10 scores ALSFRS-r ont pu être recueillis, celui-ci était de 45 [IQR : 39,5 – 45] au diagnostic.

	<i>n</i>	Nombre de cas (%) Moyenne \pm écart-type Médiane (1er et 3ème quartiles)
Données anthropométriques		
Nombre de patients	71	71
Genre M/F	71	47/24
Age (années)	60	65,7 \pm 11,4
Evaluation neurologique		
Intervalle entre le début des symptômes et le diagnostic (mois)	60	11,9 (7,0 - 14,8)
Score ALSFRS-r	10	45 (39,5 - 45)
Forme clinique		
Spinale	70	40 (57,1%)
Bulbaire	70	13 (18,6%)
Mixte	70	15 (21,4%)
Respiratoire	70	2 (2,9%)

Tableau 2. Données démographiques au diagnostic de la pathologie

4.1.1.3. Antécédents respiratoires et signes fonctionnels respiratoires

Les comorbidités respiratoires des patients suivis étaient le tabagisme (18 patients sur 71, soit 25% des patients), une BPCO (4 patients sur 71, soit 6% des patients), un asthme (3 patients sur 71, soit 4,2% des patients) et un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (1 patient, soit 1,4% des patients)(Tableau 3).

Au moment du diagnostic de la SLA, il existait 15 patients dyspnéiques, au repos ou à l'effort, sur 45 patients ayant une information relative à la dyspnée dans leur dossier médical, soit 33% des patients, et 7 patients ayant une orthopnée sur 45 patients ayant l'information sur l'orthopnée dans leur dossier, soit 15% des patients.

La première gazométrie réalisée au moment du diagnostic (moins de 6 mois après celui-ci) montrait une PaO₂ moyenne de 78,6 ± 10,1 mmHg et une PaCO₂ de 41,5 ± 6,0 mmHg.

L'oxymétrie nocturne réalisée au moment du diagnostic (moins de 6 mois après celui-ci) montrait une SpO₂ moyenne de 91,5 ± 3% et un temps d'enregistrement en dessous de 90% (T90) à 26,9 ± 31,7% :

- Sur les 14 patients présentant un T90 supérieur à 5% sur la première oxymétrie, 10 patients ont été appareillés par VNI moins d'un an après le diagnostic,
- Sur les 12 patients présentant un T90 supérieur à 10%, 9 patients ont été appareillés par VNI moins d'un an après le diagnostic,
- Sur les 9 patients présentant plus de 5 minutes consécutives inférieures à 89% de SpO₂, 6 patients ont nécessité un support ventilatoire par VNI moins d'un an après le diagnostic.

	<i>n</i>	Nombre de cas (%) Moyenne ± écart-type
Co-morbidités respiratoires		
Tabac (actif ou sevré)	71	18 (25,3%)
BPCO	71	4 (5,6%)
Asthme	71	3 (4,2%)
Syndrome d'apnée du sommeil	71	1 (1,4%)
Symptômes respiratoires		
Dyspnée d'effort ou de repos	45	15 (33%)
Orthopnée	45	7 (15%)
1ère gazométrie*	29	
PaO ₂ (mmHg)	29	78,6 ± 10,1
PaCO ₂ (mmHg)	29	41,5 ± 6,0
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	29	26,8 ± 2,7
1ère oxymétrie nocturne*	28	
SpO ₂ moyenne	28	91,5 ± 3,0
Temps d'enregistrement < 90% (T90) (%)	22	26,9 ± 31,7
Présence de 5 minutes consécutives < 89%	17	9 (53%)

* réalisées moins de 6 mois après le diagnostic

Tableau 3. Données de l'examen respiratoire au diagnostic et des premiers examens complémentaires réalisés moins de 6 mois après le diagnostic.

4.1.2. Conditions de l'initiation de la ventilation non invasive

L'initiation de la VNI des patients suivis en Hôpital de Jour de Ventilation entre juillet 2016 et juin 2018 était effectuée entre 2013 et 2018, une patiente avait également été appareillée en 2007 et était toujours suivie après 9 ans d'appareillage. Les mises en route de la VNI ont été faites dans 83% des cas en hospitalisation programmée, soit en hôpital de jour, soit sur quelques jours dans l'unité d'hospitalisation traditionnelle (*Figure 4*). Les hospitalisations en urgence suite à une insuffisance respiratoire aiguë représentaient 8,4% des initiations de la VNI. Les mises en route de la VNI étaient faites à domicile dans 7% des cas. Un patient avait refusé la mise en place de la VNI.

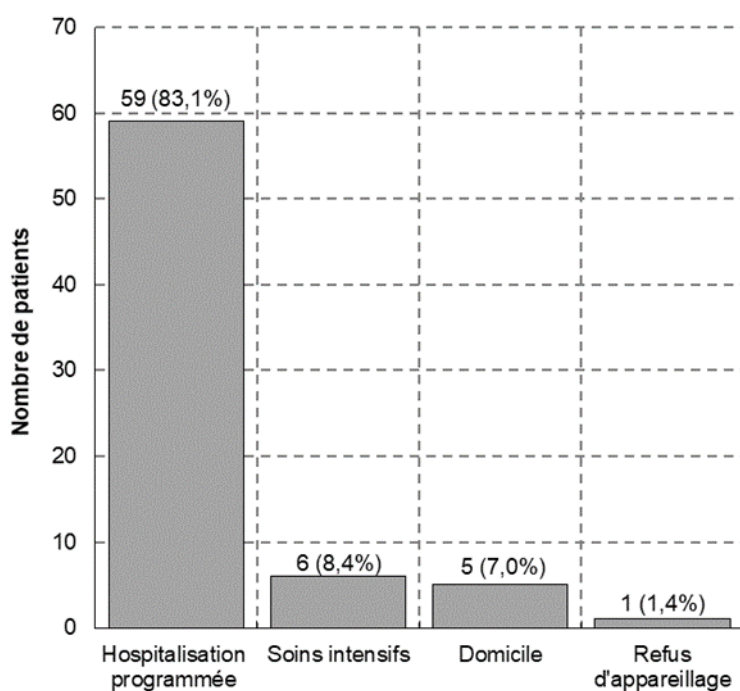


Figure 4. Lieux de mise en route de la VNI.

L'intervalle médian entre le diagnostic de la maladie et la mise en route de la VNI était 14,1 mois [IQR : 5,4 – 22,5] (Tableau 4). L'intervalle médian entre les premiers symptômes et l'appareillage était de 25,3 mois [IQR : 15,7 – 40,5]. Le score ALSFRS-r au moment de l'appareillage \pm 2 mois était de 30 [IQR : 23 – 38] (Tableau 4).

	<i>n</i>	Nombre de cas (%) Moyenne \pm écart-type Médiane (1er et 3ème quartiles)
Délai entre les 1 ^{ers} symptômes et l'appareillage	65	25,3 [15,7 - 40,5]
Délai entre le diagnostic et l'appareillage	60	14,1 [5,4 - 22,5]
Evaluation respiratoire à l'appareillage		
Dyspnée d'effort	64	61 (95,3%)
Dyspnée de repos	54	14 (25,9%)
Orthopnée	59	45 (76,3%)
Symptômes d'hypoventilation nocturne :	43	39 (90,7%)
réveils nocturnes	37	27 (73%)
suffocations	29	9 (31%)
sommolence diurne excessive	33	24 (72,7%)
céphalées matinales	42	21 (50%)
SpO ₂	34	94,1 \pm 2,7
Recrutements des muscles du cou	29	18 (62%)
Respiration abdominale paradoxale	25	15 (60%)
Absence de symptômes respiratoires	70	2 (2,8%)
Evaluation neurologique à l'appareillage		
Score ALSFRS-r	14	30 [23 - 38]
Présence de symptômes bulbaires :	70	46 (65,7%)
Troubles de la déglutition	63	42 (66,7%)
Dysarthrie	59	39 (66,1%)
Stase salivaire	37	20 (54%)
Gastrostomie au moment de l'appareillage	70	7 (10%)
Perte de poids depuis le diagnostic (en %)	48	-3,95 \pm 7,0

Tableau 4. Evaluations cliniques neurologique et respiratoire à la mise en route de la VNI.

4.1.2.1. Symptômes respiratoires et neurologiques à l'appareillage

Le symptôme respiratoire le plus fréquent à l'appareillage était la dyspnée d'effort (95,3% des patients), suivi des symptômes d'hypoventilation nocturne (90,7% des patients), lesquels étaient définis par la présence d'au moins un des symptômes suivants : réveils nocturnes fréquents,

suffocations nocturnes, somnolence diurne excessive ou céphalées matinales. L'orthopnée était un symptôme très fréquent puisqu'elle était présente chez 76,3% des patients (*Tableau 4*). Seuls 2 patients sur 70 patients ayant une information sur les données cliniques respiratoires, n'avaient pas de symptômes respiratoires à l'appareillage.

L'examen physique lors de l'appareillage a pu être relevé dans seulement la moitié de notre cohorte. Lorsqu'il était noté, la respiration abdominale paradoxale était présente chez 60% des patients et le recrutement inspiratoire des muscles du cou parmi 62% des patients (*Tableau 4*).

Les symptômes d'atteinte bulbaire étaient présents chez 40 patients sur 70, soit 65,7% des patients. La dysarthrie était présente chez 39 patients sur 59, soit 66,1% des patients, les troubles de la déglutition nécessitant au minimum une adaptation de la texture des aliments étaient présents chez 42 patients sur 63, soit 66,7% des patients (*Tableau 4*). La stase salivaire était présente chez 20 patients sur 37, soit 54% des patients. Le nombre de patients ayant une alimentation par gastrostomie au moment de l'appareillage était de 7, soit 10% des patients appareillés. La perte de poids depuis le diagnostic était évaluée à $-3,95\% \pm 7\%$ parmi les 48 patients ayant une information relative au poids à la fois au diagnostic et à l'appareillage ± 2 mois.

4.1.2.2. Examens complémentaires réalisés avant l'appareillage

Les examens paracliniques réalisés moins de 1 mois avant la mise en route de la VNI étaient la gazométrie artérielle pour 91,5% des patients, la mesure de la CV assise pour 54,9% des patients, la mesure de la CV couchée pour 28,2% des patients, la PI_{max} pour 39,4% des patients, la PS_{nip} pour 53,5% des patients et le DEP à la toux pour 16,9% des patients (*Tableau 5*).

La CV assise était en moyenne mesurée à $63,4 \pm 23,7\%$ de la théorique (*Tableau 5*). La différence moyenne avec la CV couchée était $16,9 \pm 18,3\%$. La PI_{max} était mesurée à $31,6 \pm 20,6$ cmH₂O soit $38,2 \pm 26,1\%$ de la théorique. La PS_{nip} était mesurée à $31,9 \pm 18,8$ cmH₂O soit $34,3 \pm 19,5\%$ de la théorique. Le DEP à la toux moyen était à $230 \pm 78,3$ L/min.

Les données de l'oxymétrie nocturne pouvaient être relevées sur une oxymétrie nocturne simple réalisée au domicile, une capnographie transcutanée ou une polygraphie ventilatoire. Le temps moyen passé en dessous de 90% (T90) était de $27,2\% \pm 32,3\%$. Le nombre d'enregistrements présentant un critère de mise en route de VNI sur l'oxymétrie nocturne est de :

- 30 enregistrements sur 42 soit 71,4% des enregistrements avec T90 supérieur à 5% ,

- 7 enregistrements sur 52 soit 11,5% des enregistrements avec présence de 5 minutes consécutives < 89%.

Les répartitions des T90 et de la SpO₂ nocturne moyenne sont représentées dans la *Figure 5* et montrent une distribution très large de ces valeurs.

	<i>n</i>	Nombre de cas (%) Moyenne ± écart-type
Evaluations EFR à l'appareillage		
CV assise (L)	39	2,37 ± 1,1
CV assise (% de la théorique)	39	63,4 ± 23,7
Pente de la CV (mL/mois)	20	-57 ± 158
Pente de la CV (% de la théorique/mois)	20	-1,3 ± 4,3
Δ CV assise-couchée	18	16,9 ± 18,3
Pi _{max} (cmH ₂ O)	28	31,6 ± 20,5
Pi _{max} (% de la théorique)	28	38,2 ± 26,1
PSnip (cmH ₂ O)	38	31,9 ± 18,8
PSnip (% de la théorique)	38	34,3 ± 19,5
DEP à la toux (L/min)	12	230 ± 78,3
Gazométries artérielles à l'appareillage		
PaO ₂ (mmHg)	65	76,4 ± 11,3
PaCO ₂ (mmHg)	65	44,1 ± 7,9
<i>nb</i> PaCO ₂ > 45 mmHg	65	26 (40%)
HCO ₃ (mmol/l)	65	28,0 ± 3,5
Oxymétries nocturnes à l'appareillage		
Delai entre l'oxymétrie et l'appareillage (mois)	55	1,2 ± 1,3
SpO ₂ moyenne	52	90,7 ± 3,4
Temps d'enregistrement < 90% (T90) (%)	42	25,7 ± 32,3
<i>nb</i> d'enregistrement avec T90 > 5%	42	30 (71,4%)
Présence de 5 minutes consécutives < 89%	52	6 (11,5%)
Absence de critères paracliniques d'appareillage	71	7 (9,9%)

Tableau 5. Examens paracliniques réalisés avant la mise en route de la VNI.

Pour 9,9% des patients, aucun critère paraclinique d'appareillage répondant aux critères de la Conférence de Consensus de la HAS 2006, n'était présent (*Tableau 5*).

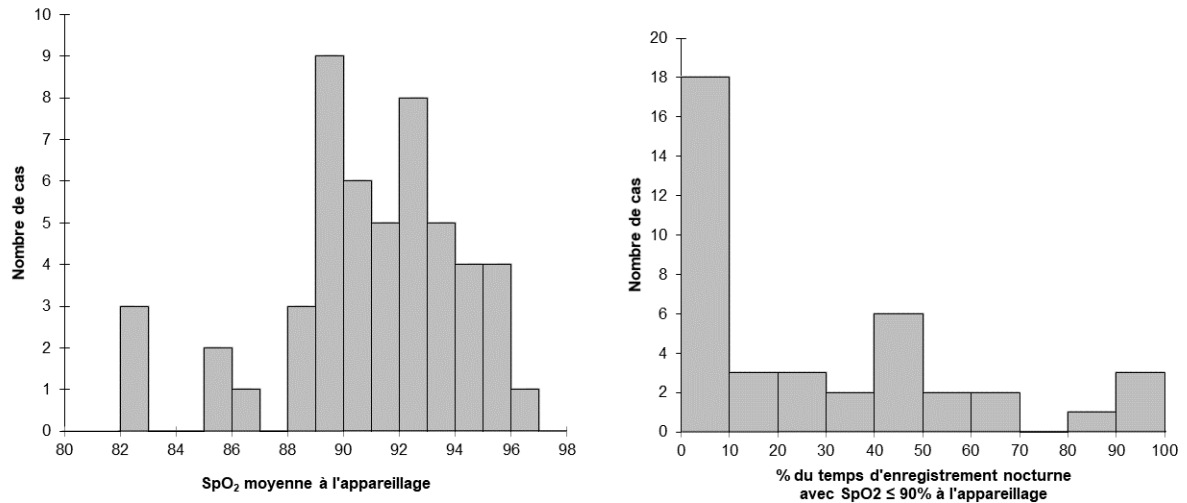


Figure 5. Distribution des valeurs de la SpO₂ moyenne nocturne (n= 52) et du temps d'enregistrement inférieur à 90% (n=42) sur l'oxymétrie nocturne réalisée avant l'appareillage.

La réalisation des manœuvres respiratoires pour mesure de la CV assise, la PI_{max} et la PSnip avait été impossible pour 8, 7 et 6 patients respectivement, soit 17%, 20% et 13,6% des patients ayant été amenés à réaliser chacune de ces explorations fonctionnelles respiratoires avant l'initiation de la VNI (Figure 6).

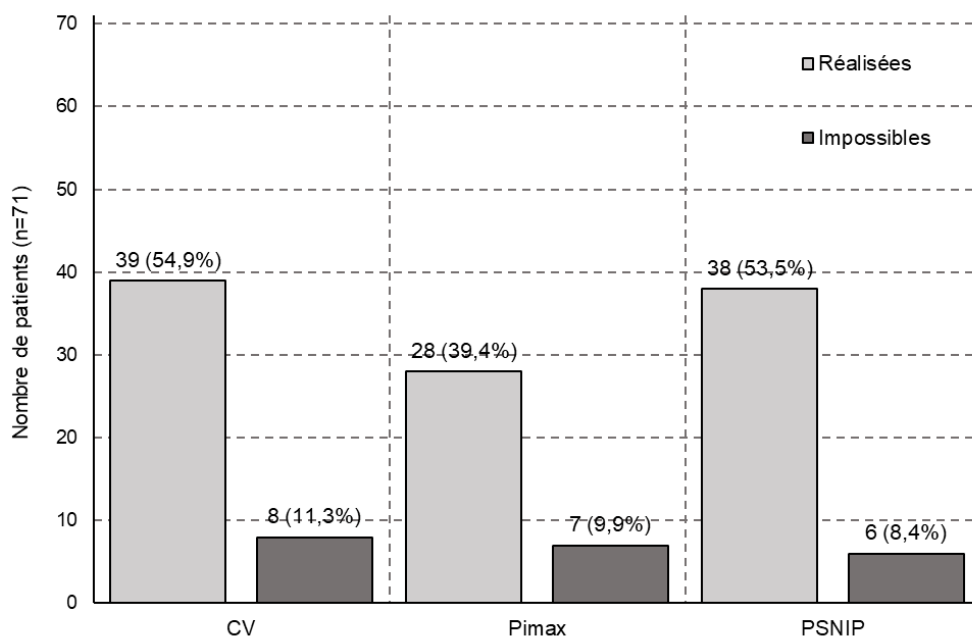


Figure 6. Nombre de réalisations d'EFR avant appareillage et difficultés de réalisation.

Les patients appareillés avant 2017 (avant l'instauration d'une hospitalisation de jour dédiée à la ventilation non invasive) ont eu des EFR moins d'un mois avant l'appareillage dans 40,8% des cas tandis qu'après 2017 la réalisation des EFR avant appareillage atteignait 82,3% (Figure 7). L'EFR réalisée comprenait au moins l'une des mesures suivantes : CV assise, CV couchée, PImax ou PSnip effectuée avec succès.

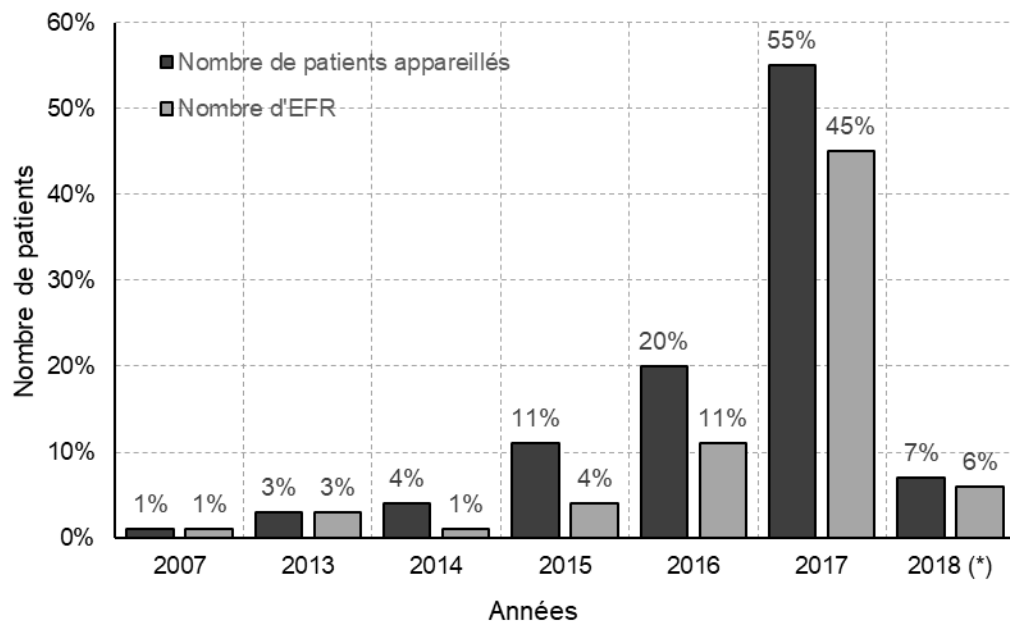


Figure 7. Evolution des réalisations des explorations fonctionnelles respiratoires, avant 2016, et après le début du suivi respiratoire en Hôpital de jour de ventilation à partir de juillet 2016.

La corrélation entre le % de la théorique de la CV assise et le % de la théorique de la PSnip ou le % de la théorique du PI_{max} était faible : $r^2=0,379$; $p=0,0003$ et $r^2=0,292$; $p=0,005$ respectivement (Figure 8) Lorsque la CV assise était à 80% de la théorique le PSnip correspondante était à 40% de sa valeur théorique, de même pour la PI_{max} , celle-ci était à 50% de sa valeur théorique lorsque la CV était à 80% de sa valeur théorique.

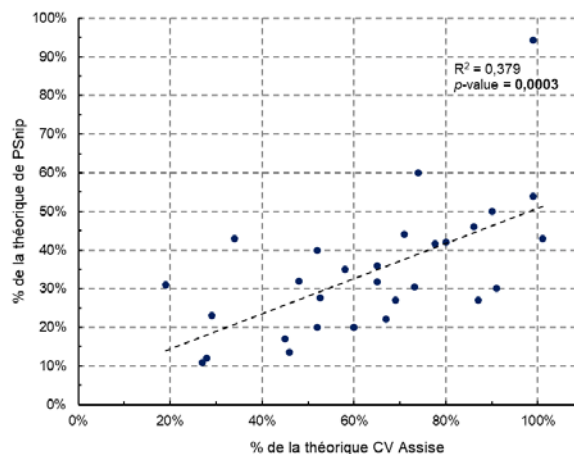
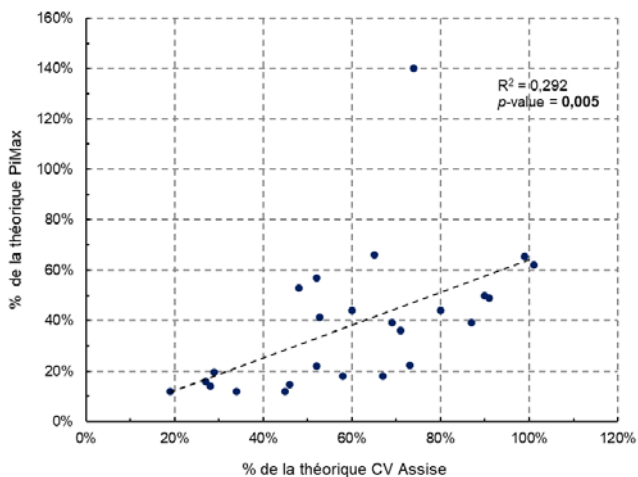


Figure 8. Corrélation entre la CV assise et PSnip ($r=0,614$; $r^2=0,379$; $p=0,0003$) (à droite) et la PImax ($r=0,541$; $r^2=0,292$; $p=0,005$) (à gauche) sur les EFR réalisées à l'appareillage.

Le mode ventilatoire principal était le mode barométrique. Aucun patient n'a bénéficié d'une ventilation en mode volumétrique. La technique mécanique de désencombrement bronchique par « cough assist » a été instaurée chez 13 patients au moment de l'appareillage par VNI (soit 18,8% des patients) et était déjà réalisée avant l'appareillage pour 6 patients (soit 8,7% des patients)(Tableau 6).

	<i>n</i>	Nombre de cas (%) Moyenne ± écart-type
Paramètres du ventilateur		
IPAP	60	12,2 ± 2,1
PEP	60	4,7 ± 1,1
Fréquence respiratoire	52	13,0 ± 1,4
O ₂	54	6 (10,7%)
Type de masque		
Naso-buccal	60	56 (93,3%)
Nasal	60	4 (6,7%)
Technique de kinésithérapie		
Cough assist avant appareillage	69	6 (8,7%)
Cough assist après appareillage	69	13 (18,8%)

Tableau 6. Paramètres initiaux de la ventilation non invasive réalisée en mode barométrique pour l'ensemble des VNI instaurées.

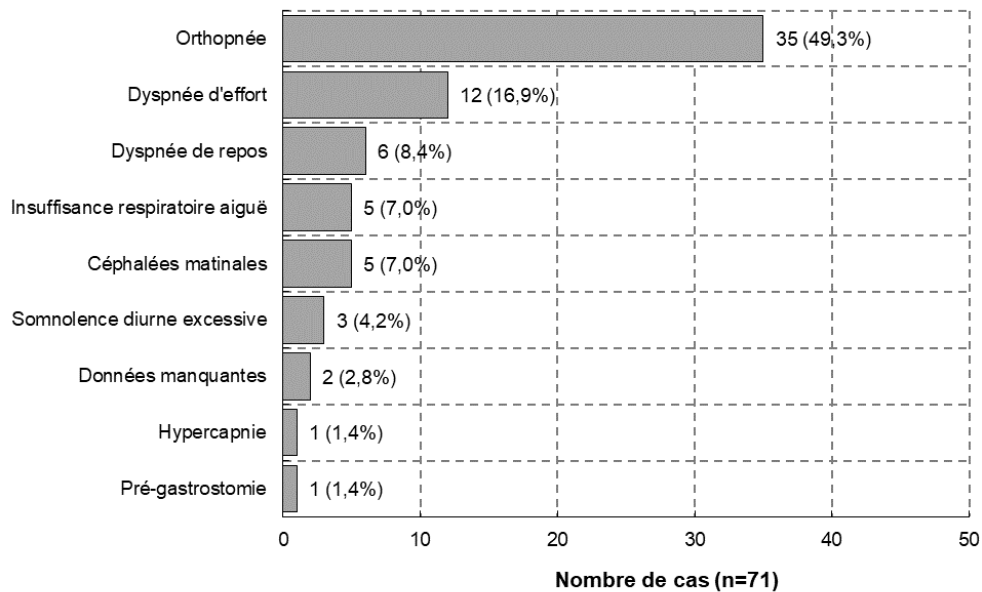


Figure 9. Critères principaux d'appareillage.

L'établissement d'un critère principal de mise en route de la VNI était basé sur la symptomatologie prédominante dans le dossier médical. L'orthopnée représentait le principal critère clinique justifiant la mise en route de la VNI (49,3% des cas), suivie de la dyspnée d'effort (16,9% des cas) et de la dyspnée de repos (8,4% des cas)(Figure 9). L'insuffisance respiratoire aiguë était le critère d'appareillage principal pour 5 patients (7%). La mise en route de la ventilation avant une chirurgie programmée de gastrostomie a été réalisée pour 1 patient.

4.2. RESULTATS DE LA DEUXIEME PARTIE : COMPARAISON DES PATIENTS APPAREILLES MOINS D'UN AN APRES LE DIAGNOSTIC ET PLUS D'UN AN

4.2.1. Comparaison des données épidémiologiques

L'âge au diagnostic était plus élevé dans le groupe appareillage précoce (n=30) avec une moyenne d'âge de 70,5 ans \pm 8,1 ans contre 61,9 ans \pm 12,2 ans dans le groupe de patients avec appareillage tardif (n=36) avec $p=0,006$. Le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic de la SLA était plus court dans le groupe appareillé précocement avec une moyenne de 10,8 \pm 6,1 mois contre 19,0 \pm 27,7 mois mais de façon non significative ($p=0,089$). Il n'existait pas de différence significative sur la présence d'une atteinte bulbaire au diagnostic dans les 2 groupes (44,8% contre 38,9% dans le groupe appareillage tardif) (Figure 10). La forme initiale de la maladie n'était pas significativement différente

dans les 2 groupes. Peu de données étaient disponibles pour permettre une comparaison du score ALSFRS-r au diagnostic (8 données).

Les délais moyens entre le diagnostic de la maladie et l'appareillage par VNI étaient de 5,4 mois \pm 3,2 mois dans le groupe appareillage précoce et de 24,5 mois \pm 10,4 mois dans le groupe appareillage tardif.

	Appareillage précoce		Appareillage tardif		p-value
	n	Nombre de cas (%) Moyenne \pm écart-type	n	Nombre de cas (%) Moyenne \pm écart-type	
Données anthropométriques					
Genre M/F	30	23/7	36	21/15	0,175
Age (années)	27	70,5 \pm 8,1	33	61,9 \pm 12,2	0,006
Délai entre le diagnostic et l'appareillage (mois)	27	5,4 \pm 3,2	33	24,5 \pm 10,4	
Délai entre le début des symptômes et le diagnostic (mois)	27	10,8 \pm 6,1	31	19,0 \pm 27,7	0,089
Forme clinique					
Spinale	29	16 (55,2%)	36	22 (61,1%)	0,818
Bulbaire	29	6 (20,7%)	36	7 (19,4%)	0,900
Mixte	29	7 (24,1%)	36	7 (19,4%)	0,900
Evaluation neurologique au diagnostic					
Score ALSFRS-r	2	40,5	6	42	
Présence d'une atteinte bulbaire	29	13 (44,8%)	36	14 (38,9%)	0,629

Tableau 7. Comparaison des données neurologiques au diagnostic dans le groupe appareillé précocement, c'est-à-dire moins d'un an après le diagnostic (n=30) et dans le groupe appareillé tardivement, plus d'un an après le diagnostic (n=36).

4.2.2. Comparaison des données respiratoires au diagnostic

La présence d'une comorbidité respiratoire (tabac, BPCO, asthme ou syndrome d'apnées du sommeil) n'était pas différente dans les 2 groupes (Tableau 8). Les patients appareillés précocement étaient plus symptomatiques sur le plan respiratoire au diagnostic : 62,5% des patients du groupe appareillage précoce présentaient une dyspnée au diagnostic contre 20% dans le groupe appareillé tardivement ($p=0,014$), et 63,6% des patients présentaient une orthopnée, tandis qu'aucun du groupe appareillage tardif ne présentait d'orthopnée au diagnostic ($p=0,003$) (Figure 10).

La gazométrie artérielle diurne réalisée moins de 6 mois après le diagnostic montrait une différence sur la PaCO₂ et sur le taux de bicarbonate : la PaCO₂ était significativement plus haute dans le groupe appareillage précoce (43,3 \pm 7,3 mmHg contre 38,6 \pm 3,5 mmHg, $p=0,03$) et le taux de bicarbonate était plus élevé dans le groupe appareillage précoce (27,5 \pm 3,6 mmol/l contre 25,6 \pm 1,9 mmol/l, $p=0,036$) (Figure 11). Il n'existait pas de différence significative sur la PaO₂ entre les 2 groupes.

La première oxymétrie nocturne, réalisée moins de 6 mois après le diagnostic montrait une différence significative sur la SpO₂ moyenne, celle-ci était plus basse dans le groupe appareillage précoce que dans le groupe appareillage tardif (90,5% ± 3,1% contre 92,6% ± 2,5% ; $p=0,02$). Le nombre d'enregistrements où le temps passé en dessous de 90% (T90) de SpO₂ était supérieur à 5%, était plus important dans le groupe appareillage précoce (83,3% des enregistrements) que dans le groupe appareillage tardif (40,0% des enregistrements). Le nombre d'enregistrements où la SpO₂ moyenne était inférieure à 92% n'était pas différent dans les 2 groupes ($p=0,128$).

	Appareillage précoce		Appareillage tardif		p-value
	n	Nombre de cas (%) Moyenne ± écart-type	n	Nombre de cas (%) Moyenne ± écart-type	
Co-morbidités respiratoires					
Tabac (actif ou sévère)	30	7 (23,3%)	36	11 (30,5%)	0,711
BPCO	30	2 (6,7%)	36	2 (5,5%)	0,999
Asthme	30	1 (3,3%)	36	2 (5,5%)	0,999
Syndrome d'apnée du sommeil	30	0	36	1 (2,7%)	ns
Symptômes respiratoires au diagnostic					
Dyspnée d'effort ou de repos	16	10 (62,5%)	20	4 (20%)	0,014
Orthopnée	11	7 (63,6%)	22	0	0,003
1^{ères} gazométries artérielles					
PaO ₂	25	78,1 ± 12,9	12	84,1 ± 9,7	0,133
PaCO ₂	25	43,3 ± 7,3	12	38,6 ± 3,5	0,030
HCO ₃	25	27,5 ± 3,6	12	25,6 ± 1,9	0,036
1^{ères} oxymétries nocturnes					
SpO ₂ moyenne	15	90,5 ± 3,1	13	92,6 ± 2,5	0,020
Temps d'enregistrement < 90% (T90)	12	34,1 ± 32,8	10	18,2 ± 29,5	0,164
Nb d'enregistrement avec T90 > 5%	12	10 (83,3%)	10	4 (40,0%)	0,074
Présence de 5 min < 89%	9	5 (55,6%)	7	3 (42,9%)	0,999
Nb SpO ₂ moyenne < 92%	15	10 (66,7%)	13	4 (31%)	0,128

Tableau 8. Comparaison des données respiratoires au diagnostic dans le groupe appareillé précocement c'est-à-dire moins d'un an après le diagnostic (n=30) et dans le groupe appareillé tardivement, plus d'un an après le diagnostic (n=36).

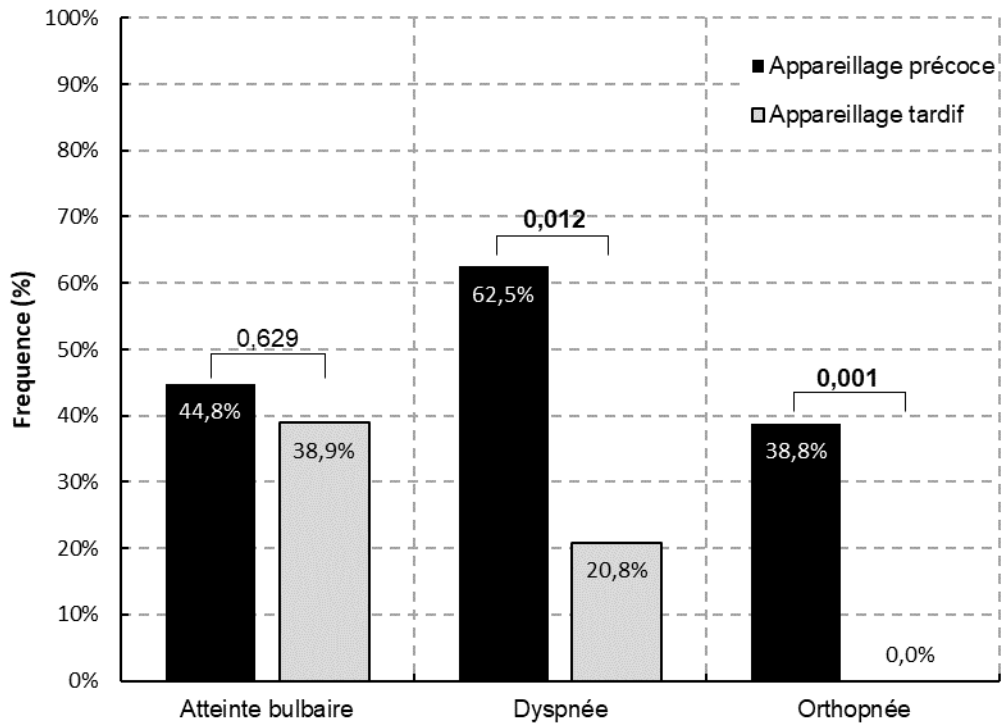


Figure 10. Symptômes présents au diagnostic dans les groupes appareillage précoce (n=30) et appareillage tardif (n=36).

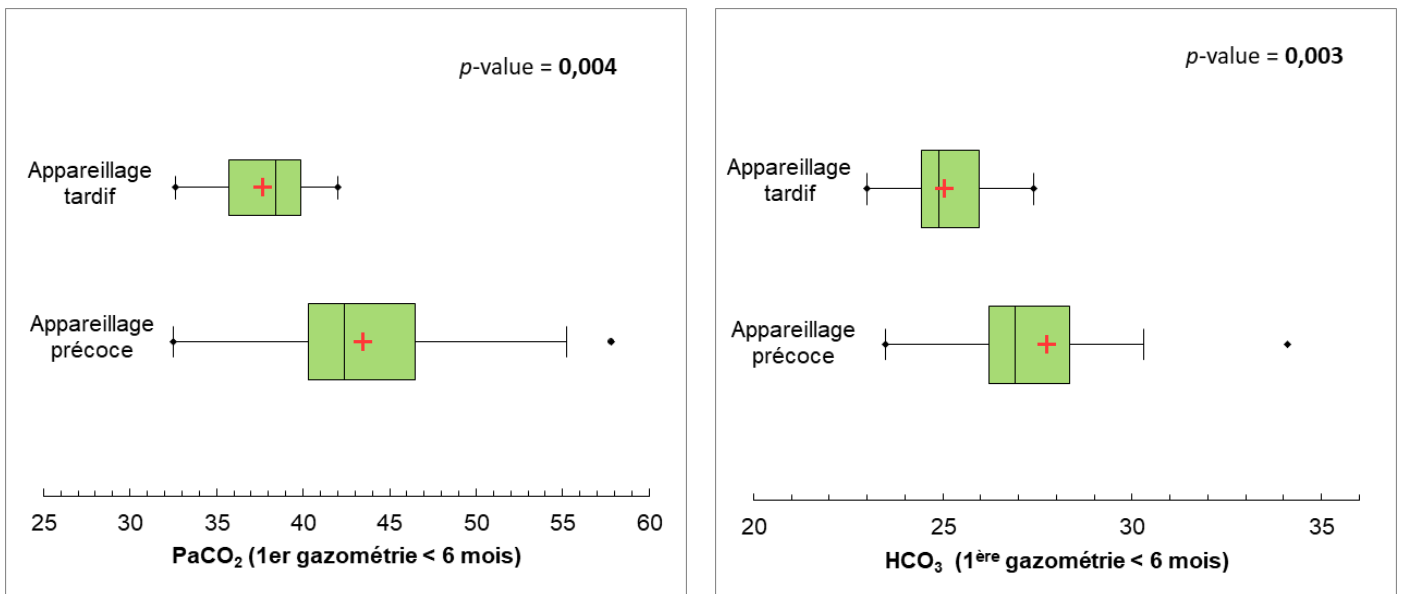


Figure 11. Distribution des valeurs de la PaCO₂ et des HCO₃⁻ sur la première gazométrie dans le groupe appareillage précoce (n=23) et le groupe appareillage tardif (n=29).

4.2.3. Comparaison des données respiratoires à l'appareillage

La CV au moment de l'appareillage par VNI était meilleure dans le groupe de patients appareillés précocement mais de façon non significative ($70 \pm 23,5\%$ contre $55,5 \pm 23,5\%$, $p=0,058$). Les mesures de pressions ($P_{i_{max}}$ et PS_{nip}) semblaient comparables dans les 2 groupes (*Tableau 9*).

La $PaCO_2$ et le taux de bicarbonate n'étaient pas significativement différents en fonction du délai d'appareillage. De même, sur l'oxymétrie il n'y avait pas de différence sur la SpO_2 moyenne ou sur le T90 (*Tableau 9*).

	Appareillage précoce		Appareillage tardif		p-value
	n	Nombre de cas (%) Moyenne \pm écart-type	n	Nombre de cas (%) Moyenne \pm écart-type	
Evaluation EFR à l'appareillage					
CV (% de la théorique)	17	70 \pm 23,5	18	55,5 \pm 23,5	0,058
Plmax (% de la théorique)	14	38,2 \pm 18,2	14	37,1 \pm 34	0,360
PSnip (% de la théorique)	15	35,1 \pm 20,4	20	33 \pm 20	0,700
Gazométries artérielles à l'appareillage					
PaO_2	23	77,2 \pm 9,7	29	75,5 \pm 9,5	0,600
$PaCO_2$	23	45,1 \pm 6,7	29	43,9 \pm 8,6	0,330
HCO_3	23	28,5 \pm 3,1	29	27,9 \pm 3,5	0,420
Oxymétries nocturnes à l'appareillage					
SpO_2 moyenne	22	90,9 \pm 3	26	90,5 \pm 3,8	0,836
Temps < 90% (en %)	16	33,1 \pm 30,6	20	25,7 \pm 32,3	0,355
Présence de 5 min < 89%	22	2 (9%)	26	4 (15,4%)	0,674
Nb SpO_2 moyenne < 92%	22	13 (59,1%)	26	15 (57,7%)	0,999
Nb SpO_2 moyenne < 90%	22	7 (31,8%)	26	10 (38,5%)	0,765

Tableau 9. Examens complémentaires réalisés à l'appareillage par VNI en fonction du délai d'appareillage précoce (n=30) ou tardif (n=36).

4.2.4. Facteurs de risque d'un appareillage précoce

		Odds Ratio	Intervalle de confiance à 95%	p-value
Age au diagnostic	≤ 66 ans	1		
	> 66 ans	4,75	[1,52 - 14,85]	0,007
Age au diagnostic	≤ 65 ans	1		
	> 65 ans	2,85	[0,97 - 8,34]	0,056
Genre	Femme	1		
	Homme	2,34	[0,80 - 6,87]	0,12
Présence d'une dyspnée au diagnostic	NON	1		
	OUI	8,33	[1,91 - 36,44]	0,005
Présence d'une orthopnée au diagnostic	NON	1		
	OUI	29,35	[1,26 - 680,86]	0,035
PaCO₂ moins de 6 mois après diagnostic	≤ 42 mmHg	1		
	> 42 mmHg	14	[1,56 - 125,6]	0,018
PaCO₂ moins de 6 mois après diagnostic	≤ 41 mmHg	1		
	> 41 mmHg	3,82	[0,83 - 17,58]	0,085
HCO₃⁻ moins de 6 mois après diagnostic	≤ 26 mmol/l	1		
	> 26 mmol/l	3,4	[0,8 - 14,44]	0,097
Temps nocturne passé en dessous 90%	≤ 10%	1		
	> 10%	6,25	[1,21 - 32,21]	0,028
Temps nocturne passé en dessous 90%	≤ 5%	1		
	> 5%	6	[0,96 - 37,3]	0,055
SpO₂ nocturne moyenne	≥ 92%	1		
	< 92%	6,04	[1,42 - 25,7]	0,015

Tableau 10. Facteurs de risque d'un appareillage précoce par VNI moins de 1 an après le diagnostic.

Les facteurs de risque associés à un appareillage plus précoce par VNI étaient :

- Un âge supérieur à 66 ans avec un risque relatif de 4,75 [IC95%=1,52 ;14,85],
- La présence d'une dyspnée au diagnostic avec un risque relatif de 8,33 [IC95%=1,91 ; 36,44]
- La présence d'une orthopnée au diagnostic avec un risque relatif de 29,35 [IC95%=1,26 ;680,86]
- Une PaCO₂ supérieure à 42 mmHg sur la première gazométrie avec un risque relatif de 14 [IC95%=1,56 ;125,6]
- Un temps d'enregistrement en dessous de 90% de SpO₂ supérieur à 10% sur la première oxymétrie nocturne avec un risque relatif de 6,25 [IC=1,21 ; 32,21]
- Une SpO₂ moyenne inférieure à 92% sur la première oxymétrie avec un risque relatif de 6,04 [IC95% = 1,42 ; 25,7]

4.2.5. Etudes des survies en fonction du délai d'appareillage par ventilation non invasive

La médiane de survie depuis le diagnostic de la maladie était significativement plus longue dans le groupe de patients appareillés plus d'un an après le diagnostic par rapport aux patients appareillés moins d'un an (52,2 mois contre 34,1 mois, $p=0,023$) (Figure 12). Entre l'appareillage par VNI et le décès, la médiane de survie n'était cependant pas différente entre les 2 groupes, avec une médiane de survie de 18,5 mois dans le groupe de patients appareillés tardivement contre 29,2 mois dans le groupe appareillage précoce ($p=0,999$) (Figure 13).

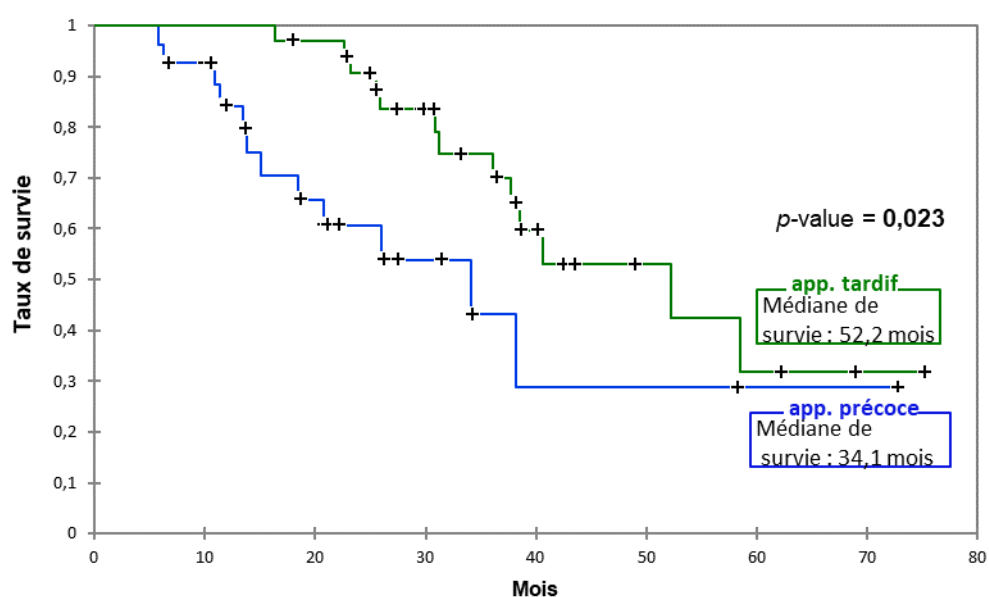


Figure 12. Courbes de survie entre le diagnostic de la maladie et le décès dans le groupe appareillage précoce ($n=30$) et appareillage tardif ($n=36$). Comparaison des survies par test de Log-Rank.

Mediane de survie :	Toutes formes	Appareillage précoce	Appareillage tardif	p -value
Diagnostic-Décès	38,6 (25,9 - .)	34,1 (15,1 - .)	52,2 (31,2 - .)	0,023
Appareillage-Décès	29,2 (8,4 - .)	29,2 (10,1 - .)	18,5 (8,2 - 44,6)	0,999

Tableau 11. Médiane de survie, 1er et 3ème interquartile, en fonction du délai d'appareillage depuis le diagnostic.

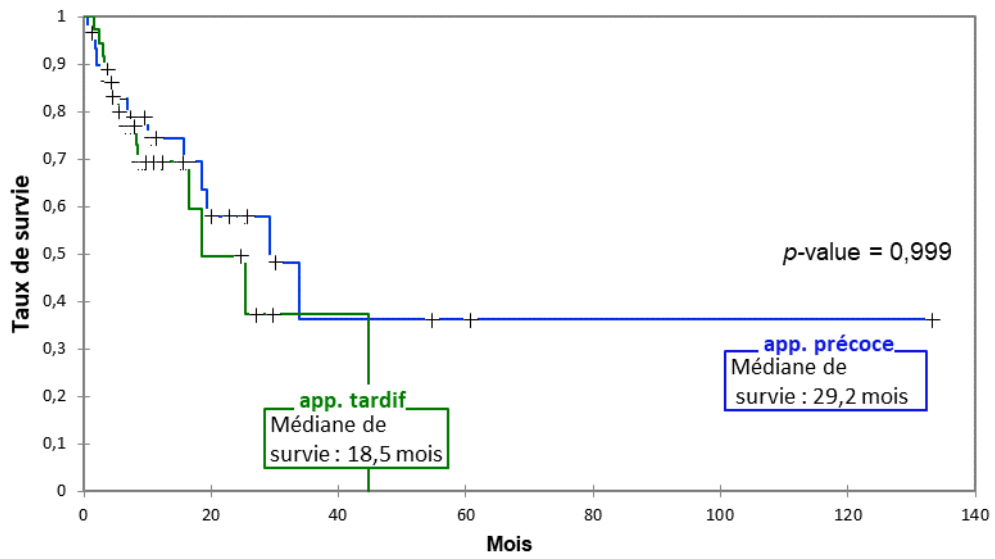


Figure 13. Courbes de survie entre l'appareillage par VNI et le décès dans les groupes appareillage précoce (n=30) et appareillage tardif (n=36). Comparaison des survies par test de Log-rank.

5. DISCUSSION

La sclérose latérale amyotrophique est une pathologie neurodégénérative dont le pronostic est directement lié à la rapidité d'apparition de l'atteinte respiratoire (33). La majorité des décès est secondaire à une insuffisance respiratoire par atteinte diaphragmatique (1,59,83). Le diagnostic précoce de cette atteinte est donc un enjeu majeur dans la prise en charge des patients atteints de la SLA afin d'instaurer au plus tôt un support ventilatoire par VNI pour permettre d'améliorer leur qualité de vie et leur survie (69–71). En 2006, une conférence de consensus nationale a défini les critères cliniques et paracliniques devant faire débiter la VNI afin d'uniformiser la prise en charge respiratoire des patients atteints de cette maladie (6). Le premier objectif de notre étude est d'effectuer une évaluation des conditions d'initiation de la VNI au CHU de Toulouse des patients suivis dans une unité d'hôpital de jour dédiée à la ventilation. Les résultats de cette première partie ont été comparés aux recommandations actuelles d'initiation de la VNI (6,107). D'autre part, certaines études ont montré que l'appareillage par VNI se faisait bien trop souvent tardivement (85,108). Le second objectif de cette étude est de rechercher des facteurs de risque présents au diagnostic d'un appareillage précoce par VNI.

REPRESENTATION EPIDEMIOLOGIQUE

Les données épidémiologiques de notre cohorte de 71 patients suivis en hôpital de jour de ventilation étaient similaires aux données retrouvées dans la littérature. L'âge moyen au diagnostic était de 65,7 ans \pm 11,4 ans, celui-ci correspondait aux âges précédemment retrouvés dans d'autres études européennes (2,4,109). Le délai entre l'apparition des premiers symptômes de la maladie et le diagnostic était similaire à celui retrouvé dans les études épidémiologiques citées précédemment avec un intervalle médian de 11,9 mois [IQR :7-14,8 mois] dans notre cohorte contre 16,4 mois dans l'étude de Gordon et coll. (4), 8 mois dans l'étude de Marin B. et coll. (2) et 9 mois pour Logroscino G. et coll. (109).

Les formes initiales de la pathologie étaient différentes de celles observées dans la littérature; la forme bulbaire était présente dans 18,6% tandis qu'elle est plutôt de l'ordre de 27% à 35% dans les études citées précédemment (2,4,109). Cette proportion plus faible de forme bulbaire est expliquée par une

proportion de forme mixte plus importante qui était présente dans 21,4% des cas dans notre cohorte. Nous avons choisi de décrire une forme mixte car le recueil rétrospectif des informations ne permettait pas de connaître avec certitude si les symptômes avaient débuté par une atteinte spinale ou une atteinte bulbaire pure. De ce fait, un nombre conséquent de patients présentait une association des deux types de symptômes lors de la première consultation avec le neurologue, si bien qu'il était difficile de différencier le type d'atteinte initiale. Cette forme initiale mixte a été décrite par Beghi E. dans une étude épidémiologique relevant une fréquence de 13% de formes mixtes, 29% de formes bulbaires et 58% de formes spinales (24).

UN APPAREILLAGE PAR VNI TARDIF

Nos résultats montrent que la VNI est instaurée alors que la dysfonction diaphragmatique est déjà avancée : symptômes respiratoires importants et tests fonctionnels respiratoires altérés. En effet, les patients à l'appareillage présentent une symptomatologie respiratoire importante avec une dyspnée d'effort dans 95,3% des cas, des symptômes d'hypoventilation alvéolaire nocturne dans 90,7% des cas et une orthopnée dans 76,3% des cas. Les symptômes d'hypoventilation alvéolaire nocturne définis sur la présence d'au moins un symptôme respiratoire parmi les réveils nocturnes, les suffocations nocturnes, la somnolence diurne excessive et les céphalées matinales, pouvaient toutefois être sur-évalués. En effet, les réveils nocturnes présents dans 76,3% des cas sont peu spécifiques d'une symptomatologie respiratoire car ils peuvent être liés à des douleurs ou de l'angoisse (63). Malgré le risque de surestimation des symptômes d'hypoventilation, les symptômes respiratoires présents à l'appareillage étaient le témoin d'une atteinte diaphragmatique avancée puisque l'orthopnée était présente dans 76,3% des cas, le recrutement des muscles du cou dans 62% des cas et la respiration abdominale paradoxale dans 60% des cas. Ces fréquences élevées sont similaires aux données de la littérature où l'orthopnée est présente dans 70% des cas, le recrutement des muscles du cou dans 71% des cas et la respiration abdominale paradoxale dans 45% des cas, dans l'étude de Georges M. et coll. en 2017 (85). L'évaluation fonctionnelle respiratoire réalisée à l'appareillage confirme cette dysfonction diaphragmatique avancée puisque la PI_{max} moyenne à l'appareillage est à 38,2% des valeurs théoriques et la PS_{nip} à 34,3 % des valeurs théoriques.

Ainsi notre étude montre que la VNI est mise en place à un stade où la dysfonction diaphragmatique est déjà avancée, exposant le patient à un risque d'hospitalisation pour insuffisance respiratoire aiguë. Dans notre cohorte, 7% des initiations à la VNI se sont faites en urgence, fréquence bien trop élevée au regard des conséquences d'une hospitalisation en urgence sur la mortalité du patient ayant une SLA (59). Différentes explications peuvent être données à ce constat.

Premièrement, ces résultats sont inhérents aux recommandations françaises. En effet, celles-ci indiquent la VNI lorsque le patient devient symptomatique sur le plan respiratoire en association avec des critères paracliniques objectifs contrairement à certaines recommandations suivies par d'autres pays (81,110,111)(Annexe 3). En effet, au Royaume-Uni, les recommandations d'appareillage par VNI suivent le *National Institute for Health and Care Excellence* autorisant l'initiation de la VNI lorsque la CV est inférieure à 50% de la valeur théorique, ou lorsque le PI_{max} ou le PS_{nip} sont inférieurs à 40 cmH_2O en l'absence de symptôme respiratoire associé (111). Lorsqu'il existe des symptômes respiratoires, une CV inférieure à 80% suffit à poser l'indication d'une VNI (Annexe 3). Aux Etats-Unis, il est également possible d'initier la VNI lorsque la CV est inférieure à 50% de la théorique, ou lorsque la PI_{max} est inférieure à 60 cmH_2O , ou lorsque l'oxymétrie retrouve une $SpO_2 < 4\%$ de la ligne de base en l'absence de symptôme respiratoire (81). De même, le seuil de 50% de la théorique pour la CV qui est utilisé dans les recommandations françaises, ainsi qu'aux Etats-Unis ou au Canada, pourrait être trop restrictif comme le montre notre étude où la CV était de 63,4% en moyenne à l'initiation de la VNI. Ainsi, les recommandations européennes ont intégré un seuil de 80% pour permettre un appareillage plus précoce si des symptômes respiratoires sont déjà présents (107). Il pourrait être intéressant d'augmenter le seuil français, d'autant plus que la CV est plus fréquemment réalisée que le PI_{max} ou la PS_{nip} (85,112). De plus, nos résultats peuvent être expliqués par le fait que peu de cliniciens proposent la mise en route de la VNI en l'absence de symptômes (27,112,113). Seuls deux patients ne présentaient aucun symptôme respiratoire dans notre cohorte, pour lesquels la VNI avait été débutée en vue d'une chirurgie programmée de gastrostomie ou une hypercapnie à la gazométrie. Il est en effet difficile d'initier un traitement lourd tel que la ventilation non invasive alors que le patient n'est pas symptomatique, ceci risquerait de diminuer l'adhérence à la VNI (73,114).

Enfin, ces résultats peuvent aussi être expliqués par des tests respiratoires fonctionnels qui ne sont pas toujours réalisés ou réalisables. Dans notre cohorte, l'évaluation fonctionnelle respiratoire n'a pas été réalisée pour tous les patients. La CV était réalisée seulement pour 55% des patients, 28% des patients avaient eu une CV couchée, et 39% avaient eu une mesure de la PI_{max} et 53% du PS_{nip} . Il existe donc une sous-évaluation fonctionnelle respiratoire en dépit des recommandations HAS indiquant une évaluation trimestrielle. Cette sous-évaluation a déjà été rapportée par d'autres cohortes (85,115,116). Dans l'étude de Georges et coll., la CV est réalisée pour 66% des patients, la CV couchée pour 33% des patients, la PI_{max} pour 55% des patients, le PS_{nip} pour 53% des patients (85). Dans l'étude de Lechtzin N. et coll., l'analyse rétrospective des dossiers médicaux retrouvait l'absence de réalisation de la CV dans les 3 mois précédant la mise en route de la VNI dans 53% des cas (115). Cette sous-évaluation fonctionnelle respiratoire peut être expliquée par différents facteurs :

- Nécessité de matériel adéquat pour réaliser les tests au lit du patient ;
- Impossibilité parfois de réaliser les tests : 20% de nos patients n'avaient pas pu effectuer la PI_{max} et 17% n'avaient pas pu faire la CV, ceci pouvant être expliqué par le grand nombre de patients présentant une altération des fonctions bulbaires à l'appareillage (65,7% des patients) ;
- Possibilité de justifier la mise en route de la VNI sur les données de l'oxymétrie nocturne ou de la gazométrie diurne.

La gazométrie artérielle, quant à elle, est plus fréquemment réalisée dans notre cohorte, celle-ci étant plus facilement réalisable au lit du patient et ne requiert pas de plateau technique contrairement aux explorations fonctionnelles respiratoires. Mais même si celle-ci est plus souvent réalisée, 60% des patients de notre cohorte et appareillés par VNI n'ont pas d'hypercapnie à l'initiation du support ventilatoire alors que la symptomatologie respiratoire est déjà importante.

Nos résultats confirment donc les limites des critères actuels recommandés pour la mise en place de la ventilation non invasive chez les patients SLA, entraînant un appareillage tardif. Le développement d'une unité d'hospitalisation de jour a permis de renforcer la collaboration entre pneumologues et neurologues et de bénéficier d'un accès plus facile aux tests d'explorations fonctionnelles respiratoires. Néanmoins d'autres outils pour pallier les limites des critères HAS doivent se développer. En effet, un appareillage précoce pourrait avoir un bénéfice sur la vitesse de déclin de la CV, sur la compliance pulmonaire et sur la survie (71,115,117,118). En 2007, Lechtzin N. réalise une étude rétrospective sur le bénéfice d'une ventilation plus précoce dans la SLA. Dans cette étude, lorsque la CV était supérieure à 65%, l'appareillage par VNI était associé à une meilleure survie (115). L'appareillage précoce était ainsi un facteur protecteur de survenue de décès ou de ventilation invasive par trachéotomie. La médiane de survie chez ces patients appareillés plus précocement était de 2,7 ans contre 1,8 ans dans l'autre groupe ($p=0,045$). D'autres auteurs se sont intéressés à l'intérêt d'une VNI précoce, par exemple, Pinto A. et coll. ont montré une amélioration de la survie de 11 mois ($p=0,002$) quand la VNI était débutée sur des critères oxymétriques seuls (nombre de désaturation par heure supérieur à 15) comparativement à l'initiation sur une hypercapnie à la gazométrie (119).

Il pourrait être intéressant pour pallier ces limites de déterminer les facteurs de risque d'un appareillage précoce par VNI au diagnostic afin d'adapter au mieux le suivi des patients présentant ces critères et de développer de nouveaux outils diagnostiques de l'atteinte diaphragmatique tels l'échographie diaphragmatique.

FACTEURS DE RISQUE D'APPAREILLAGE PRECOCE PAR VNI

La recherche de facteurs de risque d'un appareillage précoce pourrait permettre d'établir un score prédictif d'appareillage précoce et d'adapter alors le suivi des patients en fonction de ce risque pour diagnostiquer au plus tôt l'atteinte diaphragmatique. Dans notre étude, nous avons retrouvé que l'âge supérieur à 66 ans, le sexe masculin, la présence de symptômes de dyspnée ou d'orthopnée, la présence d'une SpO₂ moyenne nocturne inférieure à 92% et qu'une PaCO₂ supérieure à 42 mmHg étaient associés à une augmentation du risque de nécessiter une VNI dans l'année suivant le diagnostic.

Un âge plus élevé au diagnostic est associé au risque d'être appareillé précocement. En effet, l'âge est probablement un des facteurs pronostiques péjoratifs le plus important rapporté par de nombreuses études dans la littérature (5,8,27,28,120,121). Cette association est donc probablement en lien avec une atteinte respiratoire plus sévère ou plus précoce chez les patients plus âgés. Contrairement à la littérature, nous n'avons pas démontré que l'atteinte bulbaire au diagnostic était associée à un risque d'appareillage précoce (*Figure 10*). Dans l'étude de Santos C. et coll., l'atteinte respiratoire était plus importante chez les patients bulbaires, qui présentaient une hypoventilation alvéolaire plus précoce et fréquente, pouvant être favorisée par d'avantage d'apnées obstructives (122). Une explication possible à cette absence de relation pourrait être que les patients bulbaires dans notre cohorte ont bénéficié d'une VNI trop tardive par défaut de diagnostic précoce de l'atteinte diaphragmatique probablement secondaire au manque de spécificité et de sensibilité des examens (gazométrie et EFR) (97,99) ou de difficultés de réalisation des manœuvres respiratoires de la CV ou du P_I_{max}.

Ces facteurs de risque doivent être confirmés et affinés par une étude prospective...

LIMITES DES RESULTATS DE NOTRE ETUDE

Notre étude a été limitée par le nombre important de données manquantes en lien avec l'analyse rétrospective, notamment pour ce qui concerne les données de l'examen clinique, des symptômes et du score ALSFRS-r. Ainsi beaucoup d'analyses sont à la limite de la significativité par manque de données. La recherche de facteurs prédictifs d'appareillage précoce a donc manqué de puissance et pourra être affinée par la mise en place d'une étude descriptive avec suivi prospectif. De plus, il serait nécessaire d'intégrer l'évaluation fonctionnelle respiratoire dans la recherche de ces facteurs prédictifs. Nous n'avons pu le réaliser au vu de l'absence de réalisation d'EFR systématique au

diagnostic. L'atteinte respiratoire au diagnostic de la pathologie a une valeur pronostique péjorative importante.

Concernant l'analyse statistique comparative, les données de l'oxymétrie nocturne et de la gazométrie artérielle, considérées comme celles réalisées au diagnostic de la maladie, étaient celles réalisées dans les 6 mois suivant le diagnostic, par manque de données disponibles au diagnostic de la maladie. Or certains de ces examens ont nécessairement conclu à l'indication d'une ventilation non invasive dans le groupe de patient appareillé précocement. Il est donc certain que ces données ont été responsables d'un biais de sélection important.

INTERETS D'AUTRES OUTILS COMPLEMENTAIRES

D'autres outils diagnostiques pourraient permettre un dépistage plus précoce de l'atteinte diaphragmatique.

L'échographie diaphragmatique est un outil non invasif et réalisable au lit du patient permettant une évaluation fonctionnelle du diaphragme au cours de manœuvres inspiratoires. Cette technique pourrait ainsi répondre aux critères de bonne qualité du bilan respiratoire définis par la HAS comme « facilement réalisable », « le moins traumatisant possible » et « utilisable pour une surveillance régulière » (6). En position demi-assise à 45°, par voie sous costale, les variations de l'amplitude du dôme diaphragmatique peuvent être mesurées au cours d'une respiration calme ou maximale, appelée « course diaphragmatique ». Des valeurs seuils en dessous desquelles une parésie diaphragmatique est probable ont pu être proposées (123–126). S'ajoute à cette mesure dynamique la possibilité de mesurer l'épaisseur du diaphragme au niveau de la zone d'apposition (fraction de raccourcissement), qui varie peu au cours du cycle respiratoire lorsqu'il existe une atteinte de la conduction nerveuse (127). Cette mesure possède une bonne corrélation avec la CV, avec la PSnip et avec la réponse à une stimulation phrénique d'intensité variable (128). Ces mesures ont pu être confirmées par plusieurs équipes mais à ce jour il n'existe pas de seuil précis de la fraction de raccourcissement et de la course diaphragmatique prédisant avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité la survenue d'une insuffisance respiratoire dans la SLA (129,130). D'autres études sont nécessaires pour établir l'apport diagnostique de l'échographie diaphragmatique dans la SLA.

La capnographie est un second outil diagnostique intéressant par ses capacités de monitorer la pression partielle transcutanée en gaz carbonique au cours d'un enregistrement nocturne de 8h, réalisable à domicile, pouvant apporter une information plus complète que l'oxymétrie seule. Elle a par ailleurs davantage de sensibilité et de spécificité que l'oxymétrie nocturne dans la recherche d'une

hypoventilation alvéolaire nocturne (104,131–133). Sa réalisation fait d'ores et déjà partie de nos pratiques puisque 17 patients de notre cohorte avaient bénéficié d'un enregistrement avant leur appareillage. Cependant, il semble nécessaire d'établir des critères diagnostiques d'une hypoventilation alvéolaire nocturne ainsi que des critères de bonne réalisation de cet examen souvent marqué par de nombreuses pertes de signal.

Une étude prospective est actuellement en cours au CHU de Toulouse depuis le 1^{er} décembre 2017 : l'étude PREDAPP. L'inclusion et le suivi de patients atteints d'une SLA dès le diagnostic de la maladie aura pour objectifs :

1/ d'établir un score prédictif d'appareillage précoce par VNI en analysant les données cliniques et paracliniques, neurologiques et respiratoires ;

2/ d'évaluer l'apport diagnostique de l'échographie diaphragmatique et de la capnographie transcutanée dans le dépistage de la dysfonction diaphragmatique.

6. CONCLUSION

Notre étude démontre les limites des recommandations françaises actuelles concernant l'initiation d'un support ventilatoire par ventilation non invasive (VNI) chez le patient suivi pour une sclérose latérale amyotrophique (SLA). L'appareillage par VNI est réalisé alors que le patient présente le plus souvent une atteinte diaphragmatique sévère avec la présence d'une orthopnée à l'appareillage, d'une hypercapnie et de valeurs de la P_Imax et de la P_SniP très abaissées. De plus, la moitié des patients ne bénéficient pas d'évaluation fonctionnelle diaphragmatique complète au moment de l'appareillage comme recommandé.

Les outils actuels d'évaluation de la fonction diaphragmatique ne permettent donc pas un dépistage précoce de l'atteinte diaphragmatique et expose le patient à un risque d'hospitalisation en urgence pour insuffisance respiratoire aiguë.

Des facteurs de risque d'appareillage précoce existent tels que l'âge supérieur à 66 ans, la saturation nocturne en oxygène inférieure à 92% de moyenne, la PaCO₂ supérieure à 42 mmHg et la présence d'une dyspnée dès le diagnostic. Ces facteurs peuvent aider à pallier les limites des outils actuels de dépistage de l'atteinte diaphragmatique et ainsi aider à l'adaptation du suivi respiratoire. D'autres études sont nécessaires afin d'identifier l'ensemble des facteurs de risque d'appareillage précoce permettant d'établir un score prédictif.

De plus, de nouveaux outils permettant d'évaluer la fonction diaphragmatique et ses conséquences doivent être évalués et intégrés à cette démarche, tels que l'échographie diaphragmatique et la capnographie transcutanée nocturne.

Vu Le Président de Thèse
Le 14/09/2019

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Ranguel

A.09.18

E. SERRANO

Professeur Alain DIDIER
Chef de Service - RPPS : 10002858453
Pôle des Voies Respiratoires
C.N.U. Toulouse - Hôpital Larrey
24, chemin de Pouvoirville
TSA 30030 - 31059 TOULOUSE Cedex 9

BIBLIOGRAPHIE

1. Gil J, Funalot B, Verschueren A, Danel-Brunaud V, Camu W, Vandenberghe N, et al. Causes of death amongst French patients with amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *Eur J Neurol*. nov 2008;15(11):1245-51.
2. Marin B, Hamidou B, Couratier P, Nicol M, Delzor A, Raymondeau M, et al. Population-based epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in an ageing Europe--the French register of ALS in Limousin (FRALim register). *Eur J Neurol*. oct 2014;21(10):1292-300, e78-79.
3. Haverkamp LJ, Appel V, Appel SH. Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population. Validation of a scoring system and a model for survival prediction. *Brain*. juin 1995;118 (Pt 3):707-19.
4. Gordon PH, Salachas F, Bruneteau G, Pradat P-F, Lacomblez L, Gonzalez-Bermejo J, et al. Improving survival in a large French ALS center cohort. *J Neurol*. sept 2012;259(9):1788-92.
5. Louwese ES, Visser CE, Bossuyt PM, Weverling GJ. Amyotrophic lateral sclerosis: mortality risk during the course of the disease and prognostic factors. The Netherlands ALS Consortium. *J Neurol Sci*. oct 1997;152 Suppl 1:S10-17.
6. Haute Autorité de Santé. [HAS recommendations on amyotrophic lateral sclerosis]. *Rev Neurol (Paris)*. juin 2006;162 Spec No 2:4S363-364S393.
7. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 12 mars 2011;377(9769):942-55.
8. Couratier P, Marin B, Lautrette G, Nicol M, Preux P-M. [Epidemiology, clinical spectrum of ALS and differential diagnoses]. *Presse Med*. mai 2014;43(5):538-48.
9. Vucic S, Rothstein JD, Kiernan MC. Advances in treating amyotrophic lateral sclerosis: insights from pathophysiological studies. *Trends Neurosci*. août 2014;37(8):433-42.
10. Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev*. 24 janv 2007;(1):CD001447.
11. Pradat P-F, Camdessanché J-P, Carlier L, Cintas P, Corcia P, Danel-Brunaud V, et al. [Update on fundamental and clinical research in amyotrophic lateral sclerosis]. *Rev Neurol (Paris)*. juill 2009;165(6-7):532-41.
12. Cetin H, Rath J, Füzi J, Reichardt B, Fülöp G, Koppi S, et al. Epidemiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Effect of Riluzole on Disease Course. *Neuroepidemiology*. 2015;44(1):6-15.
13. Clavelou P, Blanquet M, Peyrol F, Ouchchane L, Gerbaud L. Rates of progression of weight and forced vital capacity as relevant measurement to adapt amyotrophic lateral sclerosis management for patient Result of a French multicentre cohort survey. *J Neurol Sci*. 15 août 2013;331(1-2):126-31.
14. Gallassi R, Montagna P, Ciardulli C, Lorusso S, Mussuto V, Stracciari A. Cognitive impairment in motor neuron disease. *Acta Neurol Scand*. juin 1985;71(6):480-4.
15. David AS, Gillham RA. Neuropsychological study of motor neuron disease. *Psychosomatics*. juin 1986;27(6):441-5.
16. Kew JJ, Goldstein LH, Leigh PN, Abrahams S, Cosgrave N, Passingham RE, et al. The relationship between abnormalities of cognitive function and cerebral activation in amyotrophic lateral sclerosis. A neuropsychological and positron emission tomography study. *Brain*. déc 1993;116 (Pt 6):1399-423.

17. Kew JJ, Leigh PN, Playford ED, Passingham RE, Goldstein LH, Frackowiak RS, et al. Cortical function in amyotrophic lateral sclerosis. A positron emission tomography study. *Brain*. juin 1993;116 (Pt 3):655-80.
18. Snowden JS, Harris J, Richardson A, Rollinson S, Thompson JC, Neary D, et al. Frontotemporal dementia with amyotrophic lateral sclerosis: a clinical comparison of patients with and without repeat expansions in C9orf72. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. avr 2013;14(3):172-8.
19. Newsom-Davis IC, Lyall RA, Leigh PN, Moxham J, Goldstein LH. The effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on cognitive function in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. oct 2001;71(4):482-7.
20. Kelly DA, Claypoole KH, Coppel DB. Sleep apnea syndrome: symptomatology, associated features, and neurocognitive correlates. *Neuropsychol Rev*. déc 1990;1(4):323-42.
21. Bédard MA, Montplaisir J, Richer F, Rouleau I, Malo J. Obstructive sleep apnea syndrome: pathogenesis of neuropsychological deficits. *J Clin Exp Neuropsychol*. nov 1991;13(6):950-64.
22. del Aguila MA, Longstreth WT, McGuire V, Koepsell TD, van Belle G. Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Neurology*. 11 mars 2003;60(5):813-9.
23. Millul A, Beghi E, Logroscino G, Micheli A, Vitelli E, Zardi A. Survival of Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis in a Population-Based Registry. *Neuroepidemiology*. 2 sept 2005;25(3):114-9.
24. Beghi E, Millul A, Logroscino G, Vitelli E, Micheli A, SLALOM GROUP. Outcome measures and prognostic indicators in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*. juin 2008;9(3):163-7.
25. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chio' A, Couratier P, Mitchell JD, et al. Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: new evidence and unsolved issues. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. janv 2008;79(1):6-11.
26. Gil J, Preux P-M, Alioum A, Ketzoian C, Desport J-C, Druet-Cabanac M, et al. Disease progression and survival in ALS: first multi-state model approach. *Amyotroph Lateral Scler*. août 2007;8(4):224-9.
27. Chiò A, Mora G, Leone M, Mazzini L, Cocito D, Giordana MT, et al. Early symptom progression rate is related to ALS outcome: a prospective population-based study. *Neurology*. 9 juill 2002;59(1):99-103.
28. Preux PM, Couratier P, Boutros-Toni F, Salle JY, Tabaraud F, Bernet-Bernady P, et al. Survival prediction in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Age and clinical form at onset are independent risk factors. *Neuroepidemiology*. 1996;15(3):153-60.
29. Forbes RB, Colville S, Cran GW, Swingler RJ, Scottish Motor Neurone Disease Register. Unexpected decline in survival from amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. déc 2004;75(12):1753-5.
30. de Carvalho M, Matias T, Coelho F, Evangelista T, Pinto A, Luís ML. Motor neuron disease presenting with respiratory failure. *J Neurol Sci*. août 1996;139 Suppl:117-22.
31. Desport JC, Preux PM, Truong TC, Vallat JM, Sautereau D, Couratier P. Nutritional status is a prognostic factor for survival in ALS patients. *Neurology*. 22 sept 1999;53(5):1059-63.
32. Körner S, Hendricks M, Kollewe K, Zapf A, Dengler R, Silani V, et al. Weight loss, dysphagia and supplement intake in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS): impact on quality of life and therapeutic options. *BMC Neurol*. 12 juill 2013;13:84.
33. Czaplinski A, Yen AA, Appel SH. Forced vital capacity (FVC) as an indicator of survival and disease progression in an ALS clinic population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mars 2006;77(3):390-2.

34. 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)*. mai 2002;158(5 Pt 1):575-8.
35. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *J Neurol Sci*. 31 oct 1999;169(1-2):13-21.
36. Vial C. Quels sont les critères cliniques de SLA en fonction des formes cliniques ? *Revue Neurologique*. 1 juin 2006;162:25-8.
37. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL, World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. déc 2000;1(5):293-9.
38. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial « Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis » workshop contributors. *J Neurol Sci*. juill 1994;124 Suppl:96-107.
39. World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases Subcommittee on Motor Neuron Disease. Airlie House guidelines. Therapeutic trials in amyotrophic lateral sclerosis. Airlie House « Therapeutic Trials in ALS » Workshop Contributors. *J Neurol Sci*. mai 1995;129 Suppl:1-10.
40. Arnulf I, Similowski T, Salachas F, Garma L, Mehiri S, Attali V, et al. Sleep disorders and diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. mars 2000;161(3 Pt 1):849-56.
41. García-Pachón E, Martí J, Mayos M, Casan P, Sanchis J. Clinical significance of upper airway dysfunction in motor neurone disease. *Thorax*. sept 1994;49(9):896-900.
42. Similowski T, Attali V, Bensimon G, Salachas F, Mehiri S, Arnulf I, et al. Diaphragmatic dysfunction and dyspnoea in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Respir J*. févr 2000;15(2):332-7.
43. Similowski T, Duguet A, Prodanovic H, Straus C. Exploration du diaphragme en réanimation. *Réanimation*. 1 janv 2003;12(1):6-18.
44. Macefield G, Gandevia SC. The cortical drive to human respiratory muscles in the awake state assessed by premotor cerebral potentials. *J Physiol (Lond)*. août 1991;439:545-58.
45. Smejkal V, Druga R, Tintera J. Brain activation during volitional control of breathing. *Physiol Res*. 2000;49(6):659-63.
46. Kimura K, Tachibana N, Kimura J, Shibasaki H. Sleep-disordered breathing at an early stage of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 15 mars 1999;164(1):37-43.
47. Douglas NJ, White DP, Pickett CK, Weil JV, Zwillich CW. Respiration during sleep in normal man. *Thorax*. nov 1982;37(11):840-4.
48. Gould GA, Gugger M, Molloy J, Tsara V, Shapiro CM, Douglas NJ. Breathing pattern and eye movement density during REM sleep in humans. *Am Rev Respir Dis*. oct 1988;138(4):874-7.
49. Tabachnik E, Muller NL, Bryan AC, Levison H. Changes in ventilation and chest wall mechanics during sleep in normal adolescents. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. sept 1981;51(3):557-64.

50. Douglas NJ, White DP, Weil JV, Pickett CK, Zwillich CW. Hypercapnic ventilatory response in sleeping adults. *Am Rev Respir Dis.* nov 1982;126(5):758-62.
51. Fink BR. Influence of cerebral activity in wakefulness on regulation of breathing. *J Appl Physiol.* janv 1961;16:15-20.
52. Wiegand L, Zwillich CW, White DP. Collapsibility of the human upper airway during normal sleep. *J Appl Physiol.* avr 1989;66(4):1800-8.
53. Kubin L, Davies RO, Pack AI. Control of Upper Airway Motoneurons During REM Sleep. *News Physiol Sci.* avr 1998;13:91-7.
54. Johnson MW, Remmers JE. Accessory muscle activity during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* oct 1984;57(4):1011-7.
55. Stradling JR, Kozar LF, Dark J, Kirby T, Andrey SM, Phillipson EA. Effect of acute diaphragm paralysis on ventilation in awake and sleeping dogs. *Am Rev Respir Dis.* sept 1987;136(3):633-7.
56. Bourke SC, Shaw PJ, Gibson GJ. Respiratory function vs sleep-disordered breathing as predictors of QOL in ALS. *Neurology.* 11 déc 2001;57(11):2040-4.
57. De Carvalho M, Costa J, Pinto S, Pinto A. Percutaneous nocturnal oximetry in amyotrophic lateral sclerosis: Periodic desaturation. *Amyotrophic Lateral Sclerosis.* janv 2009;10(3):154-61.
58. McCool FD. Global physiology and pathophysiology of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* janv 2006;129(1 Suppl):48S-53S.
59. Pisa FE, Logroscino G, Giacomelli Battiston P, Barbone F. Hospitalizations due to respiratory failure in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis and their impact on survival: a population-based cohort study. *BMC Pulm Med.* 3 nov 2016;16(1):136.
60. Sancho J, Servera E, Marín J, Vergara P, Belda FJ, Bach JR. Effect of lung mechanics on mechanically assisted flows and volumes. *Am J Phys Med Rehabil.* sept 2004;83(9):698-703.
61. Gay PC, Westbrook PR, Daube JR, Litchy WJ, Windebank AJ, Iverson R. Effects of alterations in pulmonary function and sleep variables on survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Mayo Clin Proc.* juill 1991;66(7):686-94.
62. Gelinás DF, O'Connor P, Miller RG. Quality of life for ventilator-dependent ALS patients and their caregivers. *J Neurol Sci.* oct 1998;160 Suppl 1:S134-136.
63. Radunović A, Mitsumoto H, Leigh PN. Clinical care of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol.* oct 2007;6(10):913-25.
64. Sancho J, Servera E, Morelot-Panzini C, Salachas F, Similowski T, Gonzalez-Bermejo J. Non-invasive ventilation effectiveness and the effect of ventilatory mode on survival in ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* mars 2014;15(1-2):55-61.
65. Bach JR. Amyotrophic lateral sclerosis: prolongation of life by noninvasive respiratory AIDS. *Chest.* juill 2002;122(1):92-8.
66. Lyall RA, Donaldson N, Fleming T, Wood C, Newsom-Davis I, Polkey MI, et al. A prospective study of quality of life in ALS patients treated with noninvasive ventilation. *Neurology.* 10 juill 2001;57(1):153-6.
67. Bach JR. Update and perspectives on noninvasive respiratory muscle aids. Part 1: The inspiratory aids. *Chest.* avr 1994;105(4):1230-40.
68. Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation in neuromuscular disease. Enough is enough! *Chest.* févr 1994;105(2):337-8.

69. Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullock RE, Shaw PJ, Gibson GJ. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*. févr 2006;5(2):140-7.
70. Aboussouan LS, Khan SU, Meeker DP, Stelmach K, Mitsumoto H. Effect of noninvasive positive-pressure ventilation on survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Intern Med*. 15 sept 1997;127(6):450-3.
71. Kleopa KA, Sherman M, Neal B, Romano GJ, Heiman-Patterson T. Bipap improves survival and rate of pulmonary function decline in patients with ALS. *J Neurol Sci*. 15 mars 1999;164(1):82-8.
72. Windisch W, on behalf of the quality of life in home mechanical ventilation study group. Impact of home mechanical ventilation on health-related quality of life. *European Respiratory Journal*. 1 nov 2008;32(5):1328-36.
73. Bourke SC, Bullock RE, Williams TL, Shaw PJ, Gibson GJ. Noninvasive ventilation in ALS: indications and effect on quality of life. *Neurology*. 22 juill 2003;61(2):171-7.
74. Pinto AC, Evangelista T, Carvalho M, Alves MA, Sales Luís ML. Respiratory assistance with a non-invasive ventilator (Bipap) in MND/ALS patients: survival rates in a controlled trial. *J Neurol Sci*. mai 1995;129 Suppl:19-26.
75. Baydur A, Layne E, Aral H, Krishnareddy N, Topacio R, Frederick G, et al. Long term non-invasive ventilation in the community for patients with musculoskeletal disorders: 46 year experience and review. *Thorax*. janv 2000;55(1):4-11.
76. Barbé F, Quera-Salva MA, de Lattre J, Gajdos P, Agustí AG. Long-term effects of nasal intermittent positive-pressure ventilation on pulmonary function and sleep architecture in patients with neuromuscular diseases. *Chest*. nov 1996;110(5):1179-83.
77. Mellies U, Ragette R, Dohna Schwake C, Boehm H, Voit T, Teschler H. Long-term noninvasive ventilation in children and adolescents with neuromuscular disorders. *Eur Respir J*. oct 2003;22(4):631-6.
78. Goldstein RS, De Rosie JA, Avendano MA, Dolmage TE. Influence of noninvasive positive pressure ventilation on inspiratory muscles. *Chest*. févr 1991;99(2):408-15.
79. Georges M, Morawiec E, Raux M, Gonzalez-Bermejo J, Pradat P-F, Similowski T, et al. Cortical drive to breathe in amyotrophic lateral sclerosis: a dyspnoea-worsening defence? *Eur Respir J*. 2016;47(6):1818-28.
80. Díaz O, Bégin P, Andresen M, Prieto ME, Castillo C, Jorquera J, et al. Physiological and clinical effects of diurnal noninvasive ventilation in hypercapnic COPD. *Eur Respir J*. déc 2005;26(6):1016-23.
81. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, ForsheW D, Johnston W, et al. Practice Parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: Drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 13 oct 2009;73(15):1218-26.
82. Andersen PM, Borasio GD, Dengler R, Hardiman O, Kollewe K, Leigh PN, et al. Good practice in the management of amyotrophic lateral sclerosis: Clinical guidelines. An evidence-based review with good practice points. EALSC Working Group. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. janv 2007;8(4):195-213.
83. Lechtzin N, Wiener CM, Clawson L, Chaudhry V, Diette GB. Hospitalization in amyotrophic lateral sclerosis: causes, costs, and outcomes. *Neurology*. 27 mars 2001;56(6):753-7.
84. Cazzolli PA, Oppenheimer EA. Home mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis: nasal compared to tracheostomy-intermittent positive pressure ventilation. *J Neurol Sci*. août 1996;139 Suppl:123-8.

85. Georges M, Golmard J-L, Llontop C, Shoukri A, Salachas F, Similowski T, et al. Initiation of non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis and clinical practice guidelines: Single-centre, retrospective, descriptive study in a national reference centre. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*. 2 janv 2017;18(1-2):46-52.
86. Senent C, Golmard J-L, Salachas F, Chiner E, Morelot-Panzini C, Meninger V, et al. A comparison of assisted cough techniques in stable patients with severe respiratory insufficiency due to amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*. janv 2011;12(1):26-32.
87. Moss AH, Casey P, Stocking CB, Roos RP, Brooks BR, Siegler M. Home ventilation for amyotrophic lateral sclerosis patients: outcomes, costs, and patient, family, and physician attitudes. *Neurology*. févr 1993;43(2):438-43.
88. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 févr 2012;185(4):435-52.
89. Attali V, Mehiri S, Straus C, Salachas F, Arnulf I, Meininger V, et al. Influence of neck muscles on mouth pressure response to cervical magnetic stimulation. *Am J Respir Crit Care Med*. août 1997;156(2 Pt 1):509-14.
90. Maitre B, Similowski T, Derenne JP. Physical examination of the adult patient with respiratory diseases: inspection and palpation. *Eur Respir J*. sept 1995;8(9):1584-93.
91. American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 août 2002;166(4):518-624.
92. Gonzalez-Bermejo J, Morélot-Panzini C, Tanguy M-L, Meininger V, Pradat P-F, Lenglet T, et al. Early diaphragm pacing in patients with amyotrophic lateral sclerosis (RespiStimALS): a randomised controlled triple-blind trial. *The Lancet Neurology*. nov 2016;15(12):1217-27.
93. De Troyer A, Borenstein S, Cordier R. Analysis of lung volume restriction in patients with respiratory muscle weakness. *Thorax*. août 1980;35(8):603-10.
94. Lechtzin N, Wiener CM, Shade DM, Clawson L, Diette GB. Spirometry in the supine position improves the detection of diaphragmatic weakness in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Chest*. févr 2002;121(2):436-42.
95. Schiffman PL, Belsh JM. Pulmonary function at diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Rate of deterioration. *Chest*. févr 1993;103(2):508-13.
96. Mustafa N, Moxham J. Respiratory muscle assessment in motor neurone disease. *QJM*. sept 2001;94(9):497-502.
97. Perez T. [Neuromuscular disorders - assessment of the respiratory muscles]. *Rev Neurol (Paris)*. avr 2006;162(4):437-44.
98. Jackson CE, Rosenfeld J, Moore DH, Bryan WW, Barohn RJ, Wrench M, et al. A preliminary evaluation of a prospective study of pulmonary function studies and symptoms of hypoventilation in ALS/MND patients. *J Neurol Sci*. 15 oct 2001;191(1-2):75-8.
99. Lyall RA, Donaldson N, Polkey MI, Leigh PN, Moxham J. Respiratory muscle strength and ventilatory failure in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. oct 2001;124(Pt 10):2000-13.
100. 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*. déc 1999;46(6):887-93.
101. Wilson SH, Cooke NT, Edwards RH, Spiro SG. Predicted normal values for maximal respiratory pressures in caucasian adults and children. *Thorax*. juill 1984;39(7):535-8.

102. Uldry C, Fitting JW. Maximal values of sniff nasal inspiratory pressure in healthy subjects. *Thorax*. avr 1995;50(4):371-5.
103. Association française contre les myopathies - Recommandations pour la pratique clinique HAS - Modalités pratiques de la ventilation non invasive en pression positive, au long cours, à domicile, dans les maladies neuromusculaires. Mai 2006. In.
104. Georges M, Nguyen-Baranoff D, Griffon L, Foignot C, Bonniaud P, Camus P, et al. Usefulness of transcutaneous PCO₂ to assess nocturnal hypoventilation in restrictive lung disorders. *Respirology*. 2016;21(7):1300-6.
105. Netzer N, Eliasson AH, Netzer C, Kristo DA. Overnight pulse oximetry for sleep-disordered breathing in adults: a review. *Chest*. août 2001;120(2):625-33.
106. Cooper BG, Veale D, Griffiths CJ, Gibson GJ. Value of nocturnal oxygen saturation as a screening test for sleep apnoea. *Thorax*. août 1991;46(8):586-8.
107. EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis; Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, de Carvalho M, Chio A, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. mars 2012;19(3):360-75.
108. Bradley WG, Anderson F, Gowda N, Miller RG, ALS CARE Study Group. Changes in the management of ALS since the publication of the AAN ALS practice parameter 1999. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. déc 2004;5(4):240-4.
109. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chiò A, Mitchell D, Swingler RJ, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. avr 2010;81(4):385-90.
110. McKim DA, Road J, Avendano M, Abdool S, Cote F, Duguid N, et al. Home mechanical ventilation: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J*. août 2011;18(4):197-215.
111. National Institute for Health and Care excellence. Assessing and managing respiratory function in motor neuron diseases [Internet]. National Institute for Health and Care excellence. 2016 [cité 16 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.mndcare.net.au/Overview/MNDcare-approach/Information-and-discussion/For-health-and-community-care-professionals/National-Institute-for-Health-and-Care-Excellence.aspx>
112. O'Neill CL, Williams TL, Peel ET, McDermott CJ, Shaw PJ, Gibson GJ, et al. Non-invasive ventilation in motor neuron disease: an update of current UK practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. avr 2012;83(4):371-6.
113. Ritsma BR, Berger MJ, Charland DA, Khoury MA, Phillips JT, Quon MJ, et al. NIPPV: prevalence, approach and barriers to use at Canadian ALS centres. *Can J Neurol Sci*. janv 2010;37(1):54-60.
114. Carratù P, Spicuzza L, Cassano A, Maniscalco M, Gadaleta F, Lacedonia D, et al. Early treatment with noninvasive positive pressure ventilation prolongs survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis patients with nocturnal respiratory insufficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 10 mars 2009;4:10.
115. Lechtzin N, Scott Y, Busse AM, Clawson LL, Kimball R, Wiener CM. Early use of non-invasive ventilation prolongs survival in subjects with ALS. *Amyotroph Lateral Scler*. juin 2007;8(3):185-8.
116. Chiò A, Calvo A, Moglia C, Gamna F, Mattei A, Mazzini L, et al. Non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: a 10 year population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. avr 2012;83(4):377-81.
117. Lo Coco D, Marchese S, Pesco MC, La Bella V, Piccoli F, Lo Coco A. Noninvasive positive-pressure ventilation in ALS: predictors of tolerance and survival. *Neurology*. 12 sept 2006;67(5):761-5.

118. Lechtzin N, Shade D, Clawson L, Wiener CM. Supramaximal inflation improves lung compliance in subjects with amyotrophic lateral sclerosis. *Chest*. mai 2006;129(5):1322-9.
119. Pinto A, de Carvalho M, Evangelista T, Lopes A, Sales-Luís L. 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*. avr 2003;4(1):31-5.
120. Norris F, Shepherd R, Denys E, U K, Mukai E, Elias L, et al. Onset, natural history and outcome in idiopathic adult motor neuron disease. *J Neurol Sci*. août 1993;118(1):48-55.
121. Eisen A, Schulzer M, MacNeil M, Pant B, Mak E. Duration of amyotrophic lateral sclerosis is age dependent. *Muscle Nerve*. janv 1993;16(1):27-32.
122. Santos C, Braghiroli A, Mazzini L, Pratesi R, Oliveira LV, Mora G. Sleep-related breathing disorders in amyotrophic lateral sclerosis. *Monaldi Arch Chest Dis*. juin 2003;59(2):160-5.
123. Kantarci F, Mihmanli I, Demirel MK, Harmanci K, Akman C, Aydogan F, et al. Normal diaphragmatic motion and the effects of body composition: determination with M-mode sonography. *J Ultrasound Med*. févr 2004;23(2):255-60.
124. Summerhill EM, El-Sameed YA, Glidden TJ, McCool FD. Monitoring recovery from diaphragm paralysis with ultrasound. *Chest*. mars 2008;133(3):737-43.
125. Houston JG, Angus RM, Cowan MD, McMillan NC, Thomson NC. Ultrasound assessment of normal hemidiaphragmatic movement: relation to inspiratory volume. *Thorax*. mai 1994;49(5):500-3.
126. Lerolle N, Guérot E, Dimassi S, Zegdi R, Faisy C, Fagon J-Y, et al. Ultrasonographic diagnostic criterion for severe diaphragmatic dysfunction after cardiac surgery. *Chest*. févr 2009;135(2):401-7.
127. Boon AJ, Sekiguchi H, Harper CJ, Strommen JA, Ghahfarokhi LS, Watson JC, et al. Sensitivity and specificity of diagnostic ultrasound in the diagnosis of phrenic neuropathy. *Neurology*. 30 sept 2014;83(14):1264-70.
128. Pinto S, Alves P, Pimentel B, Swash M, de Carvalho M. Ultrasound for assessment of diaphragm in ALS. *Clinical Neurophysiology*. janv 2016;127(1):892-7.
129. Carrié C, Bonnardel E, Vally R, Revel P, Marthan R, Marthan R. Vital Capacity Impairment due to Neuromuscular Disease and its Correlation with Diaphragmatic Ultrasound: A Preliminary Study. *Ultrasound Med Biol*. janv 2016;42(1):143-9.
130. Fantini R, Mandrioli J, Zona S, Antenora F, lattoni A, Monelli M, et al. Ultrasound assessment of diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis: Diaphragm ultrasound in ALS. *Respirology*. juill 2016;21(5):932-8.
131. Ward S, Chatwin M, Heather S, Simonds AK. Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia. *Thorax*. déc 2005;60(12):1019-24.
132. Ognà A, Nardi J, Prigent H, Quera Salva M-A, Chaffaut C, Lamothe L, et al. Prognostic Value of Initial Assessment of Residual Hypoventilation Using Nocturnal Capnography in Mechanically Ventilated Neuromuscular Patients: A 5-Year Follow-up Study. *Front Med (Lausanne)*. 2016;3:40.
133. Nardi J, Prigent H, Adala A, Bohic M, Leborgy F, Quera-Salva M-A, et al. Nocturnal Oximetry and Transcutaneous Carbon Dioxide in Home-Ventilated Neuromuscular Patients. *Respiratory Care*. 1 sept 2012;57(9):1425-30.

ANNEXES

ANNEXE 1 - ALS FUNCTIONAL RATING SCALE - R : DESCRIPTIF ET CONSIGNES D'UTILISATION (CEDARBAUM ET AL. 1999).

1. Parole	4 - Normale 3 - Perturbations détectables 2 - Intelligible avec répétition 1 - Utilise occasionnellement une communication non verbale 0 - Perte de la parole	7. Mobilisation au lit	4 - Normale 3 - Lenteur et maladresse mais autonome 2 - Ajuste les draps avec difficulté 1 - Peut bouger mais pas se retourner dans le lit 0 - Dépendant
2. Salivation	4 - Normale 3 - Hypersialorrhée discrète avec bavage nocturne 2 - Hypersialorrhée modérée mais permanente 1 - Hypersialorrhée gênante 0 - Bavage continue nécessitant l'utilisation d'un mouchoir	8. Marche	4 - Normale 3 - Difficultés de déambulation 2 - Marche avec assistance 1 - Mouvements sans déambulation 0 - Pas de mouvement des jambes
3. Déglutition	4 - Alimentation normale 3 - Quelques fausses routes 2 - Consistance des aliments modifiée 1 - Suppléments alimentaires 0 - Alimentation parentérale exclusive	9. Montée d'escaliers	4 - Normale 3 - Lent 2 - Fatigue 1 - Aide nécessaire 0 - Impossible
4. Ecriture	4 - Normale 3 - Lente et imprécise mais compréhensible 2 - Tous les mots ne sont pas compréhensibles 1 - Tient un stylo mais incapable d'écrire 0 - Incapable de tenir un stylo	10. Dyspnée	4 - Absente 3 - À la marche 2 - Dans une ou plus des situations suivantes : repas, toilette, habillage 1 - Au repos, difficultés respiratoires en position assise ou allongée 0 - Difficulté importante, envisage l'utilisation d'un appareil de ventilation mécanique
5. Hygiène	4 - Normale 3 - Autonome mais avec efficacité diminuée 2 - Assistance occasionnelle ou substitution 1 - Assistance d'une tierce personne requise 0 - Assistance permanente totale	11. Orthopnée	4 - Absente 3 - Quelques difficultés pour dormir la nuit en raison d'un souffle court, n'utilise habituellement pas plus de deux oreillers 2 - Besoin de plus de deux oreillers pour dormir 1 - Ne peut dormir qu'assis 0 - Ne peut pas dormir
6. Préparation des aliments	4 - Normale 3 - Lente et maladroit mais seul 2 - Aide occasionnelle pour couper les aliments 1 - Les aliments sont préparés mais mange seul 0 - Doit être nourri	12. Insuffisance respiratoire	4 - Absente 3 - Utilisation intermittente d'une assistance ventilatoire non invasive (VNI) 2 - Utilisation continue d'une VNI la nuit 1 - Utilisation continue d'une VNI jour et nuit 0 - Ventilation mécanique invasive par intubation ou trachéotomie
6b En cas de gastrostomie	4 - Utilisation normalement autonome 3 - Maladroit mais toutes les manipulations sont effectuées seul 2 - Aide nécessaire pour la mise en place 1 - Fourni une aide minime aux soignants 0 - Incapable de participation		

ANNEXE 2. Critères d’Airlie House (ou critères d’El Escorial révisés).

Critères d'Airlie House (ou critères d'El Escorial révisés)	Définition clinique
SLA cliniquement certaine	Signes d'atteinte des NMC et MNP sur: région bulbaire + 2 régions spinales <i>ou</i> 3 régions spinales
SLA cliniquement probable	Signes d'atteinte des NMC et MNP dans au moins 2 régions avec des signes d'atteinte du NMC rostral par rapport aux signes périphériques
SLA cliniquement probable étayée par des examens paracliniques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ signes d'atteinte des MNP et NMC dans une seule région et signes d'atteinte du MNP par ENMG dans 2 régions ou plus après exclusion des autres causes par neuro-imagerie, électrophysiologie, investigations biologiques <i>ou</i> ▪ signes d'atteinte des NMC dans une seule région et signes d'atteinte du MNP par ENMG dans 2 régions ou plus après exclusion des autres causes par neuro-imagerie, électrophysiologie, investigations biologiques
SLA cliniquement possible étayée par des examens paracliniques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ signes d'atteinte des MNP et NMC dans une seule région après exclusion des autres causes par neuro-imagerie, électrophysiologie, investigations biologiques <i>ou</i> ▪ signes d'atteinte des NMC dans 2 régions ou plus après exclusion des autres causes par neuro-imagerie, électrophysiologie, investigations biologiques <i>ou</i> ▪ signes d'atteinte des MNP rostrale par rapport aux signes d'atteinte des NMC avec absence de preuve électrophysiologique d'atteinte des MNP dans d'autres régions et après exclusion des autres causes par neuro-imagerie, électrophysiologie, investigations biologiques

NMC : neurone moteur central ; MNP : motoneurone périphérique

ANNEXE 3. Recommandations d'initiation de la VNI selon les pays.

	France	Europe	Royaume-Unis	Italie	Etats-Unis	Canada
	Haute Autorité de Santé	European Federation of Neurological Sciences	National Institute for Health and Care Excellence	European consortium on Chronic Respiratory Insufficiency	American Academy of Neurology Practice Parameters	Canadian Thoracic Society
Année de publication	2006	2005	2016	1996	2009	2011
Évaluation clinique	Présence d'1 symptôme parmi: Dyspnée, orthopnée, symptômes d'hypoventilation nocturne*, altération cognitive inexplicable, anorexie					
Évaluation paraclinique	ET associé à 1 critère parmi:	ET associé à 1 critère parmi:	ET associé à 1 critère parmi:	ET associé à 1 critère parmi:	OU présence d'1 critère parmi:	OU présence d'1 critère parmi:
CV	< 50%	< 80%	< 80%	< 50%	< 50% ou < 1L	< 50%
P _{lmax}	< 60%	< 60 cmH ₂ O	< 65 cmH ₂ O (chez les hommes) < 55 cmH ₂ O (chez les femmes)	augmentation >10 cmH ₂ O sur 3 mois	< 60 cmH ₂ O	< 40 cmH ₂ O
P _{snip}	< 60%	Non utilisée	Non utilisée	ou < 40 cmH ₂ O	< 40 cmH ₂ O	< 40 cmH ₂ O
Oxymétrie nocturne	SpO ₂ < 90% pendant plus de 5% du temps ou < 89% plus de 5 minutes consécutives	Anormale sans seuil défini	Non utilisée	Non utilisée	SpO ₂ < 4% de la ligne de base	Anormale sans seuil défini
Gazométrie artérielle	PaCO ₂ > 45 mmHg					

OHAYON RAPHAËLLE

2018 TOU3 1613

Evaluation des conditions d'initiation de la ventilation non invasive chez les patients suivis pour une sclérose latérale amyotrophique. Etude descriptive au sein du CHU de Toulouse

Faculté de Médecine Toulouse - Rangueil - 8 octobre 2018

RESUME EN FRANÇAIS :

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une pathologie neurodégénérative dont le pronostic est lié à la rapidité d'installation de la dysfonction diaphragmatique responsable d'une insuffisance respiratoire. La ventilation non invasive (VNI) permet une amélioration de la survie et de la qualité de vie. L'objectif de notre étude rétrospective est de faire un état des lieux de l'initiation de la VNI au CHU de Toulouse et de rechercher des facteurs de risque au diagnostic d'un appareillage précoce par VNI. Notre étude montre que la VNI est débutée tardivement avec une atteinte diaphragmatique sévère symptomatique, une hypercapnie et des valeurs de pressions inspiratoires très abaissées. La moitié des patients ne bénéficie pas d'évaluation fonctionnelle diaphragmatique complète comme recommandé. Ces résultats montrent les limites des recommandations françaises actuelles concernant l'initiation d'une VNI et les limites des outils utilisés pour le dépistage de la dysfonction diaphragmatique.

MOTS-CLES : Sclérose latérale amyotrophique, dysfonction diaphragmatique, insuffisance respiratoire chronique, ventilation non invasive.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine clinique spécialisée pneumologie

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER

Faculté de médecine Toulouse-Purpan

37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse

DIRECTRICE DE THESE : DR MARION DUPUIS