

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2015

2015 TOU3 1599

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Elodie SIGUR**

le 13 octobre 2015

**TITRE DE LA THÈSE**

**PRISE EN CHARGE RESPIRATOIRE DES MALADIES NEUROMUSCULAIRES :  
COHORTE PEDIATRIQUE DU CHU DE TOULOUSE DE 1990 A 2015**

Directeur de thèse : Dr Géraldine LABOURET

**JURY**

Monsieur le Professeur Yves CHAIX	Président
Madame le Professeur Charlotte CASPER	Assesseur
Monsieur le Professeur Daniel RIVIERE	Assesseur
Madame le Docteur Géraldine LABOURET	Assesseur
Monsieur le Docteur Claude CANCES	Suppléant
Madame le Docteur Kamila SEDKAOUI	Membre invité



**TABLEAU du PERSONNEL HU**  
**des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier**  
**au 1<sup>er</sup> septembre 2014**

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B	Professeur Honoraire	M. FABIE
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. CLAUD	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. QUERLEU D.
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. ARNE JL
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURS	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER G.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. PESSEY JJ.
Professeur Honoraire	M. GOUZI		
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU		
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER		
Professeur Honoraire	M. PASCAL		

**Professeurs Émérites**

Professeur LARROUY	Professeur JL. ADER
Professeur ALBAREDE	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur CONTÉ	Professeur L. LARENG
Professeur MURAT	Professeur F. JOFFRE
Professeur MANELFE	Professeur J. CORBERAND
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARATERO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

<b>P.U. - P.H.</b> Classe Exceptionnelle et 1ère classe		<b>P.U. - P.H.</b> 2ème classe	
M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. AMAR J.	Thérapeutique	M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie	M. BROUCHET L.	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. AVET-LOISEAU H	Hématologie, transfusion	M. BUREAU Ch	Hépatogastro-entéro
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)	M. CALVAS P.	Génétique
M. BONNEVILLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire	Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. BRASSAT D.	Neurologie	M. CHAIX Y.	Pédiatrie
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique	Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BUGAT R. (C.E)	<i>Cancérologie</i>	M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. CARRIE D.	Cardiologie	M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie	M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie	M. FOURNIÉ P.	Ophtalmologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie	M. GAME X.	Urologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie et réanimation chir.
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. DEGUINE O.	O. R. L.	M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie	M. LAUWERS F.	Anatomie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique	M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie	M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.	M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. IZOPET J. (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT J-M	Neurologie
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique	M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale	M. PARIENTE J.	Neurologie
M. LANGIN D.	Nutrition	M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. LAUQUE D. (C.E)	Médecine Interne	M. PAUL C.	Dermatologie
M. LIBLAU R. (C.E)	Immunologie	M. PAYOUX P.	Biophysique
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie	M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. MALAVALD B.	Urologie	M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique	M. PERON J.M.	Hépatogastro-entérologie
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses	M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique	M. SANS N.	Radiologie
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie	Mme SAVAGNER F.	Biochimie et biologie moléculaire
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique	Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme MOYAL E.	Cancérologie	M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie		
M. OLIVES J.P. (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie		
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PERRET B (C.E)	Biochimie		
M. PRADERE B. (C.E)	Chirurgie générale		
M. RASCOL O.	Pharmacologie		
M. RECHER Ch.	Hématologie		
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE D. (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile		
M. SALLES J.P.	Pédiatrie		
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON N.	Médecine Légale		
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépatogastro-entérologie		
		<b>P.U.</b>	
		M. OUSTRIC S.	Médecine Générale

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Ph.	Pédiatrie	M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
M. ALRIC L.	Médecine Interne	Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne	M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. ARNAL J.F.	Physiologie	M. BERRY A.	Parasitologie
Mme BERRY I.	Biophysique	M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale	M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
M. BUSCAIL L.	Hépatogastro-Entérologie	Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie	M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie	M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique	M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive	M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie	M. COURBON	Biophysique
M. DELABESSE E.	Hématologie	M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie	M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DIDIER A.	Pneumologie	M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie	M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GALINIER M.	Cardiologie	M. GARRIDO-STÖWHAS I.	Chirurgie Plastique
M. GERAUD G.	Neurologie	Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
M. GOURDY P.	Endocrinologie	Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. GRAND A. (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention	M. HUYGHE E.	Urologie
Mme HANAIRE H. (C.E)	Endocrinologie	M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. KAMAR N.	Néphrologie	M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. LARRUE V.	Neurologie	M. MARCHEIX B.	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie	M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
M. LEVADE T.	Biochimie	Mme MAZEREEUW J.	Dermatologie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie	M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses	M. OTAL Ph.	Radiologie
M. PLANTE P.	Urologie	M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile	M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. RITZ P.	Nutrition	M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie	M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. ROSTAING L (C.E).	Néphrologie	M. TACK I.	Physiologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale	M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. ROUSSEAU H.	Radiologie	M. VERGEZ S.	O.R.L.
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie	Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD J.M.	Pharmacologie		
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.		
M. SOULIE M.	Urologie		
M. SUC B.	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie		
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie		

<b>M.C.U. - P.H.</b>		<b>M.C.U. - P.H.</b>	
M. APOIL P. A	Immunologie	Mme ABRAVANEL F.	Bactério. Virologie Hygiène
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie	M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
M. BIETH E.	Génétique	M. CAMBUS J.P.	Hématologie
Mme BONGARD V.	Epidémiologie	Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition	Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CASSAING S.	Parasitologie	Mme CASSOL E.	Biophysique
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation	Mme CAUSSE E.	Biochimie
M. CONGY N.	Immunologie	M. CHASSAING N	Génétique
Mme COURBON	Pharmacologie	Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
Mme DAMASE C.	Pharmacologie	M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme de GLISEZENSKY I.	Physiologie	Mme COLLIN L.	Cytologie
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. CORRE J.	Hématologie
Mme DE-MAS V.	Hématologie	M. DEDOUIT F.	Médecine Légale
M. DUBOIS D.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale	M. DESPAS F.	Pharmacologie
M. DUPUI Ph.	Physiologie	M. EDOUARD T	Pédiatrie
Mme FILLAUX J.	Parasitologie	Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
M. GANTET P.	Biophysique	Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme GENNERO I.	Biochimie	Mme GALINIER A.	Nutrition
Mme GENOUX A.	Biochimie et biologie moléculaire	Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
M. HAMDJ S.	Biochimie	M. GASQ D.	Physiologie
Mme HITZEL A.	Biophysique	Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. IRIART X.	Parasitologie et mycologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale	Mme GUYONNET S.	Nutrition
M. KIRZIN S	Chirurgie générale	Mme INGUENEAU C.	Biochimie
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie	M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique	M. LAIREZ O.	Biophysique et médecine nucléaire
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail	M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ R.	Anatomie	M. LEPAGE B.	Biostatistique
M. MONTOYA R.	Physiologie	Mme MAUPAS F.	Biochimie
Mme MOREAU M.	Physiologie	M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme PERIQUET B.	Nutrition
M. PILLARD F.	Physiologie	Mme NASR N.	Neurologie
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie	Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie	M. RIMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme RAGAB J.	Biochimie	M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme SOMMET A.	Pharmacologie
Mme SABOURDY F.	Biochimie	M. TKACZUK J.	Immunologie
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie	M. VALLET P.	Physiologie
M. SILVA SIFONTES S.	Réanimation	Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie
M. SOLER V.	Ophthalmologie		
M. TAFANI J.A.	Biophysique		
M. TREINER E.	Immunologie		
Mme TREMOLLIERES F.	Biologie du développement		
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique		
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire		
			<b>M.C.U.</b>
		M. BISMUTH S.	Médecine Générale
		Mme ROUGE-BUGAT ME	Médecine Générale
		Mme ESCOURROU B.	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr STILLMUNKES A.  
Dr BRILLAC Th.  
Dr ABITTEBOUL Y.  
Dr CHICOULAA B.

Dr BISMUTH M  
Dr BOYER P.  
Dr ANE S.

**A NOTRE PRESIDENT DU JURY ;**

**Monsieur le Professeur Yves Chaix**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Neurologie Pédiatrique

Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

J'ai beaucoup appris à vos côtés pendant les 6 mois passés en neurologie.

Soyez assuré de mon profond respect et je vous prie de croire à ma plus haute considération.

## **A NOTRE DIRECTEUR DE THESE**

### **Madame le Docteur Géraldine Labouret**

Merci d'avoir accepté d'encadrer ce travail (baptême du feu pour toutes les 2) et de m'avoir aidé à lui trouver une orientation intéressante. Merci pour tes conseils et ta patience (surtout pour la réorganisation des phrases..).

Tu as été ma première chef à Montauban et tu m'as transmis l'amour de la pédiatrie et de la pneumologie !

Je suis ravie de pouvoir continuer à travailler avec toi pendant les deux années qui arrivent.

## **A NOS MAITRES ET JUGES,**

### **Monsieur le Professeur Daniel Rivière**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Médecine du sport et Exploration Fonctionnelle Respiratoire

Merci pour votre présence au sein de ce jury de thèse.

Je vous remercie également de m'avoir permis de réaliser ces 6 mois dans votre service qui m'ont appris énormément.

Soyez assuré de ma profonde considération.

### **Madame le Professeur Charlotte Casper**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Néonatalogie

Merci Charlotte d'avoir accepté de juger ce travail, bien qu'un peu éloigné de ta spécialité.

Le semestre passé dans ton service et les gardes partagées avec toi (même si tu en gardes un souvenir d'effroi..) m'ont beaucoup appris.

Je tiens à t'exprimer mon estime et mon profond respect.

### **Monsieur le Docteur Claude Cances**

Je te remercie de m'avoir proposé ce travail.

Merci pour ta patience et ton optimisme en général, pour ces 6 mois de neurologie qui m'ont beaucoup appris et ces jeudi neuromusculaires très diététiques (à l'avenir la pause repas sera obligatoire Claude ! !)

### **A Madame le Docteur Kamila Sedkaoui**

Je vous remercie de votre présence dans ce jury de thèse. Votre implication dans le suivi pneumologique des patients neuromusculaires adultes est admirable.

Merci d'amener un œil « adulte » qui apportera beaucoup à cette présentation.

## Remerciements particuliers

A mes parents, à Maman et son soutien inconditionnel pour tout ce que j'ai pu entreprendre et pour ce que j'entreprendrai, à son courage et son dévouement pour sa famille, à nos nombreuses pannes de voiture..; à Papa merci pour ta rigueur, tes comptes à rebours du nombre de jours avant de reprendre l'école pendant les grandes vacances...à nos sessions « classe » à la mer...c'est peut être grâce à ça que j'en suis là. Merci à vous 2 pour tout !!! A vos voyages encore plus loin !.. (D'ailleurs il faudra les placer sur une « map » monde non maman ???)

A mes grands-parents, à Pépé et Mamie qui me manquent énormément j'aurai adoré que vous soyez présents en ce jour !!! à nos mercredi à la cité, à nos sessions Derrick que je détestais tant ! à Papy Maurice et Mamie Aimée à qui je n'ai pas eu le temps de présenter mon « chéri coco »

A mes frères, que l'on puisse dorénavant compter les uns sur les autres

A Nico qui a toujours été mon complice, de nos sessions "écoles" aux chorégraphies de zouk machine, jusqu'au Teri Power show!!! Merci pour ton soutien dans ces années d'étude où j'ai suivi ta voie jusqu'à prendre la mienne. Merci pour tes relectures, et corrections surtout de mes rédactions (ceci explique cela..)

A Pierre qui a toujours été présent en cas de besoin, à tes matchs de rugby contre les internes, à tes multiples blessures de guerre !!! J'espère que tu vas pouvoir réaliser tout ce que tu as envie à l'avenir avec ta moitié que ce soit à Toulouse ou ailleurs.

A Marinou, à ma petite sœur, à nos sorties en ville, nos séances shopping, maquillage

A ma famille venue aujourd'hui et pour certains du Nord (bien au-dessus de Montauban !!)

A mes beaux-parents, Dany et Patrick qui m'ont si bien accueilli dans leur famille

A Etienne et Mat

A mes amis :

A Mr Lolo, un ami fidèle merci de m'avoir soutenu pendant toutes ces années dans mes moments difficiles et plus joyeux et festifs bien sûr !!(et de m'avoir supporté...). Je suis ravie que tu aies trouvé ta moitié !! Et j'espère (secrètement) que vous reviendrez vous installer un peu plus vers chez nous....

A Caro, même si ce stage en néphro a été difficile il nous aura permis de nous rapprocher et de créer une amitié solide !! A nos 3 semestres passés ensemble, à nos claques données à Pinoch !!à ton pot de Nutella et tes glaces (personne n'osera te le dire...Mais on te déteste d'arriver à rester mince en ingurgitant tout ça !!) !!! et à notre amitié qui durera longtemps !!!

A ma lulu qui m'a fait l'honneur d'être sa témoin, à notre amitié qui est née en pneumo !! à nos escapades parisiennes (qui désormais seront festives j'espère), paloise (« vous voulez pas examiner les gosses la ??? ») !! A nos DU!! Et bien sûr à notre amitié !!! et à ton Paul... désormais Mr.B..... que je remercie d'ailleurs pour ce soir !!!

A Elo que j'ai connu lors de ce « fameux » week end ski dont on entendra parler toute notre vie !!!! A nos fous rires !! A tes neurones défaillants pendant les grossesses !!! et à ton chrichri (Léon !!) et bien sûr à crapaud- Yaya !!! et le nouvel arrivant Briiiiice le surfeur de Biarritz !!

A Hoho !!! et sa tête de méchant chauve au POSU mais qui est une jolie façade !!!! A nos soirées passées et à venir !!!! A notre voyage à la Réunion !!!

A mon Juju, à notre rencontre pendant ton stage en pédiatrie qui a permis de faire naître une belle amitié avec un chirurgien !!! truc de fou !!! je suis ravie que tu reviennes en novembre !!! (et t'as vu t'as une dédicace dans ma thèse..)

A Maythe, malgré la distance on a réussi à maintenir notre amitié !! promis un de nos prochains voyages sera le Brésil !!!

A mes cointernes, Wallach, Lulub, Catie, Marie, Lieselo(t), Jeanette, Celine, Margot (et son Mehdi !!), Coco, Gegette, Julie R, Odile, Delphine et les plus piou piou Sophie, Agnes, Marine, Laura... et bien d'autres !! Et aux petits de ces dames..Léon, Victor, Adèle..

A mes cointernes « adultes » avec qui j'ai partagé ces derniers mois d'internes, Richard, Julie, Sylvain et « mon pti » alias Fabien merci pour être mon mentor de fibro et de LBA !! et à Antoine !! la mascotte de ces 6 mois !!

A Nini, a Nanou

A Jb, Marie, Jeremy, Christina, Bouille, Ayor, François et Sarah

A mes infirmiers et aux préférés, « la bonne équipe » qui m'a appris à aimer venir faire des gardes au POSU Laurine, Sandra, Rosa, Nico, Benoît et Loïc

Aux infirmières (et infirmiers) de Réa, de B2, de E2 et de néonatal

Aux secrétaires des différents services et mention spéciale pour celles de pneumo !! les Claudine et Véro merci de votre gentillesse et surtout merci de m'avoir sorti ces monticules de dossiers de neuromuscu !!

Aux sages-femmes de PDV mention spéciale pour Alex et Marie-Françoise

A mes chefs de clinique : Pinoch qui fut le 1<sup>er</sup> au CHU et qui m'a permis de survivre au stage de néphro à 2 ! à ton réflexe conditionné !!! et nos fous rires !! , à Pauline et Gambas en hématologie, à Julie en néonatal et à nos gardes papotage merci pour tout !!!, à CLC la machine de guerre de la neuro, à Kiki qui m'a appris à aimer la réa et son bureau qui m'a permis d'écrire quelques pages de cette thèse !!, à Aline ravie de partager le poste avec toi pendant 4 mois et d'avoir une transition en douceur dans le monde des chefs..à Elise (« l'adulte ») qui m'a tout

appris des VO2 !!!et à ce service si spécial .... A Malika qui a relu une partie de cette thèse et m'a donné son avis merci

Aux services dans lesquels j'ai été et à mes chefs :

A montauban : Françoise, Cathy, Pierre, Sabine

A la pneumo : François, Sylvain pour ces interminables corrections (mais formatrices) de MLA, à Agnes et Anne pour l'allergo, à Marie et Audrey

A la néphro : à Karine merci pour ta disponibilité et pour ta gentillesse en toutes circonstances, à Arnaud et son « staff gastro »et Stéphane

A l'hémato : à AnneIsa, Gene, Marie pierre et Marlene

A la néonatalogie : Isabelle, Joelle, Melinda, Nathalie et nos gardes, Helene, sabine et Corinne

A la neuro : Manu (Mr glouton) et Caro K,

A la réa : Marie claudette, MOM, Liolio, Sophie, Martine et toutes ses infirmières (GAD, Gaëlle, Emilie, Pauline, Nico, ..) qui aident à rendre ce stage si difficile nettement plus joyeux voire même festif !

Aux EFR : à Isabelle, Fabien, Françoise, Véronique, Francette, MP, Nicole et ses secrétaires Anne, Patricia, Julie (merci pour ton english touch !!) et Karine

Aux personnes que j'ai rencontrées pendant mes remplacements, Sophie, Laurence, Sandrine B et C et Emeline

A popo pour ta patience et tes conseils précieux pour la réalisation de statistiques pour cette thèse et de mes schémas et de la table des matières et pour ta relecture !!!..... Bref merci pour tout !!!!

A la chambre de frigo

A Denis, merci d'être à mes côtés depuis 5 ans !!De m'avoir supporté dans cet enchaînement de DIU, DU, mémoires, exams et enfin thèse !!! à ta passion rugbailistique qui se calmera encore plus un jour...(je croise les doigts) A ton amour, à nos différences si enrichissantes ! à « ta serviabilité » envers les autres (ça te perdra !!) et encore merci de m'assister pour pas mal de choses... et enfin à nos projets, à notre futur !!! A la question que je dois te poser et à laquelle tu répondrais OUI (mais malheureusement pour toi le club des BG n'existe pas !!) !!!

## Sommaire

TABLE DES TABLEAUX ET FIGURES .....	14
LISTE DES ABREVIATIONS .....	16
INTRODUCTION.....	18
I. Rappel sur les maladies neuromusculaires.....	19
A. Les maladies neuromusculaires .....	19
1. Epidémiologie .....	19
2. Différents types d'atteinte de l'unité motrice .....	20
3. Etat actuel des connaissances.....	21
B. Ventilation et toux .....	35
1. Physiologie.....	35
2. Physiopathologie de l'atteinte respiratoire dans les maladies neuromusculaires ..	38
C. Modalités de surveillance respiratoire .....	39
1. Surveillance de la force des muscles respiratoires.....	39
2. Surveillance de la ventilation alvéolaire .....	45
3. Les recommandations des rythmes de surveillance des malades DMD selon l'ATS sont (13).....	46
D. Prise en charge respiratoire des patients neuromusculaires.....	47
1. Désencombrement.....	47
2. La ventilation non invasive (VNI) .....	51

II. Retour sur l'expérience du Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires au CHU de Toulouse .....	59
A. Objectifs.....	59
B. Matériel et méthode .....	59
1. Critères d'inclusion.....	59
2. Méthode statistique utilisée.....	61
C. RESULTATS.....	62
1. Caractéristiques de la population : .....	62
2. Outils d'évaluation de la fonction respiratoire des patients appareillés .....	65
3. Utilisation des différents appareils (figure 28) : .....	67
4. Résumé de la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la population, focus sur les deux maladies principales DMD et ASI .....	74
5. Prise en charge pédiatrique au moment du relais adulte.....	75
6. Evolution des pratiques au cours du temps.....	77
 DISCUSSION .....	 80
A. Population.....	80
B. Outils d'évaluation de la fonction respiratoire .....	81
C. Les différents appareillages respiratoires .....	84
D. Evolution de nos pratiques .....	89
E. Points forts de notre centre .....	90
F. Limites de notre étude .....	90
G. Proposition d'une feuille de route pour le suivi optimal des patients neuromusculaires.....	91
 CONCLUSION .....	 92
 ANNEXE. Proposition de feuille de route .....	 93
 BIBLIOGRAPHIE .....	 95
RESUME.....	100
ABSTRACT .....	101

## TABLE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1 : classification clinique des ASI, Wang et al

Tableau 2 : Différentes étiologies des arthrogyposes

Tableau 3 : Normes des tests volutionnels

Tableau 4 : rythme d'utilisation des relaxateurs de pression

Tableau 5 : appareillage respiratoire au moment du relais adulte

---

Figure 1 : L'unité motrice

Figure 2 : Interactions moléculaires au sein du sarcolemme

Figure 3 : Dessins de Gowers d'un enfant atteint de dystrophie musculaire se levant du sol (Engel et al) et dessin d'un enfant DMD à différents stade d'évolution de la maladie

Figure 4 : Anomalie du développement pulmonaire chez les patients ASI, (Schroth et al)

Figure 5 : Physiopathologie des SMC

Figure 6 : Ventilation normale

Figure 7 : Equilibre de la balance respiratoire

Figure 8: Physiologie de la toux

Figure 9 : Déséquilibre de la balance respiratoire dans les pathologies neuromusculaires

Figure 10 : Profil évolutif des volumes pulmonaires dans les DMD

Figure 11 : Principe de mesure des pressions maximales respiratoires

Figure 12 : Aide à la toux manuelle par compression thoracique (a) et thoraco-abdominale (b)

Figure 13 : Variation de la pression au cours du cycle respiratoire ; a-inspiration, b-insufflation, c-expiration

Figure 14 : Pulmotor de H.Dräger

Figure 15: a- Spiroscope, b- Spirophore de E.Woillez

Figure 16 : a- Déséquilibre de la balance ventilatoire dans les pathologies respiratoire, b- Rééquilibre par la VNI

Figure 17 : Courbe de survie de patients DMD hypercapniques après la mise en place de VNI

Figure 18 : Effets de la VNI sur la symptomatologie des enfants NM (N=14)

Figure 19 : Photographies du thorax d'un enfant A-ayant débuté la VNI très tôt, pas de déformation thoracique, B- ayant débuté la VNI après 6 mois, correction avec la VNI

Figure 20 : Années de naissance des DMD et ASI dans la population de 307 patients

Figure 21 : Répartition de la population initiale de 307 patients en fonction de leur appareillage respiratoire

Figure 22 : Répartition de la population de patients appareillés par date de naissance

Figure 23 : Répartition de la cohorte de 76 enfants ayant un appareillage respiratoire

Figure 24 : Âge de mise en place des relaxateurs de pression en fonction des pathologies

Figure 25 : Indications des relaxateurs de pression

Figure 26 : Âge de mise en place des VNI en fonction des pathologies

Figure 27 : Indications des VNI

Figure 28 : Résumé de la prise en charge respiratoire de la cohorte, et plus particulièrement des DMD et ASI

Figure 29 : Devenir de la cohorte

Figure 30 : Aires empilées du nombre de mise en place de relaxateur et VNI entre 1990 et 2015

Figure 31 : Aires empilées du nombre de mise en place de Percussionnaire® et Cough-Assist® entre 2000 et 2015

Figure 32 : Aires empilées du nombre de mise en place de relaxateur et VNI entre 1990 et 2015 pour les DMD

Figure 33 : Aires empilées du nombre de mise en place de relaxateur et VNI entre 1990 et 2015 pour les ASI

Figure 34 : Evaluation respiratoire hospitalière (a), à domicile (b) chez les patients DMD

## LISTE DES ABREVIATIONS

Ach : Acétylcholine  
AFM : Association française contre les myopathies  
AMC : Arthrogrypose multiple congénitale  
ASI : Amyotrophie spinale infantile  
ATS : American Thoracic Society

---

CMT : Charcot Marie Tooth  
CO2 : Gaz carbonique  
CPK : Créatine phosphokinase  
CPT : Capacité pulmonaire totale  
CRF : Capacité résiduelle fonctionnelle  
CV : Capacité vitale  
CVF : Capacité vitale forcée  
CVi ; Capacité vitale inspiratoire

---

DM1 : Dystrophie myotonique congénitale ou dystrophie de Steinert  
DEP : Débit expiratoire de pointe  
DEPt : Débit expiratoire de pointe à la toux  
DMC : Dystrophie musculaire congénitale  
DMD : Dystrophie musculaire de Duchenne

---

FR : Fréquence respiratoire  
FSH : Facio-scapulo-huméral

---

HAS : Haute autorité de santé  
HNSM : Neuropathie sensitivomotrice héréditaire

---

IAH : Index d'apnée/hypopnée  
IPPB : Intermittent positive pressure breathing  
IPV : Intrapulmonar Percussive Ventilation  
IRC : Insuffisant respiratoire chronique  
IRM : Imagerie par résonance magnétique

---

JNM : Jonction neuromusculaire

---

MAF : Mouvements actifs fœtaux  
MC : Myopathie congénitale  
MIE : Mechanical insufflation-exsufflation  
MNM : Maladie neuromusculaire

---

NGS : New generation sequencing  
NM : Neuromusculaire  
NPPV : Non invasive Positive Pressure Ventilation

---

OEP: Optoelectronic plethysmography  
PaCO2 : Pression artérielle en CO2

---

Pdi : Pression diaphragmatique  
PEC : Prise en charge  
PeMax : Pression expiratoire maximale  
Pgas : Pression gastrique  
PiMax : Pression inspiratoire maximale  
Poes : Pression œsophagienne

---

RAch : Récepteur à l'acétylcholine  
REM : Rapid eye movement

---

SDB : Sleep disorder breathing  
SMC : Syndrome myasthénique congénital  
SMN : Survival of MotoNeuron  
SNIP : Sniff Nasal Inspiratory Pressure  
SpO2 : Saturation percutanée en oxygène

---

VAS : Voies aériennes supérieures  
VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde  
VNI : Ventilation non invasive  
VR : Volume résiduel

## **INTRODUCTION**

Les pathologies neuromusculaires sont des pathologies variées dans leur présentation, leur évolution et leur atteinte respiratoire. Pour ces raisons, leur prise en charge doit être pluridisciplinaire et leur suivi régulier. Une surveillance rapprochée est nécessaire notamment au niveau respiratoire afin de mettre en place des appareillages adaptés pour améliorer le devenir et le confort de vie de ces enfants.

Dans ce travail nous nous proposons d'évaluer l'évolution de la prise en charge pédiatrique de ces patients au sein du CHU de Toulouse : d'une part sur les modalités du diagnostic de l'atteinte respiratoire, et d'autre part sur l'appareillage respiratoire proposé.

Nous décrivons l'évolution de nos pratiques ainsi que la pertinence de celles-ci par rapport aux recommandations. De plus, nous proposons une surveillance plus standardisée afin d'améliorer la prise en charge précoce de ces patients.

# **I. Rappel sur les maladies neuromusculaires**

## **A. Les maladies neuromusculaires**

### **1. Epidémiologie**

Les maladies neuromusculaires (MNM) sont des maladies rares regroupant des pathologies très variées qui ont pour dénominateur commun l'atteinte de l'unité motrice à différents niveaux.

L'appréciation de leur prévalence est difficile du fait des difficultés diagnostiques inhérentes à ces pathologies.

Emery et al (1) retrouvaient en 1991 une prévalence globale des MNM de  $286.10^{-6}$  soit 1/3500. Des prévalences comparables étaient retrouvées en Norvège sur une étude rétrospective de 1965 à 1983 et en Chine en 2001, respectivement de  $249.10^{-5}$  et  $214.10^{-6}$  (2 ; 3).

En 2000, Darin et al retrouvaient, dans la population pédiatrique de moins de 16 ans, née entre 1979 et 1994, de l'ouest suédois une prévalence de  $63,1.10^{-5}$  et  $53,1.10^{-5}$  pour les pathologies héréditaires (4).

Les MNM les plus fréquentes sont les dystrophies musculaires progressives de type dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker (DMD et DMB). Elles représentent 29 % des MNM avec une prévalence sur la population globale de  $10,89.10^{-5}$  (5), et respectivement de  $16,8.10^{-5}$  et  $1,6.10^{-5}$  sur la population masculine de moins de 16 ans dans la série de Darin (4).

Les pathologies neuromusculaires peuvent être diagnostiquées à différents moments de la vie. En période néonatale, les pathologies les plus fréquentes sont les myopathies congénitales (MC), les dystrophies musculaires congénitales (DMC), la dystrophie myotonique congénitale ou dystrophie de Steinert (DM1), l'amyotrophie spinale infantile (ASI) de type 1 ou maladie de Werdnig-Hoffman. Leur prévalence respective dans la série suédoise de Darin était de  $5.10^{-5}$  pour les MC,  $2,5.10^{-5}$  pour les DMC,  $5.10^{-5}$  pour les DM1,  $2,8.10^{-5}$  pour les ASI (tous types) (4).

## 2. Différents types d'atteinte de l'unité motrice

La classification des MNM repose toujours à l'heure actuelle sur le niveau lésionnel au sein de l'unité motrice (figure 1).

- Atteinte du motoneurone : Amyotrophies spinales infantiles
- Atteinte du nerf, de la gaine de myéline : neuropathies sensitivo-motrices héréditaires ou acquises
- Atteinte de la jonction neuro musculaire (JNM) : syndromes myathéniques congénitaux
- Atteinte de la fibre musculaire (6) : les myopathies, groupe assez hétérogène où se distinguent :
  - o dystrophies musculaires
    - Progressives (dont Duchenne de Boulogne)
    - Congénitales (DMC)
  - o myopathies congénitales (MC)
  - o maladies musculaires myotoniques (dont la dystrophie myotonique de Steinert (DM1))
  - o myopathies métaboliques
  - o maladies inflammatoires (dermatomyosites)

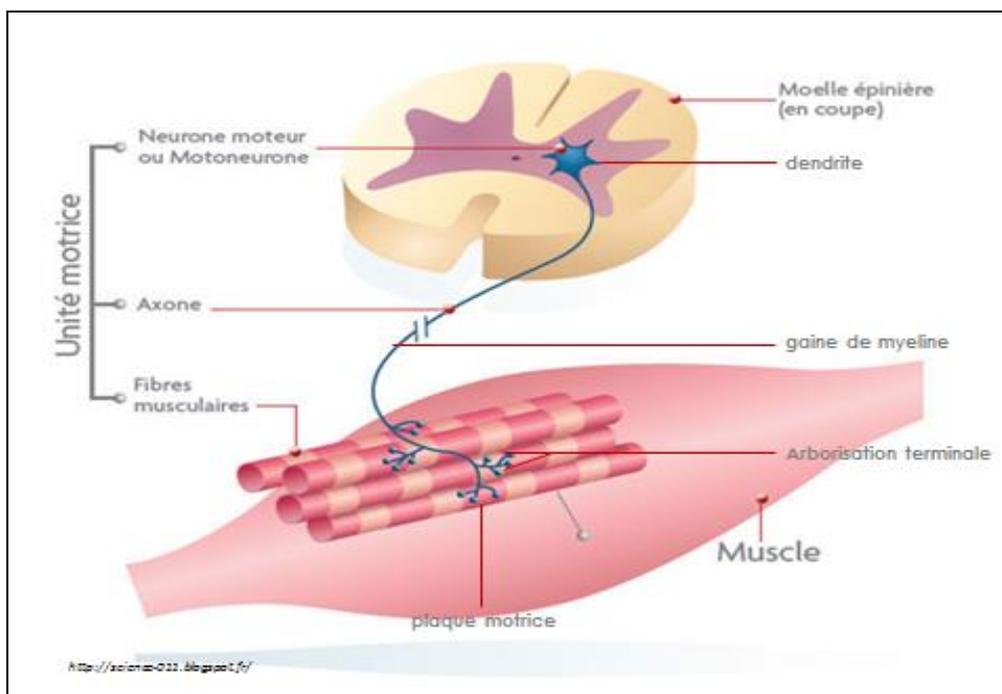


Figure 1 : L'unité motrice

### 3. Etat actuel des connaissances

#### a. *Dystrophie musculaire de Duchenne*

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie génétique, récessive liée au chromosome X (Xp21), due à des mutations du gène DMD codant pour la dystrophine. 1/3500 garçon nouveau-né est atteint de cette pathologie (6-7).

#### *Physiopathologie :*

La dystrophine est une protéine localisée sous la membrane de la cellule musculaire ; elle lie l'actine du cytosquelette à des glycoprotéines du sarcolemme.

Ce complexe établit un lien entre le cytosquelette de la fibre musculaire et la matrice extracellulaire ; des anomalies moléculaires de la dystrophine provoquent une fragilisation de la membrane de la fibre musculaire (figure2).

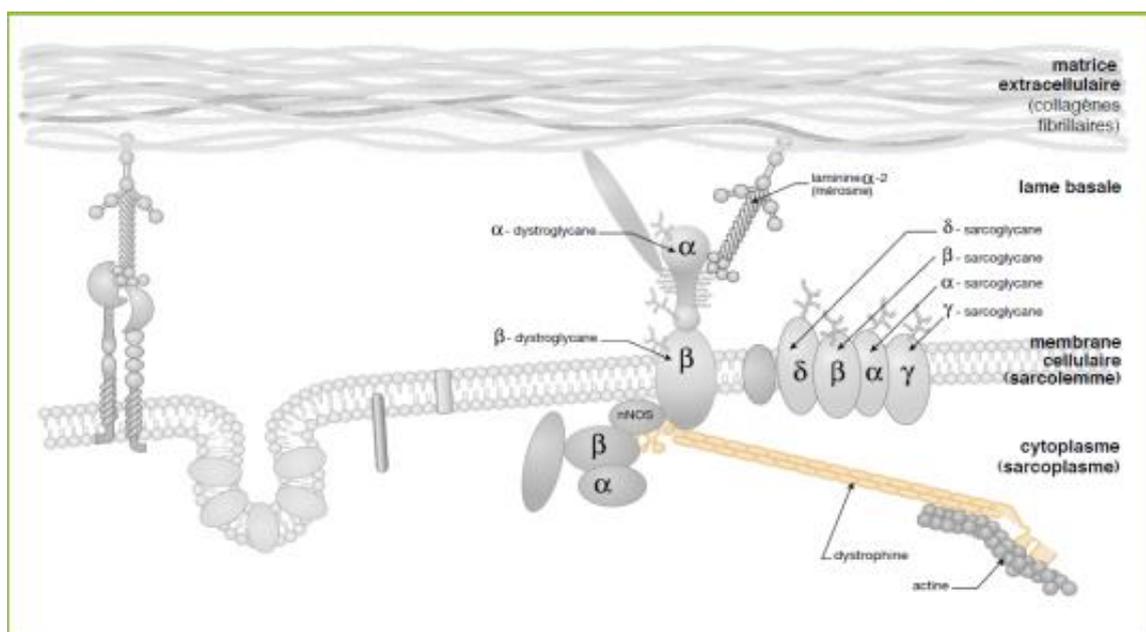


Figure 2 : Interactions moléculaires au sein du sarcolemme

Dans la DMD la dystrophine est absente ou réduite (inférieure à 5% de la normale), pour la DMB la protéine présente une fonction anormale.

#### *Clinique :*

Le diagnostic se fait en général au moment de l'acquisition de la marche avec des difficultés débutantes en général vers l'âge de 2-3 ans, difficulté à monter les marches, puis progressivement à se relever du sol avec la séquence de Gowers (figure 3). Du fait de

l'affaiblissement des muscles de la ceinture pelvienne, la démarche devient dandinante et le torse est rejeté en arrière en hyperlordose.

L'atteinte musculaire se généralise aux membres supérieurs, au tronc, aux muscles lisses et au cœur. Une macroglossie est présente dans 1/3 des cas (7).

La perte de la marche survient entre l'âge de 7 et 13-15 ans.

Sur le plan cognitif, il y a une possible atteinte des performances verbales et de la mémoire de travail (20%) avec une perte moyenne de 20 points de QI par rapport à une population contrôle avec troubles de la communication (8, 9). Desguerre et al ont décrits 4 phénotypes de DMD notamment en fonction des capacités cognitives (9).

Sur le plan orthopédique, des déformations de la colonne vertébrale apparaissent après la perte de la marche, liées à des attitudes vicieuses et à l'asymétrie des forces musculaires : la scoliose apparaît et progresse au fur et à mesure de la croissance, des mesures orthopédiques et chirurgicales sont nécessaires.

L'atteinte respiratoire apparait initialement vers l'âge de 10 ans, se traduisant par un syndrome restrictif progressif causé en premier lieu par l'atteinte du diaphragme puis par les muscles intercostaux et enfin les muscles respiratoires accessoires entraînant une insuffisance respiratoire chronique (9,10).

Enfin ces patients peuvent développer une cardiomyopathie avec atteinte de la fonction cardiaque gauche puis droite (11). Les atteintes respiratoires et cardiaques conditionnent le pronostic vital.

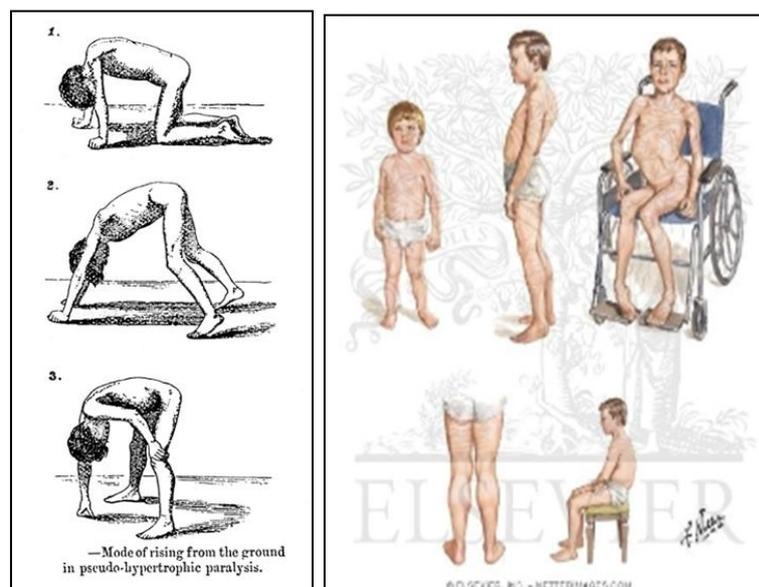


Figure 3 : Dessins de Gowers d'un enfant atteint de dystrophie musculaire se levant du sol. (Engel et al. 1994) et dessin d'un enfant DMD à différents stade d'évolution de la maladie

### *Démarche diagnostique :*

Le diagnostic peut être évoqué à différents moments, face à des troubles de la marche, des anomalies biologiques isolées (augmentation des enzymes musculaires), à l'occasion d'une enquête familiale, ou sur des troubles des apprentissages (12).

Les examens paracliniques réalisés sont :

- Un dosage sanguin des CPK, qui sont augmentés
- La biopsie musculaire qui retrouve une absence quasi complète de dystrophine
- Une analyse génétique du gène DMD

Un conseil génétique est proposé.

### *Prise en charge et pronostic :*

Les grandes lignes de la prise en charge des patients atteints de DMD ont fait l'objet d'une conférence de consensus de l'American Thoracic Society (ATS) en 2004 (13). La prise en charge proposée est pluridisciplinaire avec une prise en charge globale et coordonnée des différents acteurs de santé tels que le neurologue, le pneumologue, le cardiologue, le chirurgien orthopédiste. Le support ventilatoire est proposé à différents degrés et au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, avec en premier lieu des aides à la toux (Cough-assist®), puis une rééducation respiratoire, une ventilation non invasive nocturne (VNI), et enfin diurne, puis à un stade plus avancé la trachéotomie est proposée surtout dans la prise en charge adulte (14).

La prise en charge pluridisciplinaire et respiratoire précoce ont permis une augmentation de l'espérance de vie au-delà de la 3<sup>ième</sup>, 4<sup>ième</sup> décennie pour ces patients.

### ***b. L'amyotrophie spinale infantile***

L'amyotrophie spinale infantile (ASI) est une maladie dégénérative du motoneurone. Il s'agit de la seconde maladie létale autosomique récessive après la mucoviscidose, et la plus létale chez les enfants de moins de 2 ans. Son incidence est de 1/6000 à 1/10000 (7, 15, 16).

Elle est classée en 3 types pédiatriques selon l'âge d'apparition des premiers symptômes (6, 7, 16) :

- Le type 1 ou maladie de Werdnig-Hoffman est la plus fréquente des ASI avec une prévalence de 1/20000 naissances vivantes soit 50 % des patients porteurs d'ASI. Les symptômes sont précoces, avant 6 mois et parfois même anténataux avec une diminution des mouvements actifs fœtaux (MAF)
- Le type 2 ou forme intermédiaire avec apparition des symptômes entre 6 et 18 mois

- Le type 3 ou maladie de Kugelberg-Welander est symptomatique dès 2 ou 3 ans

*Physiopathologie :*

L'ASI est une pathologie génétique par atteinte du gène SMN (Survival of MotoNeuron) localisé sur le bras long du chromosome 5 (5q13), qui est composé de deux segments identiques, le centromérique et le télomérique, respectivement SMN1 et SMN2. La perte de SMN1 est essentielle à la pathogénie de l'ASI, et la gravité de la maladie est liée au nombre de copies de SMN2 (plus le nombre de copie est élevé moins la maladie est sévère). De plus une délétion de gènes présents sur cette région, notamment NAIP concourraient à une instabilité génétique, avec une forme plus sévère (17, 18).

*Clinique :* (Table 1)

- La maladie de Werdnig-Hoffman ou ASI de type 1 est caractérisée par une grande hypotonie, plutôt proximale, épargnant la mimique, avec une aréflexie. Le diagnostic est fait avant 6 mois, sur l'hypotonie, l'aréflexie et la fatigabilité, les fasciculations notamment de la langue et la dysphagie qui sont caractéristiques de l'atteinte bulbaire. Au niveau moteur, on peut distinguer le type 1 : absence de tenue de tête, insuffisance respiratoire sévère, du type 1bis : tenue de tête acquise, pas de tenue assise, insuffisance respiratoire moins sévère compatible avec une survie plus prolongée. L'atteinte respiratoire est précoce, avec faiblesse des muscles intercostaux mais une fonction diaphragmatique conservée, avec l'aspect caractéristique de thorax en cloche et un pectus excavatum, ce qui induit une toux inefficace, une hypoventilation nocturne, et un sous-développement du thorax et des poumons, à l'origine d'infections récurrentes (figure 4) (16). Les interactions et les capacités sensitives sont conservées. Le pronostic est sombre avec un décès avant l'âge de 12-15 mois s'il n'y a pas de prise en charge spécifique.
- L'ASI de type 2 ou forme intermédiaire est caractérisée par un début des symptômes entre 6 et 18 mois. Au niveau moteur, la station assise est possible, la marche n'est pas acquise. L'atteinte pulmonaire est superposable à celle des ASI de type 1, mais plus tardive. Il existe des déformations squelettiques avec cypho-scoliose et une prise en charge orthopédique et chirurgicale nécessaire.
- L'ASI de type 3 ou maladie de Kugelberg-Welander se manifeste après l'âge de 18 mois après l'acquisition de la marche ou la course et jusqu'à la fin de l'adolescence, avec une démarche anormale, un signe de Gowers positif traduisant un déficit essentiellement proximal (16).

La faiblesse musculaire est plutôt proximale que distale et localisée préférentiellement aux membres inférieurs plus qu'aux membres supérieurs.

*Démarche diagnostique :*

L'analyse moléculaire avec étude du gène SMN est au centre de la démarche diagnostique.

L'électromyographie peut aider au diagnostic en confirmant l'atteinte de la corne antérieure de la moelle si nécessaire.

La biopsie musculaire est peu informative retrouvant des lésions peu spécifiques et n'est donc pas indiquée (19).

Un conseil génétique est proposé.

*Prise en charge et pronostic :*

Le pronostic dépend du type d'ASI, il est sombre pour le type 1, avec un décès dans les 2 premières années de vie, essentiellement par l'atteinte respiratoire. Pour les types 2 et 3 le pronostic est plus difficile à évaluer avec des formes plus ou moins sévères. En règle générale plus le début est tardif moins le pronostic est sévère (6).

La conférence de consensus internationale de 2007 définit les grandes lignes de la prise en charge des ASI. Sur le plan ventilatoire, les recommandations privilégient la ventilation non invasive à la trachéotomie. Au niveau nutritionnel et orthopédique, l'orientation globale privilégie surtout des soins de confort (20).

SMA Type	Age of Onset	Highest Function	Natural Age of Death
Type 1 (severe)	0-6 mo	Never sits	<2 y
Type 2 (intermediate)	7-18 mo	Never stands	>2 y
Type 3 (mild)	>18 mo	Stands and walks	Adult
Type 4 (adult)	Second or third decade	Walks during adult years	Adult

NOTE: SMA = spinal muscular atrophy.

Table 1 : Classification clinique des ASI, Wang et al. (20)

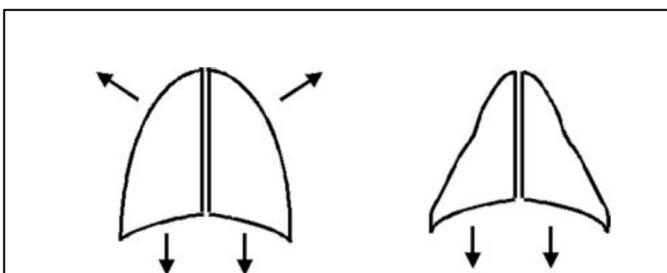


Figure 4 : Anomalie du développement pulmonaire chez les patients ASI, Schroth et al (16)

### **c. Dystrophie myotonique de Steinert (DM1)**

La prévalence de la dystrophie myotonique de Steinert ou dystrophie myotonique congénitale est variable selon les régions du monde. En France, 5 personnes/100000 sont concernées par les dystrophies myotoniques (6) ; la prévalence globale mondiale est de 1/20000 (21).

#### *Physiopathologie :*

La DM1 est une pathologie génétique, autosomique dominante due à la répétition exagérée d'un triplet CTG au sein de la région non codante du gène DMPK situé sur le chromosome 19, répétition de 50 à 3000 fois au lieu de 5 à 37 fois. Du fait de cette anomalie, il y a une accumulation d'ARN mutés du triplet anormalement répété dans les noyaux cellulaires, perturbant l'expression et l'activité des protéines de la cellule, et des protéines d'épissage. La protéine DMPK est présente dans tous les types de muscles et au niveau du cristallin ; de ce fait, cette pathologie est multisystémique, touchant les muscles, les yeux, le système nerveux, l'appareil cardio-respiratoire, l'appareil digestif et le système endocrine (6, 21).

Il existe un phénomène d'anticipation transgénérationnelle.

#### *Clinique :*

Trois types de phénotypes chevauchants sont décrits. Ils forment un continuum de la forme mineure à la forme sévère (21) :

- La forme mineure est caractérisée par une cataracte, une myotonie mineure pour des efforts musculaires prolongés et une espérance de vie normale.
- La forme classique est caractérisée par une faiblesse musculaire, une atrophie, une cataracte et des troubles de la conduction cardiaque. Les adultes peuvent avoir un handicap physique les limitant dans la vie quotidienne. Leur espérance de vie peut être plus courte que la normale.
- La forme congénitale est caractérisée par une hypotonie et une faiblesse musculaire généralisée à la naissance avec très souvent une insuffisance respiratoire précoce pouvant entraîner le décès (22). Un retard des acquisitions ou une déficience intellectuelle est souvent associé.

La plupart du temps, la grossesse est marquée par une diminution des MAF et un hydramnios.

Ces patients ont une atteinte musculaire mais également centrale au niveau de la commande respiratoire, ces deux atteintes sont à l'origine d'apnées du sommeil obstructives et/ou centrales pouvant justifier d'une prise en charge ventilatoire.

### *Diagnostic :*

Le diagnostic moléculaire est réalisé en première intention, et l'analyse est contributive dans 98% des cas chez le patient atteint ou chez la mère.

L'électromyographie est peu contributive et peut être normale.

La biopsie musculaire peut révéler des anomalies non spécifiques mais dont l'association peut faire évoquer le diagnostic de DM1 (22).

Un conseil génétique est proposé.

### *Prise en charge et pronostic :*

La gravité est liée au nombre de triplets CTG sur l'analyse moléculaire, les patients présentant une forme mineure ont 50 à 150 triplets, ceux avec une forme classique ont 100 à 1000 répétitions, et ceux avec une forme congénitale peuvent avoir plus de 1000 triplets. Cependant cette corrélation génotype-phénotype n'est pas fiable à 100%.

Concernant le pronostic, Reardon et al. décrivaient en 1993 une série de 115 patients nés entre 1940 et 1989 et retrouvaient une mortalité de 25% dans les 18 premiers mois (23). En 2000, Campbell constatait sur une étude de 20 enfants que la durée de ventilation initiale en période néonatale était un facteur pronostique, tant sur le plan de la survie, avec une mortalité de 25% chez les patients ventilés plus de 30 jours, que sur le développement intellectuel (24).

Le retard mental affecte 50 à 60% des enfants voire plus.

### ***d. Dystrophies musculaires congénitales (DMC)***

Il s'agit d'un groupe très hétérogène, la prévalence globale est de 0.68 à 2.5 pour 100000, fortement sous-estimée du fait des difficultés diagnostiques (25). Elles sont classées selon leur origine moléculaire, et avec ou sans atteinte du système nerveux central (6).

- Les DMC sans signe d'atteinte du système nerveux central à transmission autosomique récessive dans la très grande majorité des cas :
  - DMC de type 1 A, due à un déficit en mérosine appelé aussi laminine  $\alpha 2$  (gène LAMA2 sur le chromosome 6), forme la plus fréquente dans la population caucasienne (figure 2)
  - DMC de type 1 B, due à une anomalie génétique localisée sur le chromosome 1 et entraînant un déficit secondaire en mérosine
  - Syndrome d'Ulrich, dû à des mutations d'un des trois gènes codant pour le collagène VI

- DMC avec colonne raide de type 1 ou selenopathie, due à la mutation du gène SEPN1 (chromosome 1) codant pour la sélénoprotéine N1, qui aurait un rôle dans la protection du muscle contre les lésions dues à l'oxydation
  - DMC par mutation du gène LMNA ou laminopathie
  - DMC avec déficit en intégrine  $\alpha 7$
- Les DMC avec atteinte du système nerveux central ( $\alpha$  dystroglycanopathies) à transmission autosomique récessive. Elles sont en rapport avec des troubles de la glycosylation de l'  $\alpha$  dystroglycane, élément charnière entre la matrice extracellulaire et la dystrophine. Dans ces pathologies, il peut exister des malformations cérébrales et/ou oculaires ainsi qu'un retard mental de sévérité variable. Certaines de ces pathologies se recoupent avec les dystrophies musculaires des ceintures.

*Clinique :*

L'hypotonie et la faiblesse musculaire sont la règle et sont présentes dès la naissance ou apparaissent dans l'enfance. L'insuffisance respiratoire progresse très lentement et apparaît vers la deuxième, voire troisième décennie (25).

*Diagnostic :*

Le taux de CPK est augmenté surtout dans les DMC avec déficit en mérosine.

L'imagerie cérébrale et musculaire par imagerie par résonance magnétique (IRM) peut être contributive dans certaines DMC (25).

La biopsie musculaire retrouve des fibres de taille variable, avec une nécrose et une fibrose marquée (26).

Un conseil génétique est proposé.

*Prise en charge et pronostic :*

La faiblesse musculaire est stable au cours du temps mais l'évolution générale se fait vers une aggravation dès l'âge pédiatrique, notamment au niveau respiratoire, nécessitant une surveillance régulière notamment par polysomnographie. La mise en place de VNI supplée à l'aggravation respiratoire chronique ; et en phase aigüe des systèmes d'aide à la toux, tels que le Cough-assist® ou le Percussionnaire® peuvent être mis en place (26).

Au niveau neurologique, ces patients peuvent dans de rares cas développer une épilepsie.

### ***e. Les myopathies congénitales (MC)***

Les myopathies congénitales constituent un groupe hétérogène de maladies génétiques rares, affectant la structure de la fibre musculaire. Leur prévalence est estimée à 3.8/100000 (6). Le début est en général précoce, dans la première année de vie, mais peut être aussi plus tardif. Ces pathologies sont en principe non évolutives mais plus le début est précoce plus elles peuvent mettre en jeu le pronostic vital surtout s'il y a une atteinte des muscles respiratoires (6).

Leur classification repose sur l'aspect histologique et ultrastructural de la biopsie musculaire

- MC avec accumulation de protéines :
  - Myopathie à nemaline ou MC à bâtonnets, groupe hétérogène défini par l'existence d'anomalies de structure du muscle squelettique, avec présence de petites inclusions en bâtonnets dans la fibre musculaire. Ces myopathies se manifestent par une hypotonie généralisée diffuse avec atteinte des mains, des pieds, du tronc, et du visage avec des rétractions importantes, des déformations articulaires et une atteinte de la fonction respiratoire. Seulement 50% des cas répertoriés sont associés à des gènes responsables identifiés mais ce ratio sera très nettement amélioré par la généralisation des NGS (new generation sequencing) ou séquençage à haut débit des diagnostics moléculaires.
  - Myopathie avec accumulation de myosine ou myopathies à corps hyalins
- MC à cores, présence de structures rondes anormales ou « cores » dans la fibre musculaire :
  - MC à cores centraux, due à un défaut du récepteur de la ryanodine codé par le gène RYR1, canal calcique permettant le passage du calcium à travers la membrane de la cellule musculaire. Ce gène est aussi en cause dans l'hyperthermie maligne. Chez l'enfant, la symptomatologie est une hypotonie généralisée, avec retard d'acquisition de la marche, des déformations orthopédiques et une insuffisance respiratoire.
  - MC à multiminicores, due le plus souvent à la mutation du gène SEPN1 codant pour une selenoprotéine associée aux membranes du réticulum endoplasmique jouant un rôle dans la protection du muscle contre les lésions causées par l'oxydation. La symptomatologie est également une hypotonie néonatale avec

atteinte des muscles du visage, et une atteinte diaphragmatique et cardiaque souvent associée.

- MC à noyaux centraux (localisation des noyaux au centre de la cellule musculaire)
  - o MC myotubulaire, maladie génétique récessive liée au chromosome X due à des mutations dans le gène MTM1 codant pour la myotubularine, enzyme impliquée dans la maturation des fibres musculaires. La clinique est marquée par une diminution des MAF, un hydramnios et en néonatal une hypotonie, une insuffisance respiratoire sévère qui est rapidement fatale
  - o MC centronucléaire, maladie génétique autosomique dominante ou récessive, dues à des mutations dans le gène DNM2 codant pour la dynamine 2, ou sur le gène BIN1 codant pour l'amphiphysine 2 ou le gène MTMR14 codant pour des myotubularines. Cette pathologie débute généralement dans la petite enfance avec un retard d'acquisition de la marche, une faiblesse des membres inférieurs
  
- MC avec disproportion des types de fibres
- MC avec vacuoles ; myopathies sarcotubulaires

*Démarche diagnostique :*

La classification de ces pathologies reposant sur l'aspect histologique et ultrastructural, la biopsie musculaire oriente le diagnostic.

L'analyse génétique confirme le diagnostic. La réalisation actuelle et surtout prochaine des NGS (New generation sequencing) ou séquençage à Haut débit permettra d'affiner le diagnostic dans de très nombreuses situations. Cette technique est en passe de devenir le test diagnostique référentiel (2015 – 2016).

Un conseil génétique est proposé.

*Prise en charge et pronostic :*

La prise en charge des MC a fait l'objet d'une conférence de consensus en 2011 (27). Elle retient l'évolution souvent létale dans la première année de vie des myopathies à Némaline néonatales et des myopathies myotubulaires ; leur survie requérant une prise en charge ventilatoire au long cours.

### f. La myasthénie congénitale

Les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) sont des maladies génétiques dues à des anomalies des protéines de la jonction neuromusculaire (JNM). Leur prévalence est estimée à 1/250000 en Europe et 300 cas ont été décrits à ce jour en France (28).

#### Physiopathologie :

Trois types de SMC sont décrites selon la localisation du défaut : en amont, au niveau ou en aval de la synapse.

- Présynaptique : SMC à apnée épisodique, transmission autosomique récessive par anomalie du gène CHAT
- Synaptique : pathologies autosomiques récessives
  - o SMC par déficit en acétylcholinesterase, par mutation du gène COLQ codant pour le collagène Q et permettant l'ancrage de l'acétylcholinesterase à la JNM
  - o SMC par déficit en laminine  $\beta$  2 due à la mutation du gène LAMB2
  - o SMC par déficit en agrine, par mutation du gène AGRN codant l'agrine composant de certaines lames basales jouant un rôle dans l'agrégation du récepteur de l'acétylcholine (RACH).
- Post synaptique : les plus fréquentes, dues à des mutations du RACH réduisant le nombre ou affectant la fonction du canal ionique du RACH.

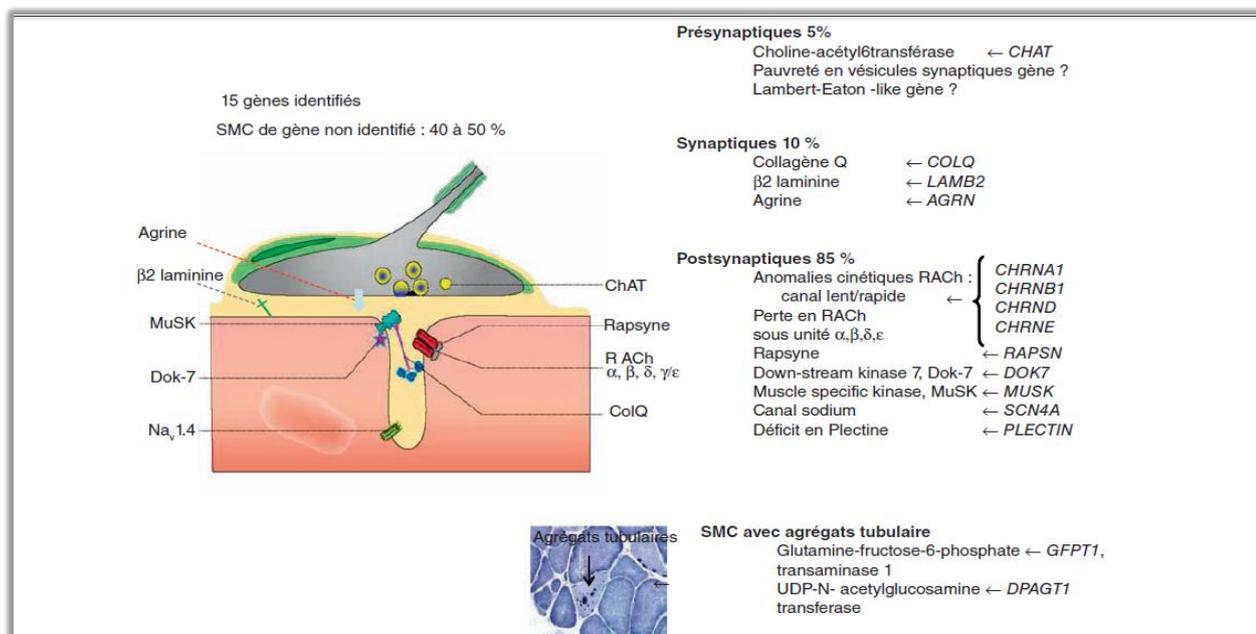


Figure 5 : Physiopathologie des SMC (28)

*Clinique :*

Elle se manifeste par une fatigabilité anormale, fluctuante, accentuée à l'effort. Le diagnostic est difficile à faire en période néonatale et est souvent confondu avec une myopathie congénitale, dont elle partage plusieurs caractéristiques : début néonatal, faiblesse et atrophie musculaire diffuse, déformations rachidiennes, rétractions (28). De plus, la fluctuation myasthénique est difficile à mettre en évidence.

*Démarche diagnostique :*

L'électromyographie confirme une atteinte de la JNM avec un bloc neuromusculaire par une réponse décrémente à la stimulation répétée, malheureusement non systématique, cette recherche pouvant être faussement négative.

La biopsie musculaire retrouve une prédominance des fibres de type 1, comme dans les MC et une atrophie des fibres de type 2 mais est souvent très peu contributive (28).

La biologie moléculaire vient confirmer le SMC, 5 gènes étant actuellement étudiés de manière systématique, aspect en amélioration grâce au développement des NGS.

Un conseil génétique est proposé.

*Prise en charge et pronostic :*

Le traitement des SMC dépend du gène impliqué. Plusieurs traitements sont utilisés ; pyridostigmine, éphédrine, fluoxétine, salbutamol (29).

***g. Neuropathies sensitivo-motrices héréditaires ou acquises (HNSM)***

Les neuropathies sensitivo-motrices héréditaires ou acquises anciennement dénommées maladies de Charcot-Marie-Tooth (CMT) sont des pathologies rares englobant des neuropathies démyélinisantes néonatales et des neuropathies débutantes dans l'enfance. Ces pathologies sont d'évolution généralement lente et progressive avec atteinte respiratoire tardive, et touchent 1 à 5 personnes sur 10000 (6). En 2011, Baets et al décrivaient une série de 77 patients dont la pathologie s'était révélée dans la première année de vie (30).

Sur cette série ils décrivaient 2 cas avec hypotonie néonatale, et identifiaient 3 phénotypes en fonction des anomalies génétiques identifiées (30) :

- le 1<sup>er</sup> groupe, avec des symptômes néonataux précoces, une hypotonie et une dyspnée, était en lien avec des mutations au niveau des gènes MPZ, EGR2, PMP22 et NEFL
- le 2<sup>nd</sup> groupe, avec un retard précoce sur le développement moteur dans la 1<sup>ère</sup> année de vie, avec des déformations au niveau des pieds apparaissant rapidement, était en

lien avec des mutations décrites au niveau des gènes FGD4, PRX, MTMR2, SBF2 et GDAP1

- le 3<sup>ème</sup> groupe, avec des déformations congénitales des pieds, un développement moteur initial normal, mais des difficultés à la marche secondairement, était en lien avec des mutations au niveau des gènes CMT1A

#### ***h. La dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale***

La dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSH) est une maladie autosomique dominante. Sa prévalence est de 5/100000, avec environ 3000 cas en France.

##### *Physiopathologie :*

Cette pathologie est due à une modification de la structure d'une petite région du chromosome 4, la région D4Z4 pouvant perturber la structure de la chromatine, induisant une relaxation musculaire et pouvant activer l'expression de gènes voisins : cette forme est appelée FSHD1. Il existe une seconde forme présente dans 5% des cas due à une anomalie génétique située sur le chromosome 18, au niveau du gène SMCHD1, entraînant des perturbations de la méthylation de la région D4Z4, appelée FSHD2 (31).

##### *Clinique :*

C'est une dystrophie musculaire très progressive, avec un début d'âge variable, classiquement entre 10 et 20 ans, mais les 2 extrêmes de la vie existent.

Le déficit moteur est souvent asymétrique et se situe dans des territoires préférentiels, représentés par les muscles du visage, les épaules, et les bras, mais aussi les membres inférieurs avec atteinte de la marche. L'atteinte respiratoire est secondaire aux déformations thoraciques et peut être sévère dans les formes précoces.

##### *Prise en charge :*

Réalisation d'un conseil génétique avec biologie moléculaire.

Suivi pluridisciplinaire avec prise en charge adaptée avec des orthèses.

### ***i. Arthrogrypose***

Les arthrogryposes multiples congénitales (AMC) sont un ensemble hétérogène de pathologies dont le dénominateur commun est une diminution des MAF. Elles sont caractérisées par des limitations articulaires multiples touchant au moins deux articulations en des zones différentes du corps survenant au cours du développement. Elle est souvent un symptôme d'une pathologie. L'incidence de l'arthrogrypose est estimée à environ 1 cas pour 3000 naissances.

Le diagnostic en lui-même d'arthrogrypose ne soulève pas de grandes difficultés : en revanche l'identification de la cause est beaucoup plus difficile avec des étiologies multiples.

*Physiopathologie :*

On distingue deux grands groupes :

- anomalie de l'environnement fœtal, avec oligoamnios, et insuffisance utero placentaire
- anomalie du développement fœtal avec hydramnios orientant vers une pathologie NM primitive ou acquise

Les différentes étiologies sont listées dans le tableau 2

<b>Liste des niveaux lésionnels et des mécanismes intrinsèques à l'origine d'une arthrogrypose</b>	
<b>Niveau lésionnel</b>	<b>Mécanisme</b>
Système nerveux central	Malformation, anoxie, virus
Corne antérieure de la moelle	ASI, anoxie, virus
Nerfs	Neuropathies périphériques
JNM	Myasthénie maternelle, myasthénie constitutionnelle
Muscle	Myopathies, DMC, contrainte mécaniques, absence congénitale de muscle
Multiple	Virus, hyperthermie, anoxie

Tableau 2 : Différentes étiologies des arthrogryposes (32)

*Démarche diagnostique :*

Elle repose sur plusieurs examens paracliniques :

- Radiographies complètes du squelette
- Electromyographie et vitesse de conduction
- IRM cérébrale et médullaire
- Biopsie musculaire

## **B. Ventilation et toux**

### **1. Physiologie**

#### ***a. La ventilation***

La respiration physiologique a pour but l'inhalation d'oxygène (O<sub>2</sub>) et l'élimination du dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) du corps. L'air inhalé doit être conditionné, filtré, humidifié, réchauffé pour maintenir les échanges gazeux (33).

La respiration correspond aux mouvements d'inspiration et d'expiration assurés par la pompe respiratoire qui est constituée de la cage thoracique, de la colonne vertébrale (rachis dorsal) et des muscles respiratoires (34).

Les muscles respiratoires sont divisés en trois catégories :

- les muscles inspiratoires, dont le principal est le diaphragme, muscle très endurant et résistant à la fatigue, les intercostaux externes et les scalènes
- les muscles abdominaux et les intercostaux internes sont sollicités pendant l'exercice ou une expiration forcée ; l'expiration étant normalement un phénomène passif
- les muscles des voies aériennes supérieures aident au maintien d'une bonne ouverture et à la circulation de l'air (33).

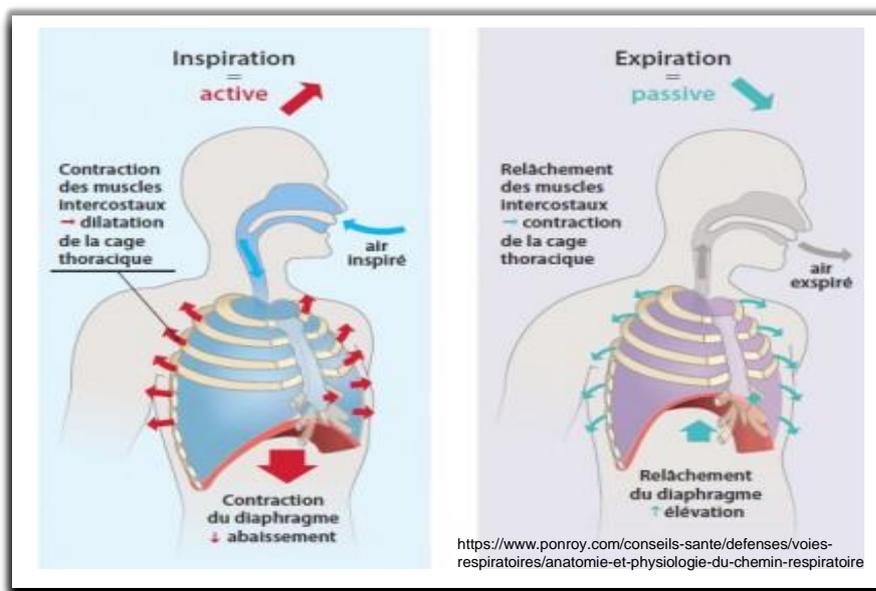


Figure 6 : Ventilation normale

La capacité à maintenir une ventilation spontanée peut être considérée comme une balance entre la performance des muscles respiratoires d'un côté et la charge respiratoire déterminée par les poumons, la cage thoracique et les voies respiratoires de l'autre, ces deux composantes étant sous la dépendance de la commande centrale de la ventilation (figure 7).

Chez les sujets sains, la balance est équilibrée, la force des muscles respiratoires est supérieure à la charge et la commande centrale est effective, la ventilation est donc stable que ce soit au repos, à l'exercice ou pendant le sommeil.

Par contre, chez les patients atteints de maladies neuromusculaires avec une faiblesse musculaire, la charge ventilatoire peut alors devenir trop importante par rapport à la force musculaire. L'augmentation de la charge respiratoire peut être consécutive à l'enraidissement de la cage thoracique et aux microatélectasies pulmonaires dues à une insuffisance des mouvements thoraciques. Secondairement, l'apparition d'une scoliose aggrave ce déséquilibre. Quand ce déséquilibre se produit, le contrôle central tente de stimuler plus fortement les muscles respiratoires pour maintenir un niveau de ventilation normal mais avec la progression de la faiblesse musculaire, l'évolution se fait vers une hypoventilation alvéolaire (35, 36).

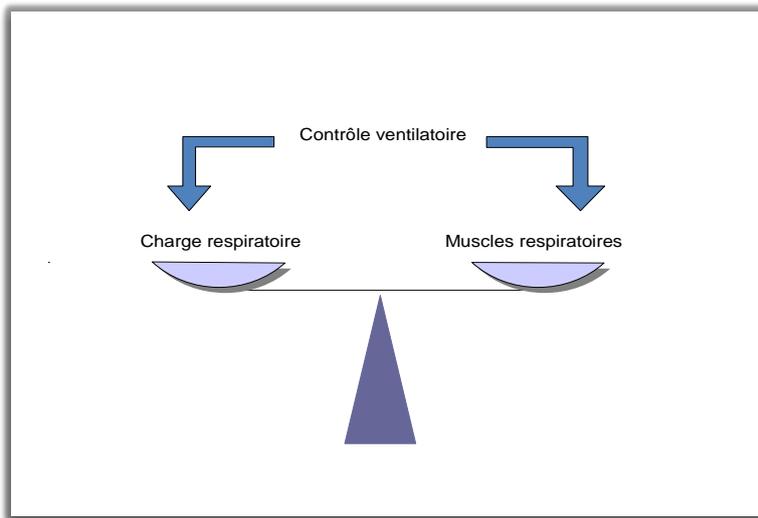


Figure 7 : Equilibre de la balance respiratoire

### **b. La toux**

Il s'agit d'un mécanisme permettant l'évacuation des sécrétions des voies aériennes, tels que le matériel inhalé ou le mucus (entre 10 et 100 ml produit par jour) et qui permet de protéger les voies respiratoires basses en évitant l'accumulation de sécrétions lors d'infection (33).

La toux physiologique comprend 3 phases (33,37) :

- une phase d'inspiration : volume inspiratoire prétussif, proche de la capacité pulmonaire totale
- une phase de compression nécessitant une fermeture correcte de la glotte associée à un début de contraction des muscles abdominaux
- une phase d'expulsion par ouverture brutale de la glotte associée à la poursuite de l'effort expiratoire

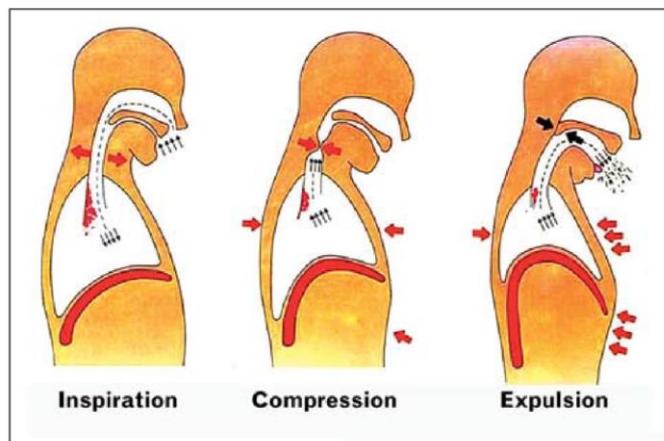


Figure 8 : Physiologie de la toux (37)

## 2. Physiopathologie de l'atteinte respiratoire dans les maladies neuromusculaires

Elle est variable selon la maladie neuromusculaire. L'atteinte des muscles expiratoires est plus fréquente et retentit sur la capacité à tousser. Dans les dystrophinopathies, le déficit musculaire touche en premier lieu les muscles expiratoires puis s'étend aux muscles inspiratoires (diaphragme, muscles du tronc, et du cou). Dans d'autres pathologies, telles que la dystrophie myotonique de Steinert et l'ASI, le contrôle central de l'activité respiratoire peut être touché.

La diminution de la force des muscles respiratoires limite l'amplitude des mouvements respiratoires et la ventilation diminue. Il existe une diminution de la compliance thoracique et il apparaît alors un syndrome restrictif quand la capacité pulmonaire totale diminue en dessous de 80% par rapport à la valeur théorique, avec diminution de la capacité vitale. Ce syndrome restrictif a pour conséquence une augmentation de la fréquence respiratoire pour compenser le faible volume, mais ceci entraîne une fatigabilité des muscles inspiratoires qui aboutit à une hypoventilation alvéolaire et à une hypercapnie (34).

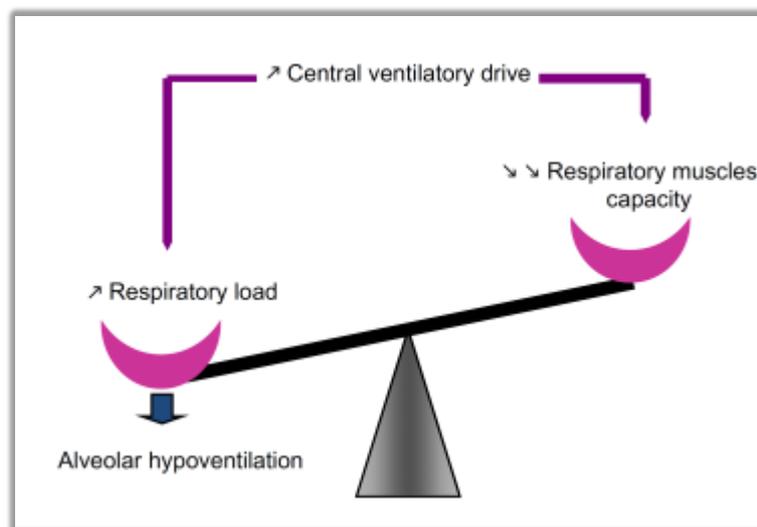


Figure 9 : Déséquilibre de la balance respiratoire dans les pathologies neuromusculaires (35)

Chez les patients neuromusculaires, l'inefficacité de la toux apparaît rapidement dans l'évolution de la maladie, elle peut être due à différents facteurs isolés ou associés les uns aux autres (33, 37):

- Faiblesse des muscles inspiratoires et/ou une diminution de la souplesse thoraco-pulmonaire à l'origine d'une diminution de l'amplitude de la phase inspiratoire
- Atteinte bulbaire avec insuffisance de contrôle glottique

- Faiblesse des muscles expiratoires et incapacité à générer une pression intrathoracique adéquate
- A ces facteurs se rajoutent la scoliose, le reflux gastro-oesophagien (RGO) et les troubles de déglutition responsables de micro-inhalations, qui aggravent le syndrome restrictif et favorisent l'encombrement

L'évaluation de l'efficacité de la toux est réalisée par la mesure du débit expiratoire de pointe à la toux (DEPt), un niveau inférieur à 180 L/min signe une toux inefficace, en cas d'épisode aigu ce seuil est abaissé à 270 L/min. Ce seuil permet de prédire les patients à risque respiratoire en cas de surinfection et de leur proposer des techniques d'aide à la toux (13, 37, 38).

## **C. Modalités de surveillance respiratoire**

### **1. Surveillance de la force des muscles respiratoires**

L'exploration des muscles respiratoires est basée sur deux types de manœuvres : volitionnelles, dépendantes de la coopération du patient et réalisables chez l'enfant à partir de cinq ans, et non volitionnelles.

Les enfants atteints de pathologies NM ont des difficultés à réaliser les manœuvres d'exploration volitionnelles, comme l'a montré Nicot en 2006 dans son étude visant à montrer le lien entre diminution de la CV et du DEP à la toux et l'apparition de troubles respiratoires du sommeil, seulement 60% des jeunes enfants avaient pu réaliser les tests demandant une participation active (39). C'est pourquoi des tests non volitionnels ont été développés, pouvant être réalisés chez de jeunes enfants afin d'identifier les risques d'hypoventilation ou de détresse respiratoire.

### a. Tests non invasifs

## VOLUTIONNELS

### *Spirométrie*

La spirométrie permet une mesure des volumes pulmonaires mobilisables la CV et la capacité pulmonaire totale (CPT) qui est en partie non mobilisable (CV + VR (Volume Résiduel)). Ces volumes sont progressivement diminués au cours de la maladie, avec une évolution progressive vers un syndrome restrictif.

La capacité vitale est déterminée par la force des muscles inspiratoires (représentée principalement par le diaphragme) et les compliances thoraciques et pulmonaires. Sa valeur est donc un reflet de l'atteinte musculaire, elle doit être mesurée en position assise et couchée : une diminution de la CV de plus de 25% en position couchée est le signe d'une dysfonction diaphragmatique sévère, comme l'a montré Fromageot en la comparant à des mesures invasives de pression transdiaphragmatique (35 ; 40). Cette méthode dépiste donc les atteintes très sévères.

La CPT prend en compte la mesure du volume résiduel (VR) et est indépendante de la coopération du patient. Le VR correspond au volume restant dans les poumons à la fin de l'expiration complète et peut être calculé grâce à la mesure de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) (figure 10) (9, 41). Il est déterminé par la capacité des muscles respiratoires à comprimer la paroi thoracique. Son augmentation peut être le premier témoin de l'atteinte musculaire comme l'ont rapporté Rideau et al. en 1981 en détaillant l'évolution du syndrome restrictif et des volumes pulmonaires chez les DMD (41).

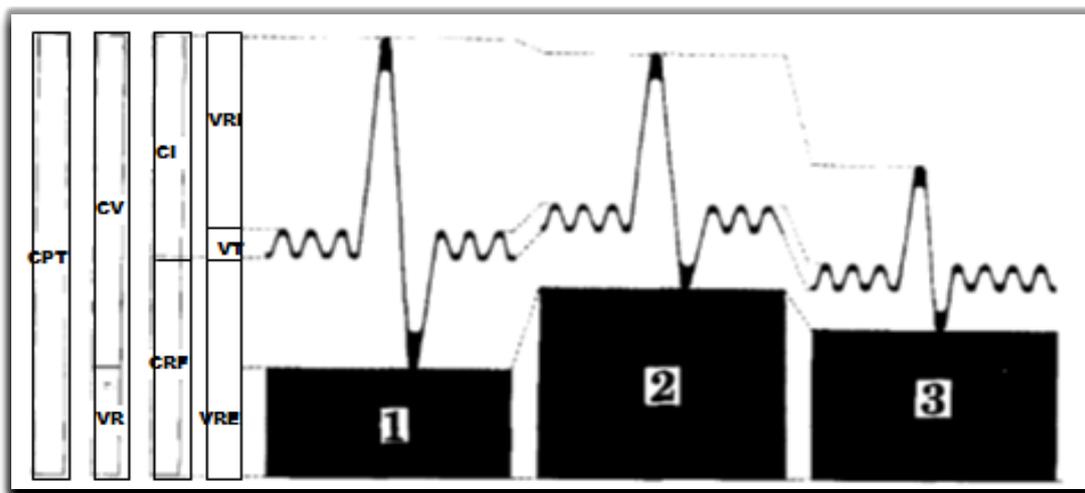


Figure 10 : Profil évolutif des volumes pulmonaires dans les DMD : 1. valeurs normales, 2. stade précoce de la pathologie, 3. stade avancé (VT : volume courant, CI : capacité inspiratoire, VRE : VR expiratoire, VRI : VR inspiratoire) (41)

Le monitoring de la CV est d'une grande aide pour les patients à risque d'évolution rapide comme les DMD.

### *Pressions maximales respiratoires*

Ces tests sont les plus utilisés en pratique courante pour évaluer la force des muscles inspiratoires et expiratoires. Le principe de la mesure est basé sur le fait que quand les voies aériennes sont occluses et la glotte ouverte, la pression à la bouche est égale à la pression alvéolaire (figure 11).

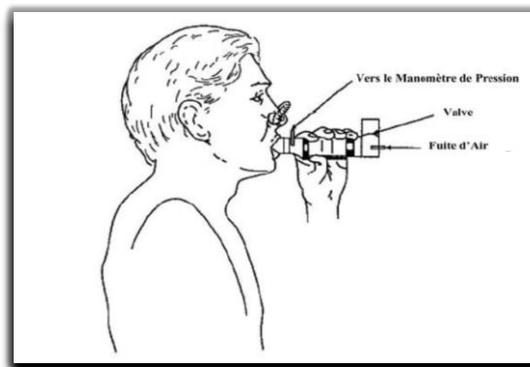


Figure 11 : Principe de mesure des pressions maximales respiratoires

### Pression Inspiratoire Maximale (PiMax, ou MIP)

Elle est mesurée au cours d'un effort maximal inspiratoire soutenu pendant une seconde, c'est la pression maximale au plateau classiquement mesurée à partir du VR. Néanmoins, la mesure à partir de la CRF est la plus fiable pour représenter au mieux la force des muscles inspiratoires. A partir du VR, le PiMax mesuré est la somme de la pression développée par les muscles inspiratoires et la pression déjà présente dans le système pulmonaire, normalement égale à 30 cmH<sub>2</sub>O (42). Les limites de cette mesure sont inhérentes au fait qu'il s'agisse d'une manœuvre volutionnelle, que la contribution du diaphragme et des autres muscles inspiratoires est variable selon les patients, et qu'il existe une variabilité des normes (35).

### Pression Expiratoire Maximale (PeMax ou MEP)

Elle est mesurée au cours d'un effort maximal expiratoire contre une occlusion, effort soutenu pendant 1 seconde, classiquement à partir de la CPT. Il est recommandé de réaliser au moins 5 mesures, dont 2 reproductibles (35).

Chez les enfants, ces 2 mesures augmentent avec l'âge pour atteindre à 11-12 ans des valeurs adultes, et sont plus hautes chez les garçons que chez les filles (43, 44). Des normes ont été établies dans plusieurs études avec de larges séries de patients. En 2002, Tomalak et al. retrouvaient sur 296 patients une absence de différence entre la station assise et debout et des valeurs comprises pour les garçons et les filles consignées dans le tableau 3 (44). Ces tests sont peu reproductibles et dépendent de la motivation et de la coordination du patient, ce qui est problématique chez les enfants

Chez les nourrissons, les pressions générées à la bouche durant les pleurs sont un indice de la force musculaire globale. Cette mesure se fait par l'application ferme d'un masque sur la face (en évitant les fuites via un masque avec un coussin sur le pourtour). La mesure de la PiMax est réalisable par l'occlusion de l'arrivée d'air à la fin des pleurs. Des normes ont été établies sur une cohorte de 100 enfants en 1989 par Shardonofsky avec des valeurs pour les enfants de quelques mois à 2 ans, indépendantes de l'âge et du sexe mais fonction du poids (tableau 3) (35, 45).

#### P0.1

Il s'agit de la pression générée à la bouche les premières 100 ms de l'inspiration contre occlusion. Cette mesure n'est pas influencée par la volonté et est indépendante des propriétés mécaniques du poumon. Cette valeur est le reflet de la commande centrale, dans les MNM, avec la progression de la fatigabilité des muscles respiratoires, la commande centrale augmente et la valeur de P0.1 avec.

#### *Sniff Nasal Inspiratory Pressure : SNIP test*

Le reniflement est une manœuvre plus naturelle que les enfants trouvent plus facile à réaliser. Le principe est qu'il existe une bonne corrélation entre la pression narinaire et la pression œsophagienne (pression diaphragmatique) au cours des efforts inspiratoires. La technique consiste à mesurer la pression nasale au moyen d'un tampon nasal obstruant la narine avec une manœuvre de reniflement d'inspiration intense et brutale en fin d'expiration normale à la fin de la CRF (35, 46). Cette manœuvre est réalisable dès l'âge de 4 ans, et il existe des moyens de motiver les enfants à réaliser un bon score via un ordinateur et une animation ludique. Les valeurs de référence chez des enfants sains ont été établies sur une cohorte de 180 enfants âgés de 6 à 17 ans, et étaient comparables aux valeurs adultes pour les garçons et pour les filles (tableau 3) (47). Cette méthode reflète de manière prédominante la force du diaphragme, puisque c'est le plus fonctionnel dans cette manœuvre.

Le SNIP peut être sous-estimé en cas d'obstruction nasale due à des hypertrophies amygdaliennes ou adénoïdes ou des polypes (35, 46).

Le SNIP est une méthode naturelle, facile à réaliser qui devrait faire partie de toute évaluation respiratoire d'un patient NM (35, 46).

Les techniques de PiMax et de SNIP sont complémentaires, la combinaison de plusieurs tests pour évaluer la force des muscles respiratoires améliore le diagnostic.

	garçons	filles	Nourrissons (41)
PiM (42) (kPa)	8.2 +/- 2.7	6.5 +/- 2	11,6 +/- 2
PeM (42) (kPa)	8 +/- 2.3	7 +/- 1.8	12,3 +/- 2,5
SNIP (43) (kPa)	10,2 +/- 2,5	9,1 +/- 2,3	

Tableau 3 : Normes des tests volutionnels

#### *Débits de toux*

Ils peuvent être évalués par des manœuvres simples, en générant un flux expiratoire maximal ou une toux dans un Peak flow mètre. La difficulté de cette technique est le fait qu'il s'agit d'une manœuvre volutionnelle et donc dépendante de la participation du patient, la mesure est possible dès 6-8 ans. Le test doit être répété plusieurs fois et est valable si 3 valeurs maximales égales sont obtenues.

Le DEPt est un paramètre important dans la surveillance des pathologies neuromusculaires. Chez un adulte sain, sa valeur est supérieure à 400 L/min. Un DEP < 160 L/min est prédictif d'un échec de sevrage de ventilation dans les MNM ; un DEP < 180 L/min est une indication à la mise en place d'aide à la toux en période stable et en période d'encombrement ou d'infection ce seuil est augmenté à 270 L/min (13, 37, 38). On ne dispose pas de normes pour les enfants. Une chute du DEP est pronostic d'apparition d'infections respiratoires sévère (35).

### **NON VOLUTIONNELS**

L'observation de la respiration spontanée est un élément important dans la surveillance.

La surveillance de la fréquence respiratoire (FR) et du volume courant (VT) sont importantes dans le suivi ; en effet il a été montré par Fauroux et al que le rapport FR/VT (en respiration

par minute et par millilitre) était plus haut chez les enfants requérant une VNI par rapport à ceux n'en nécessitant pas (35, 42). Des méthodes ont été développées dans le but d'analyser les déplacements thoraciques et abdominaux au cours de la respiration aux moyens de caméras, cette technique est l'optoelectronic plethysmography (OEP). Cette technique a montré une cinématique thoracoabdominale anormale chez les patients ASI corrigée par la VNI (35, 47).

### ***b. Tests invasifs***

Ces tests ne sont pas réalisés en routine.

#### *Pressions transdiaphragmatiques :*

Ce test nécessite la mise en place de capteurs de pression œsophagienne et gastrique. La mesure simultanée de la pression œsophagienne (Poes) et gastrique (Pgas) permet le calcul de la pression transdiaphragmatique (Pdi) qui est la soustraction de Poes à la Pgas ( $P_{di} = P_{gas} - P_{oes}$ ). Cette mesure peut être réalisée au cours de la respiration normale, ou au cours de manœuvres volitionnelles, PiMax, Sniff test, et à la toux ; le  $\Delta P_{gas}/\Delta P_{oes}$  reflète la contribution du diaphragme à la ventilation (35).

La mesure de ces pressions peut également être réalisée lors de manœuvres non volitionnelles par stimulation électrique ou magnétique du nerf phrénique.

L'avantage de cette technique est une exploration spécifique du diaphragme, mais non adaptée en routine.

#### *Electromyographie phrénique :*

La méthode consiste en une stimulation électrique ou magnétique du nerf phrénique au niveau cervical avec recueil du potentiel diaphragmatique au niveau du 8<sup>ème</sup> espace intercostal.

#### *Mesure de l'endurance et la fatigue musculaire*

L'endurance est mesurée en utilisant une charge inspiratoire externe contrôlée en pression au moyen d'une valve à seuil de déclenchement réglable, en pratique pour les MNM on utilise une charge d'environ 30% de la PiMax.

L'évaluation de la fatigue musculaire est possible pour tous les muscles de l'organisme et notamment le diaphragme, on utilise un index pression temps pour définir ce paramètre. Cet indice correspond au produit du temps passé en charge par le muscle d'une part (Ti), divisé

par le temps total du cycle ( $T_{tot}$ ) et de la fraction de la pression statique maximale développée lors d'un cycle ventilatoire. Ce paramètre est d'autant plus élevé que la charge est importante. Ces deux paramètres sont très peu utilisés en pratique et relèvent plutôt de la recherche.

L'évaluation de la fonction respiratoire des enfants doit reposer sur des tests faciles à réaliser dans les différents centres. Les tests volitionnels non invasifs ne sont pas adaptés aux jeunes patients, du fait de difficultés de compréhension, d'exécution, ou de leurs maladies (difficultés à tenir l'embout buccal).

## **2. Surveillance de la ventilation alvéolaire**

Des symptômes cliniques d'hypoventilation alvéolaire peuvent être retrouvés à l'interrogatoire, avec réveils nocturnes, somnolence diurne, céphalées matinales, sueurs nocturnes, ces symptômes sont rares et souvent tardifs chez les patients neuromusculaires.

Le dépistage de l'hypoventilation alvéolaire chez les patients NM est basé sur l'exploration et sur la surveillance clinique, paraclinique avec EFR, les mesures de la  $PO_2$  et de la  $PCO_2$  diurne et nocturne par oxymétrie ou capnographie et polysomnographie (PSG) (13).

A chaque visite, une évaluation de la saturation percutanée doit être réalisée, une spirométrie avec mesure de la CVF, des pressions respiratoires ( $P_{iMax}$ ,  $P_{eMax}$ ) et du DEP à la toux (12). La  $PCO_2$  doit être évaluée une fois par an, en fonction de l'évolution de la spirométrie, qu'elle soit artérielle ou veineuse ( $PaCO_2$ ,  $PvCO_2$ ) ou transcutanée ( $TcPCO_2$ ).

La capnographie est le dispositif idéal, s'il n'est pas disponible la  $PCO_2$  peut être estimée sur une gazométrie veineuse ou capillaire (13).

L'évaluation du sommeil chez les patients NM est nécessaire, le sommeil étant une période à risque d'hypoventilation alvéolaire chez ces patients. En effet, durant le sommeil il y a une diminution de la commande centrale, réduisant l'activité des muscles respiratoires, notamment dans la phase de REM (rapid eyes movement) avec une perte de tonus des muscles des voies aériennes supérieures (VAS) et une diminution de la force diaphragmatique qui ont été démontrées.

Les MNM prédisposent les patients à des troubles du sommeil avec désaturation, hypopnée obstructive et apnées centrales, notamment pendant la phase REM (42, 48-50).

Le moment idéal pour réaliser cet examen est non protocolisé

Dans les DMD, en 2000 Hukins et al. ont essayé de déterminer les paramètres d'évaluation diurne associés à une hypoventilation nocturne, et concluaient que la PSG devait être envisagée lorsque la PaCO<sub>2</sub> étaient supérieure ou égale à 45 mmHg, d'autant plus quand l'excès de base était supérieur ou égal à 4 mmol/L (51, 52).

Enfin, l'oxymétrie nocturne peut être utilisée en dépistage des désaturations.

### **3. Les recommandations des rythmes de surveillance des malades DMD selon l'ATS sont (13)**

Pour la fonction respiratoire :

- rencontre avec un pneumologue au moins une fois au stade précoce de la maladie
- consultation d'un pneumologue au rythme de 2 fois par an ; à partir de l'âge de 12ans, puis lorsque l'enfant a perdu l'usage de la marche ; lorsque la CVF chute en dessous de 80% de la valeur théorique
- les patients sous assistance respiratoire, équipé de VNI doivent consulter un pneumologue tous les 3 à 6 mois

Concernant le sommeil et l'évaluation de l'hypoventilation :

- évaluation régulière à chaque consultation par l'interrogatoire de la qualité du sommeil à la recherche de symptômes d'hypoventilation alvéolaire
- chez les patients DMD une PSG annuelle associée au monitoring de la TcPCO<sub>2</sub> est l'idéal, si non disponible, une oxymétrie, ou une capnographie est utile pour évaluer les échanges gazeux nocturnes ; une gazométrie nocturne peut également être utile au réveil

## D. Prise en charge respiratoire des patients neuromusculaires

### 1. Désencombrement

Les moyens d'aide à la toux sont multiples. Le plus simple à instaurer est l'aide manuelle, quand le déficit est important il faut alors y associer des aides instrumentales qui accompagnent l'inspiration, permettent d'augmenter le volume d'air prétussif. Quand ces techniques ne sont pas suffisantes il faut aider le patient sur le temps inspiratoire et expiratoire (37). Ces techniques sont indiquées lorsque les DEPt sont inférieurs à 270 L/min en période d'exacerbation aiguë, ou DEPt de base inférieur à 180 L/min, ou PeMax inférieur à 40 cm d'H<sub>2</sub>O (3.9 kPa), ou CVF de base < 40% de la valeur prédite (37, 38)

#### *a. Aide manuelle au drainage bronchique, kinésithérapie respiratoire*

Les techniques utilisées sont des techniques d'accélération du flux expiratoire avec compressions manuelles abdominothoraciques ou thoraciques, avec aide à l'expulsion glottique (figure 12). Ces techniques sont idéales pour les patients ayant un déficit expiratoire isolé et peuvent être réalisées en position assise ou couchée (53, 54).

Les avantages des techniques manuelles sont un faible coût, l'absence de nécessité d'équipement, mais la technique est difficile à maîtriser et peut être dangereuse si elle est mal réalisée (fracture de côtes) (33).

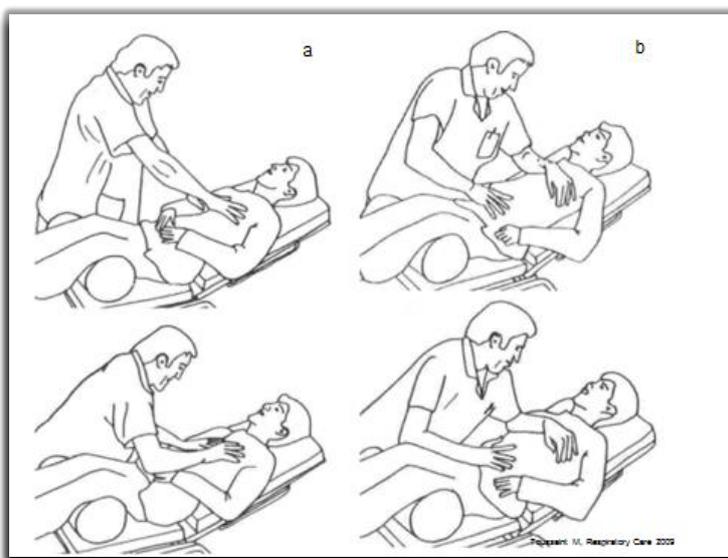


Figure 12 ; Aide à la toux manuelle par compression thoracique (a) et thoraco-abdominale (b) (53)

### ***b. Hyperinsufflation suivie d'une aide manuelle***

Le ballon insufflateur : si le patient présente un déficit inspiratoire isolé, la technique à utiliser pour l'aider à tousser efficacement est une insufflation mécanique au moyen soit d'un ballon insufflateur, soit d'un relaxateur de pression. Si la prise d'air se fait en plusieurs manœuvres, c'est-à-dire avec un stockage d'air de plusieurs insufflations avant de tousser, on parle d' « air stacking », littéralement « empilement d'air » (54).

Si le patient présente un déficit respiratoire combiné, les techniques manuelles et d'hyperinsufflation devront être associées, mais avec des résultats souvent insuffisants, et la nécessité d'utiliser des aides instrumentales de type Cough-assist®.

Les relaxateurs de pression ou IPPB (Intermittent Positive Pressure Breathing) peuvent être utilisés pour aider au désencombrement associés à une aide manuelle pour tousser.

### ***c. Aides instrumentales***

*Relaxateurs de pression :*

Le principe de ce type d'appareil est d'insuffler de façon intermittente un volume gazeux sous pression. Le déclenchement et l'arrêt de l'insufflation sont fonction des pressions positives et négatives qui existent dans les voies respiratoires du sujet et qui sont transmises par la tubulure à un compartiment de l'appareil enregistrant les pressions. Les pressions de l'appareil sont préréglées : d'une part une pression négative qui, quand elle est atteinte va déclencher l'insufflation, et d'autre part une pression positive qui, quand elle est atteinte va arrêter l'insufflation et permettre l'expiration.

Les pressions au cours du cycle respiratoire varient donc en 3 phases ; [1] une phase de pression négative correspondant à l'inspiration faite par le malade [2] une phase de pression positive correspondant à l'insufflation de gaz par l'appareil au patient et [3] une phase de retour à la pression « 0 » correspondant à l'expiration du patient (figure 13) (55). Les réglages de ces appareils sont très empiriques : en général on règle en premier lieu la pression négative puis on augmente en fonction de la tolérance du patient, de même pour le débit.

Les indications sont de plusieurs types :

- aide au drainage par insufflation et mobilisation des sécrétions
- optimisation de la fonction respiratoire avec insufflation de plus grand volume afin d'accroître la capacité vitale du patient
- prévention des troubles ventilatoires en insufflant de grands volumes d'air afin de recruter des secteurs pulmonaires mal ou non ventilés

Des techniques peuvent être associées tels que des nébulisations, une ceinture abdominale en cas de faiblesse de la sangle abdominale, des postures pour un meilleur drainage de la zone à ventiler.

La durée des séances est courte de 10 à 30 minutes deux fois par jour, à distance des repas. Les interfaces utilisées sont de plusieurs types : l'embout buccal, le masque naso-buccal, sur sonde d'intubation ou canule de trachéotomie.

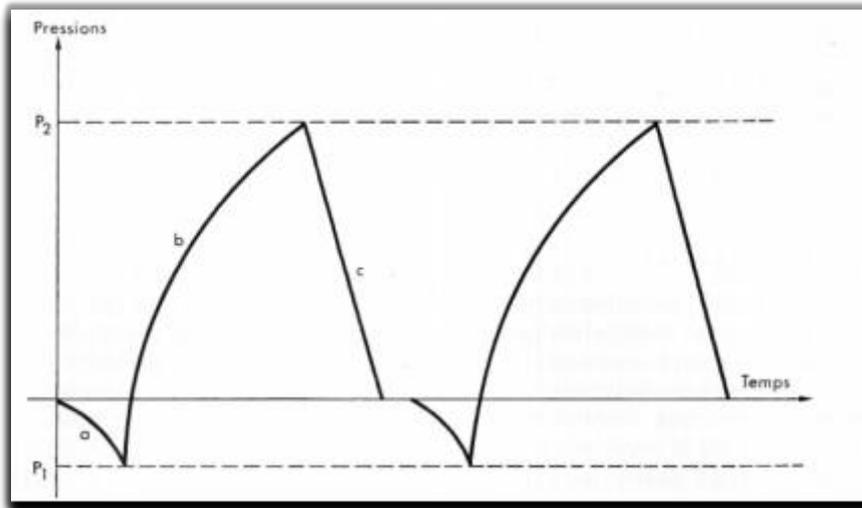


Figure 13 : Variation de la pression au cours du cycle respiratoire ; a-inspiration, b-insufflation, c-expiration (55)

*Percussions intrapulmonaires, Percussionnaire® (IPV Intrapulmonar Percussive Ventilation) :*

Le principe de cet appareil est de délivrer un débit gazeux pulsé, c'est-à-dire de très petits volumes courants délivrés à très grande vitesse 60 à 400 cycles/seconde créant une onde de choc alvéolaire ; ces « percussions » se superposent à la ventilation spontanée. Les objectifs de cet appareil sont un drainage broncho-pulmonaire, un recrutement des territoires pulmonaires, une amélioration des échanges gazeux, la prévention des infections.

L'intérêt essentiel de cet appareil est de permettre un drainage bronchopulmonaire et il est utile en cas d'encombrement périphérique, il n'aide pas à l'expulsion et doit être combiné à la kinésithérapie respiratoire (56-58).

Des études sur des cohortes restreintes auraient montré :

- un recrutement des territoires pulmonaires avec diminution du score d'atélectasie sur une cohorte de 4 patients dont 3 neuromusculaires (59)
- une amélioration de la clairance du mucus ; en 2003, Toussaint et al. ont étudié l'effet de l'IPV sur la clairance du mucus chez 8 patients atteints de DMD à un stade avancé, trachéotomisés, en comparant une séquence de toux provoquée avec ou sans IPV et en

pesant les sécrétions en fin de séance ; la tolérance était identique mais la clairance était nettement augmentée avec l'IPV (58)

- un nombre de jours d'antibiothérapie et d'hospitalisation moindre dans le groupe IPV, en 2005, Reardon a mené une étude prospective sur 18 patients NM comparant le Percussionnaire® à la spirométrie incitative dans la prévention des infections pulmonaires (60).

Ces études sont basées sur un faible nombre de patients, avec une seule étude randomisée contrôlée.

#### *Aide à la toux instrumentale in-exsufflation, (MIE, mechanical insufflation-exsufflation) :*

Cette technique est née aux Etats Unis dans les années 1950 pendant l'épidémie de poliomyélite et n'est distribuée en Europe que depuis 2002. Deux appareils existent, le Cough Assist® qui réalise un MIE et le Pegaso® qui combine la ventilation à percussion intrapulmonaire (désencombrement périphérique) et le MIE (désencombrement proximal). Ce type d'appareil est indiqué dans le cas d'un déficit sévère de la toux, avec un DEP à la toux inférieur à 180 L/min (53). Il consiste en une aide à l'inspiration en pression positive entre +15 et +60 cm H<sub>2</sub>O (hyperinsufflation) suivie d'une brusque aspiration en pression négative entre -20 et -60 cm H<sub>2</sub>O (hyperexsufflation) sur un temps très court de 0.02 secondes. L'intérêt de la MIE est d'améliorer l'efficacité de la toux, mais aussi de raccourcir les séances de désencombrement. Les interfaces peuvent être invasives ou non.

En pratique, les séances se déroulent par un enchaînement de 4 à 5 cycles suivis d'un temps de repos pour ne pas épuiser le patient. Les premiers cycles sont des hyperinsufflations et exsufflations pendant lesquels le patient augmente le flux expiratoire, les derniers cycles sont des hyperinsufflations enchaînées par un effort actif de toux (37).

En 2003, Chatwin et al ont mené une étude sur 22 patients NM âgés de 10 à 56 ans (médiane 21 ans) versus un groupe contrôle, comparant les différents types d'aide à la toux (aide manuelle, VNI, MIE) et a retrouvé une supériorité de l'insufflation-exsufflation avec une différence statistiquement significative (61). En 2008 Fauroux et al. ont réalisé une étude prospective sur 17 enfants MNM stables ayant 3 séances à 15, 30 et 40 cm d' H<sub>2</sub>O de pression inspiratoire et expiratoire avec études des paramètres fonctionnels. Ils concluaient à une amélioration du DEPt, de la capnie après la séance et une bonne tolérance des séances. Les meilleures améliorations étaient obtenues pour les valeurs à 40 cm d'H<sub>2</sub>O, avec notamment une capacité vitale multipliée par 2 après la séance (62).

## 2. La ventilation non invasive (VNI)

### a. *Les principes de la VNI*

L'objectif est de créer de façon intermittente (au rythme de la fréquence respiratoire) un gradient de pression plus bas dans le thorax qu'à l'entrée des VAS. Ce qui établit un débit de gaz dans le sens extra thoracique à intra thoracique (insufflation).

Il existe deux approches différentes pour créer une ventilation:

- soit abaisser la pression intra thoracique par rapport à la pression atmosphérique : c'est la ventilation physiologique mais elle est quasi obsolète en thérapeutique ("body ventilation")
- soit augmenter la pression appliquée aux voies aériennes : ce n'est jamais rencontré en physiologie mais c'est quasi universel en thérapeutique ; il s'agit de la ventilation en pression positive intermittente

### b. *Historique de la VNI*

La VNI est un concept ancien développé au vingtième siècle. En 1907, Dräger développait le Pulmotor, premier respirateur créant une variation de pression positive et négative dans les voies respiratoires et fonctionnait avec de l'oxygène sous pression, technique non invasive et mobile (figure 14) (63).

En 1876 Eugène Woillez avait émis l'hypothèse que pour rétablir la respiration chez les asphyxiques une méthode efficace serait la dépression extérieure appliquée sur les parois thoraciques pour en permettre leur dilatation. Il vérifia son hypothèse en testant lui-même le spiropore (figure 15a). Son idée ne sera développée que plus tard par les frères Drinker en 1929 qui proposèrent un « tank respirator » qui deviendra plus tard le « poumon d'acier » (figure 15b) (63-66).

Cette technique a été largement utilisée durant l'épidémie de poliomyélites au début des années 1950 (63, 64), puis a été remplacée par la ventilation mécanique en pression positive par intubation trachéale ou trachéotomie initié par Lassen au Danemark en 1952. Les respirateurs alors utilisés étaient l'Engström 150 qui inaugurerait l'ère moderne de la ventilation mécanique (66). Les complications fréquentes et graves liées aux sondes trachéales (sténose, infection) ont conduit certains réanimateurs à réaliser une ventilation au masque. Ce fut notamment le cas dans les années soixante par l'équipe de Nancy et le Dr Sadoul qui, au cours des entretiens de Nancy avait souligné le fait que la ventilation au masque s'avérait donner des résultats satisfaisants chez la grande majorité des malades

souffrant d'une insuffisance respiratoire aiguë, mais nécessitait une surveillance clinique continue (64).

Les progrès de la ventilation mécanique par voie endotrachéale ont limité l'utilisation de la VNI à quelques centres en France pendant de nombreuses années.

Dans les années 1980, les bons résultats obtenus chez les patients NM ou ayant une pathologie pariétale thoracique ont contribué à relancer la technique de VNI (63). Depuis 1990, cette modalité de ventilation a fait l'objet de nombreuses études et ses indications en réanimation se sont étendues à la prise en charge de l'insuffisance respiratoire aiguë, et en pneumologie dans la prise en charge des insuffisances respiratoires chroniques.

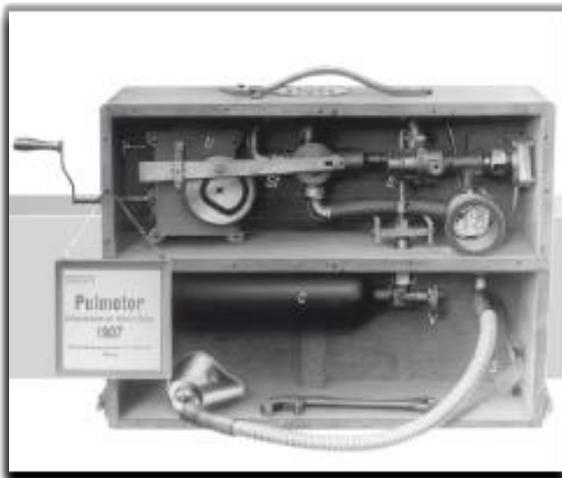


Figure 14 : Pulmotor de H.Dräger (63)

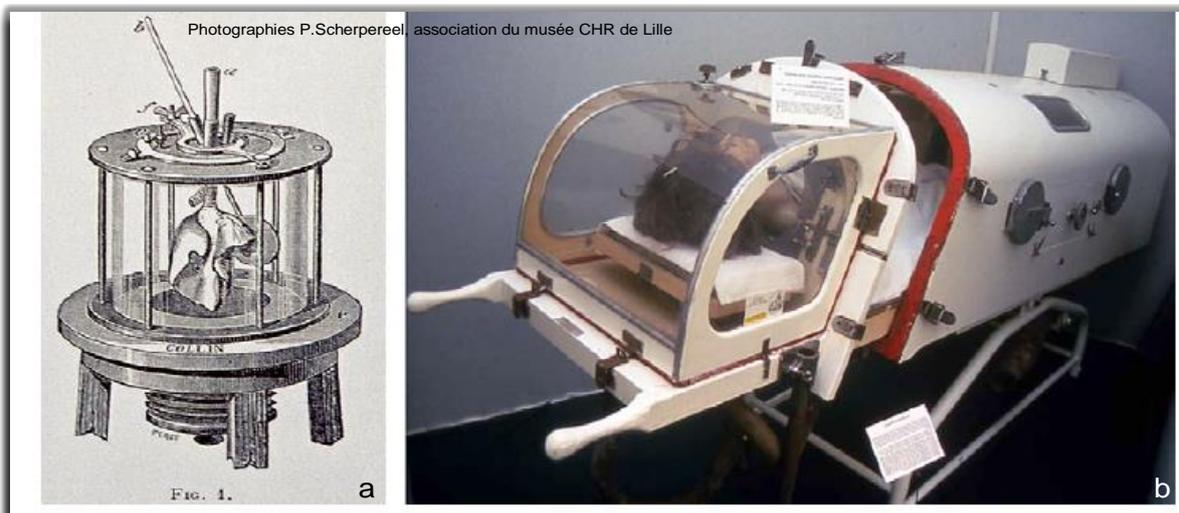


Figure 15 : a- Spiroscope, b- Spirophore de E.Woillez (66)

### c. Objectifs de la VNI

Dans les MNM le déficit musculaire peut concerner aussi bien les muscles expiratoires qu'inspiratoires et entraîner un syndrome restrictif. Ce syndrome restrictif retentit sur la ventilation alvéolaire et les échanges gazeux augmentant la fatigabilité musculaire.

De plus, l'atteinte des muscles respiratoires retentit sur la croissance pulmonaire et thoracique qui est dépendante des mouvements respiratoires, et sur la compliance de la cage thoracique et des poumons, aggravant ainsi le syndrome restrictif (67).

L'intérêt de la VNI dans ces pathologies est de mettre au repos ces muscles pendant une partie du nyctémère et d'assurer la normalisation de l'hématose aussi bien en phase aiguë que chronique.

La VNI réalisée par l'intermédiaire d'un embout buccal, d'un masque nasal ou facial ou la ventilation invasive par l'intermédiaire d'une canule de trachéotomie rééquilibre la balance respiratoire (figure 16) :

- Augmente la ventilation alvéolaire et améliore les échanges gazeux
- Diminue le travail des muscles respiratoires et aide au désencombrement
- Corrige l'hypoventilation liée à des anomalies de la commande centrale,
- Supprime les événements obstructifs des VAS

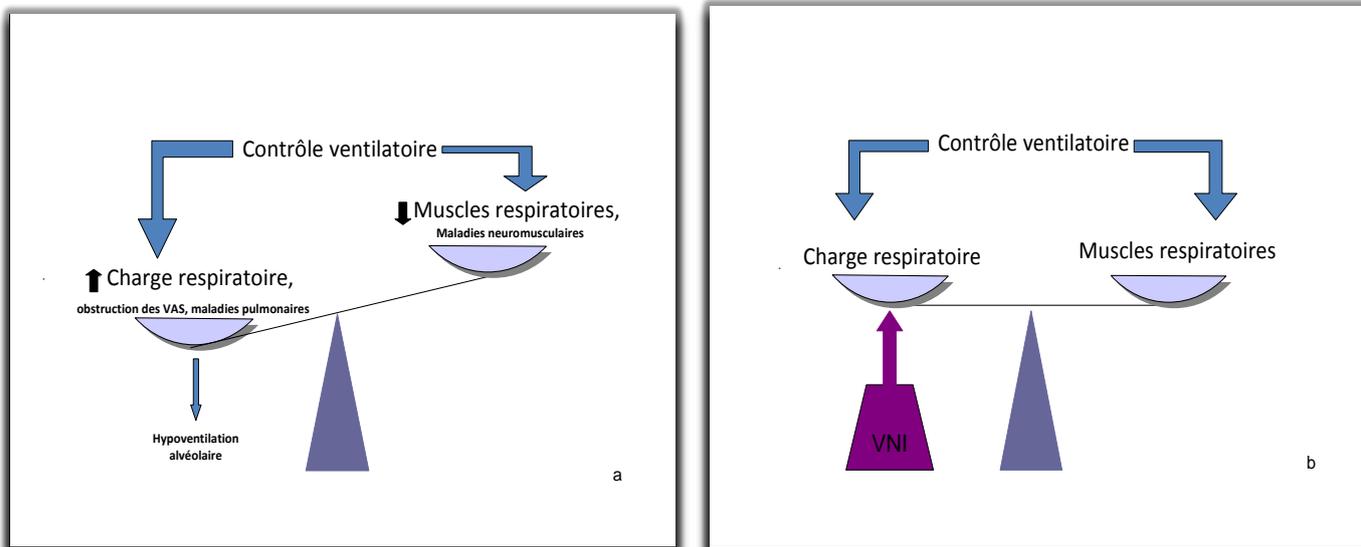


Figure 16 : a- Déséquilibre de la balance ventilatoire dans les pathologies respiratoire, b- Rééquilibre par la VNI

**d. Recommandations de mise en place de la VNI chez les patients neuromusculaires**

D'après l'American Thoracic Society et le *DMD care considerations working group* la VNI nocturne est indiquée quand le patient présente (13, 68-71):

- des signes d'hypoventilation alvéolaire : réveils nocturnes fréquents, sueurs nocturnes, céphalées matinales, fatigue, somnolence diurne, difficultés de concentration notamment à l'école ; les patients avec une CVF inférieure à 30% sont à très haut risque de ces symptômes
- une CVF à 30% selon l'ATS pour la VNI et 40% pour la mise en place des aides à la toux (68), B.Estournet et al rapportaient une valeur de CVF seuil de 50% (67) ;
- une SpO2 inférieure à 95% et/ou un pCO2 supérieure à 45 mmHg au réveil
- un Index d'apnée/hypopnée (IAH) > 10/heure sur une polysomnographie ou 4 épisodes ou plus par heure de désaturations avec une SpO2 inférieure à 92% ou chutant de plus de 4% par heure de sommeil

Chez l'enfant des critères supplémentaires sont décrits ; comme l'absence de prise de poids, des difficultés d'alimentation en dehors de problèmes de déglutition, ou des infections respiratoires à répétition (67).

La VNI diurne est indiquée lorsque le patient :

- l'utilise de lui-même durant la journée
- a un retentissement sur la vie courante et sociale : déglutition anormale due à la dyspnée, soulagée par l'aide ventilatoire, incapacité de dire une phrase entière sans dyspnée
- s'il persiste des signes d'hypoventilation alvéolaire malgré VNI nocturne et/ou détresse respiratoire diurne.

Le moment le plus opportun pour mettre en place la VNI diurne n'a pas été défini. Les études sont en faveur d'une ventilation diurne lorsqu'il y a une hypercapnie diurne malgré la VNI nocturne (68).

**e. Modalités de mise en place**

Les modalités de mise en place ont fait l'objet d'une conférence de consensus pilotée par l'AFM et l'HAS en 2006 (69-72).

Une fois l'indication posée, il y a plusieurs étapes dans la prise en charge (67, 72) :

- le mode de ventilation : volumétrique ou barométrique

A la mise en place au long cours les réglages conseillés sont un volume courant de 10 ml/kg et une fréquence machine entre 2 à 3 cycles en dessous de la fréquence respiratoire normale de l'enfant ; en mode barométrique on essayera d'avoir le même volume courant en débutant par des pressions inspiratoires de l'ordre de 10 à 15 cm d'H<sub>2</sub>O. Il est nécessaire d'avoir une surveillance médicale à l'initiation de la VNI avec une hospitalisation afin de régler les différents paramètres.

- le ventilateur :

Cet appareil doit être connu et maîtrisé par l'équipe médicale et paramédicale et adapté aux conditions dans lesquelles il sera utilisé.

- l'interface :

Son choix est primordial dans la tolérance et l'efficacité de la ventilation, elle doit associer la meilleure étanchéité possible, confort et espace mort faible, et mise en place et retrait faciles. Il est nécessaire de proposer plusieurs interfaces pour modifier les points d'appui. Chez l'enfant le risque est la déformation faciale, une évaluation maxillo-faciale ainsi qu'un suivi régulier sont recommandés (73). Les mesures correctives seraient de changer l'interface régulièrement ou de réduire le temps de ventilation. En effet, Fauroux et al. a mené en 2005 une étude sur 40 enfants ventilés en pression positive (NPPV non invasive positive pressure ventilation) (16 pour un SAOS, 14 dans le cadre d'une MNM, 10 pour une mucoviscidose), et a constaté 48% de lésions de la peau, 68% d'aplatissement global de la face, et 37% de rétrusion maxillaire (73).

- le circuit :

Le choix du circuit, monobranche ou double branche est dépendant du ventilateur, du mode de ventilation choisi et de l'interface.

### **f. Bénéfices**

*Amélioration de la survie et de la qualité de vie* : en 1998 Simonds et al. ont suivi une cohorte de 23 patients DMD avec hypercapnie diurne et nocturne. Ils retrouvaient 1 an après la mise en place de la VNI une survie de 85% à 1 an, puis 73% à 2 ans maintenue pendant 5 ans, cette population décrivait également une amélioration de la qualité de vie (figure 17) (74).

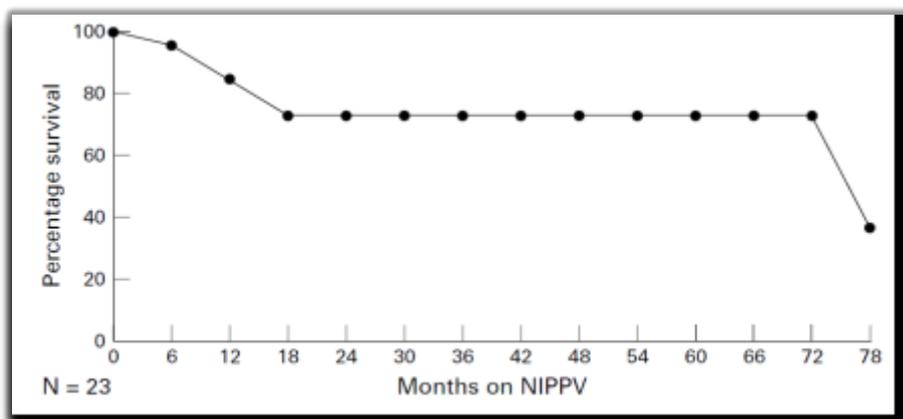


Figure 17 : Courbe de survie de patients DMD hypercapniques après la mise en place de VNI (74)

*Amélioration des échanges gazeux à long terme nocturnes et diurnes et amélioration du sommeil* : En effet plusieurs études ont démontré une amélioration des échanges gazeux. Mellies et al ont mené une étude prospective sur une période de 3 ans, sur 30 enfants et ont conclu à une amélioration des échanges nocturnes chez tous les patients et une amélioration des échanges diurnes chez les patients avec insuffisance ventilatoire, avec un effet rémanent sur 25.3 +/- 12.7 mois. De même en 2000 Simonds retrouvait des résultats comparables sur une population de 40 patients NM avec une augmentation de la PaO<sub>2</sub> et une diminution de la PaCO<sub>2</sub> après la mise en place de la VNI (74 - 76). De même Falsaperla et al. ont réalisé une étude sur 10 patients NM et ont constaté 12 h après la mise en place de VNI une diminution de la paCO<sub>2</sub> (51).

*Diminution de la fatigue diaphragmatique et de la dyspnée* après la VNI.

En 2008 Toussaint et al. ont suivi un groupe de 50 patients DMD (âge médian de 21.6 ans), séparés en 5 groupes en fonction de leurs prises en charge ventilatoire et ont réalisé des mesures de l'endurance des muscles respiratoires et de la fatigue musculaire. Ainsi ils ont constaté que chez les DMD dyspnéiques sans appareillage respiratoire la fatigue musculaire augmentait et l'endurance diminuait avec réversibilité de ces phénomènes par une VNI

nocturne. Une prise en charge additionnelle de 2 h de VNI la journée déchargeait les muscles respiratoires et diminuait la dyspnée diurne (77).

*Amélioration de la symptomatologie d'hypoventilation alvéolaire* telles que les céphalées, la somnolence diurne, les troubles de l'attention et les troubles du comportement alimentaire, d'après une étude de Young et al. en 2007 (figure 18) (78)

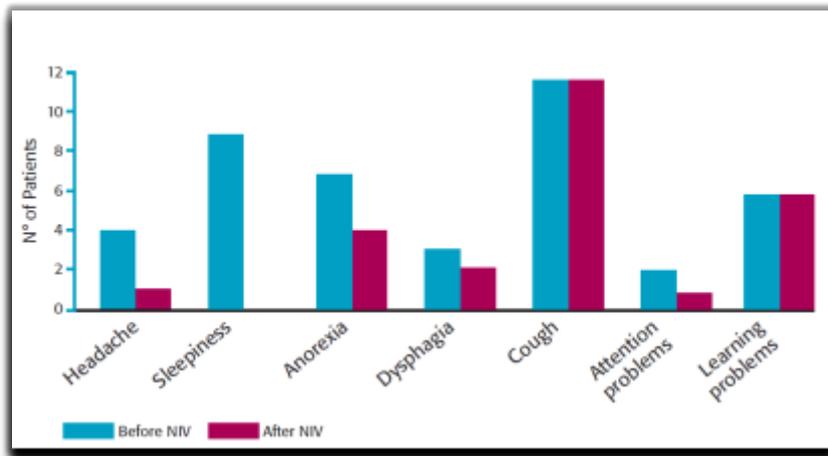


Figure 18 : Effets de la VNI sur la symptomatologie d'une cohorte d'enfants NM (N=14) (78)

### *Amélioration de la qualité du sommeil et de l'IAH*

La VNI permet de diminuer nettement le nombre d'apnée hypopnée chez les enfants NM et donc par là même améliore la qualité du sommeil. Fasaperla et al. ont réalisé une PSG avant VNI et après 12h de VNI sur une cohorte de 10 enfants et ont retrouvé une baisse significative de l'IAH passant de  $9.4 \pm 5.8$  à  $2.3 \pm 3.7$  /h (52).

### *Préservation de la croissance pulmonaire*

L'utilisation de la VNI permettrait de corriger voire d'éviter des déformations thoraciques, notamment pour les patients ASI qui ont un thorax en cloche du fait de l'atteinte des muscles intercostaux. Des case reports (4 cas au total) auraient montré une correction de la déformation thoracique (figure 19) (79, 80).

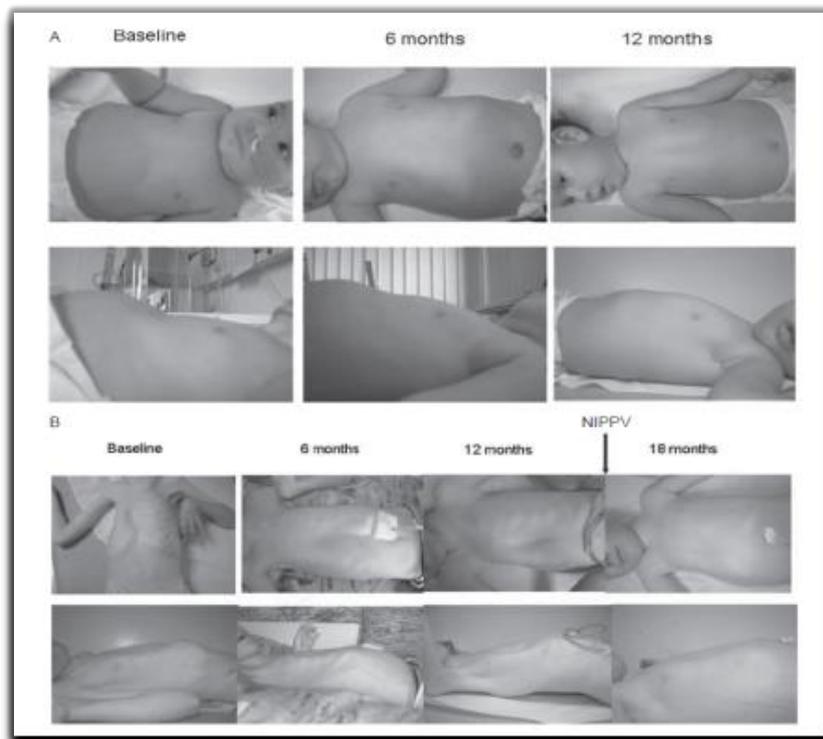


Figure 19 : Photographies du thorax d'un enfant A-ayant débuté la VNI très tôt, pas de déformation thoracique, B- ayant débuté la VNI après 6 mois, correction avec la VNI (79)

## **II. Retour sur l'expérience du Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires au CHU de Toulouse**

### **A. Objectifs**

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer la prise en charge respiratoire des patients neuromusculaires dans un centre de référence pédiatrique, le CHU de Toulouse, au cours des 25 dernières années.

Les objectifs secondaires étaient :

- Décrire la population de patients NM suivis en consultation multidisciplinaire sur la période
- Identifier les patients ayant relevé d'une prise en charge respiratoire spécifique, notamment avec mise en place d'un appareillage respiratoire
- Décrire l'évolution des pratiques sur la période
- Comparer nos données avec la littérature et les recommandations

### **B. Matériel et méthode**

Nous avons réalisé une étude de cohorte historique, descriptive, rétrospective, monocentrique au sein du CHU de Toulouse, incluant les enfants suivis pour une MNM nés à partir de 1990. Ces patients ont été identifiés grâce à la base de données du service de neurologie.

#### **1. Critères d'inclusion**

Dans un premier temps, nous avons classé les patients en fonction de leur pathologie, puis retenu parmi eux ceux ayant bénéficié d'un ou plusieurs appareillages respiratoires parmi les suivants :

- Relaxateur de pression (Alpha 200® ou Bird®)
- Dispositif d'aide au désencombrement (Percussionnaire® et/ou Cough assist®)
- VNI

Pour les patients ayant bénéficié d'appareillage respiratoire, nous avons relevé les données suivantes :

- Caractéristiques des patients :
  - Sexe
  - Pathologie
  
- Outils d'évaluation
  - clinique : signes d'hypoventilation alvéolaire tels que céphalées, sueurs nocturnes, somnolence diurne
  - paraclinique : réalisation éventuelle d'EFR, polysomnographie, gazométrie, oxymétrie et capnographie
  
- Appareillages respiratoires utilisés
  - Type d'appareil : relaxateur de pression, Percussionnaire®, Cough assist®, VNI.
  - Age de mise en place / Indications de mise en place
  - Rythme d'utilisation
  - Observance
  
- Type de prise en charge pédiatrique au moment du relais adulte
  
- Concernant la mise en place de VNI, les indications retenues dans le service ont été classées selon les critères suivants :
  - critères polysomnographiques : index apnées/hypopnées (IAH) supérieur à 5/heure
  - décompensation aiguë d'origine infectieuse
  - critères gazométriques : pCO<sub>2</sub> transcutanée moyenne nocturne supérieure à 50 mmHg plus de 25% du temps et/ou pCO<sub>2</sub> diurne supérieure à 50mmHg et/ou SaO<sub>2</sub> inférieure à 90% plus de 5% du temps sur une oxymétrie nocturne
  - mise en place « préventive » lorsque les autres critères n'étaient pas remplis mais que la ventilation était mise en place pour d'autres raisons : croissance pulmonaire (amyotrophie spinale infantile), en préparation d'une chirurgie de scoliose pour des patients présentant un syndrome restrictif
  - Capacité Vitale Forcée (CVF) inférieure ou égale à 30%

- symptômes cliniques (sommolence, céphalées, difficultés attentionnelles...) isolés lorsque les anomalies para-cliniques constatées ne rentraient pas dans les critères précédents
- aide au sevrage de la ventilation invasive soit relais d'une trachéotomie soit en post extubation

## **2. Méthode statistique utilisée**

Les analyses ont été faites avec le Logiciel Stata 10.0 SE.

Concernant les variables d'intérêt de type quantitatif (âge, CVF théorique, DEP à la toux), la mesure de leur tendance centrale s'appuie sur les calculs de moyenne et de médiane. Leur dispersion est caractérisée par un calcul de l'écart type et de l'intervalle interquartile (p25-p75). Un intervalle de confiance à 95 % est calculé pour chacune des estimations.

Concernant les variables d'intérêt de type qualitatif (sexe, indication thérapeutique, maladie), nous avons étudié la répartition en effectif et en pourcentage des différentes catégories. Un intervalle de confiance à 95% a été calculé pour chacun des pourcentages étudiés.

Un intervalle de confiance à X% correspond à un intervalle au sein duquel se trouve la valeur réelle de la variable, et dont la probabilité de contenir la valeur réelle est de X%.

L'intervalle interquartile est un paramètre de dispersion absolue qui correspond à l'étendue de la distribution entre le 25ème percentile et le 75ème percentile. 50% des observations sont donc concentrées dans l'intervalle interquartile.

## C. RESULTATS

### 1. Caractéristiques de la population :

307 patients nés entre 1990 et 2011 ont été suivis pour MNM au CHU de Toulouse (figure 20). Concernant la population DMD et ASI, 47% étaient nés après 2000, soit 34% des DMD et 59% des ASI.

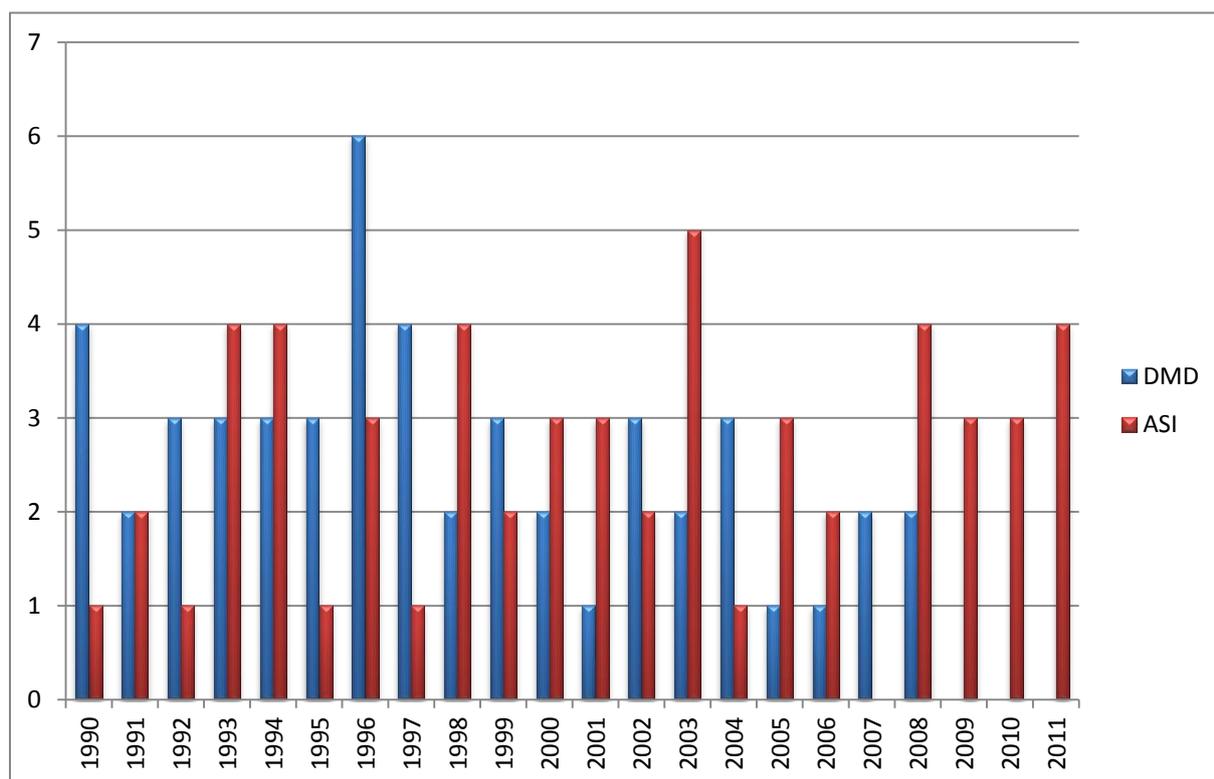


Figure 20 : Années de naissance des DMD et ASI

Cette population était répartie comme suit (figure 21) :

- 50 DMD
- 56 ASI : 21 ASI de type I décédés avant l'âge de 1 an, 5 perdus de vue, 4 ASI de type 2 et 7 ASI de type III/IV
- 24 myotonies de Steinert
- 8 DMC
- 39 myopathies congénitales
- 11 arthrogryposes
- 51 HNSM

- 17 myopathies des ceintures ou FSHD
- 7 myasthénies congénitales
- 23 dystrophies de Becker,
- 6 ataxies de Friedreich,
- 3 hyperCKémie
- 3 canalopathies
- 7 MNM d'étiologie indéterminée
- 2 paralysies périodiques hypokaliémiques

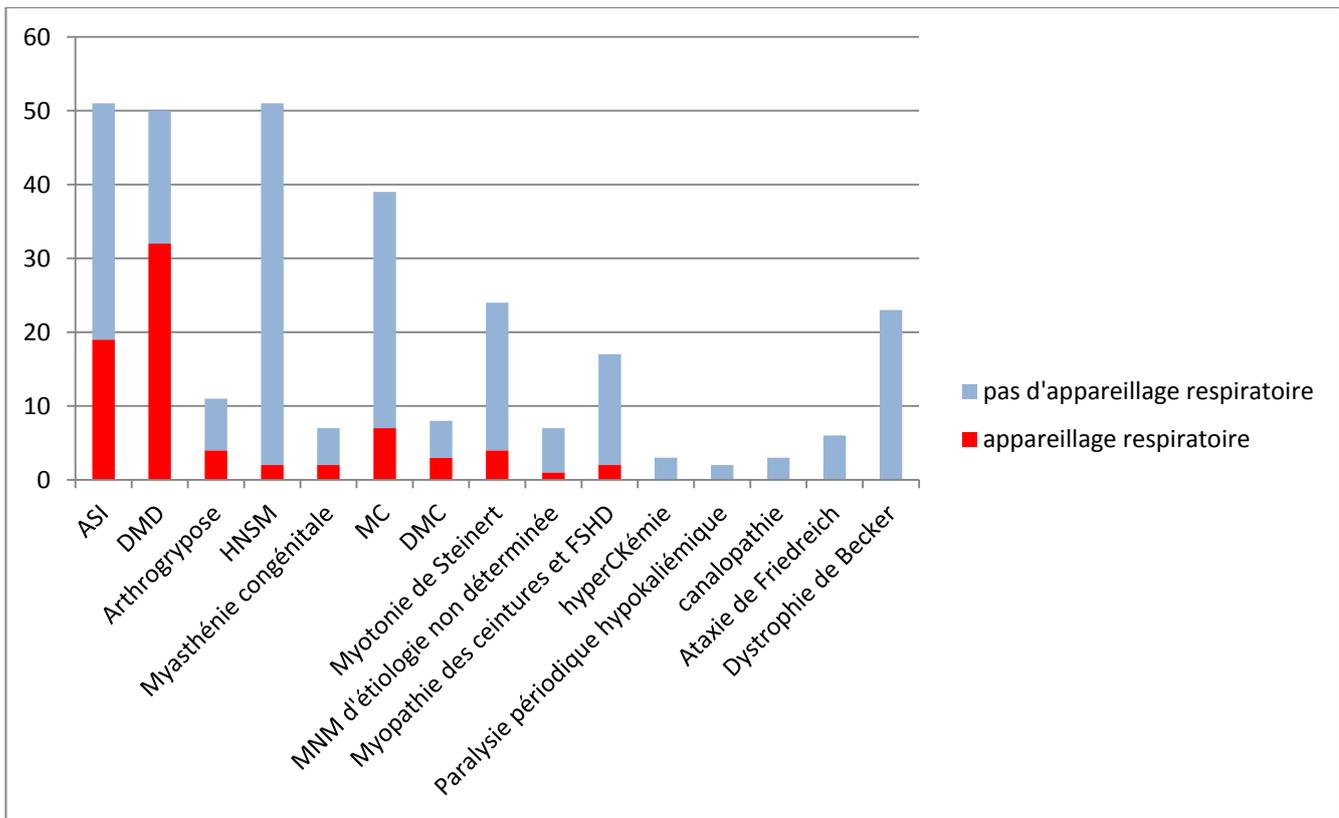


Figure 21 : Répartition de la population initiale de 307 patients en fonction de leur prise en charge respiratoire

Parmi ces 307 patients, 76 enfants ayant bénéficié d'un appareillage respiratoire soit 24,7% de la population totale ont pu être inclus dans notre étude.

Notre population était composée 58 garçons et de 18 filles avec un sex ratio (H/F) à 3,2.

La répartition de ces 76 enfants en fonction de leur date de naissance, et de leurs pathologies, (DMD, ASI et autres) retrouvaient 49 patients nés avant l'an 2000, soit 64% de la population,

dont 26 DMD soit 81% de la population DMD appareillée, et 10 ASI soit 53% de la population ASI (figure 22).

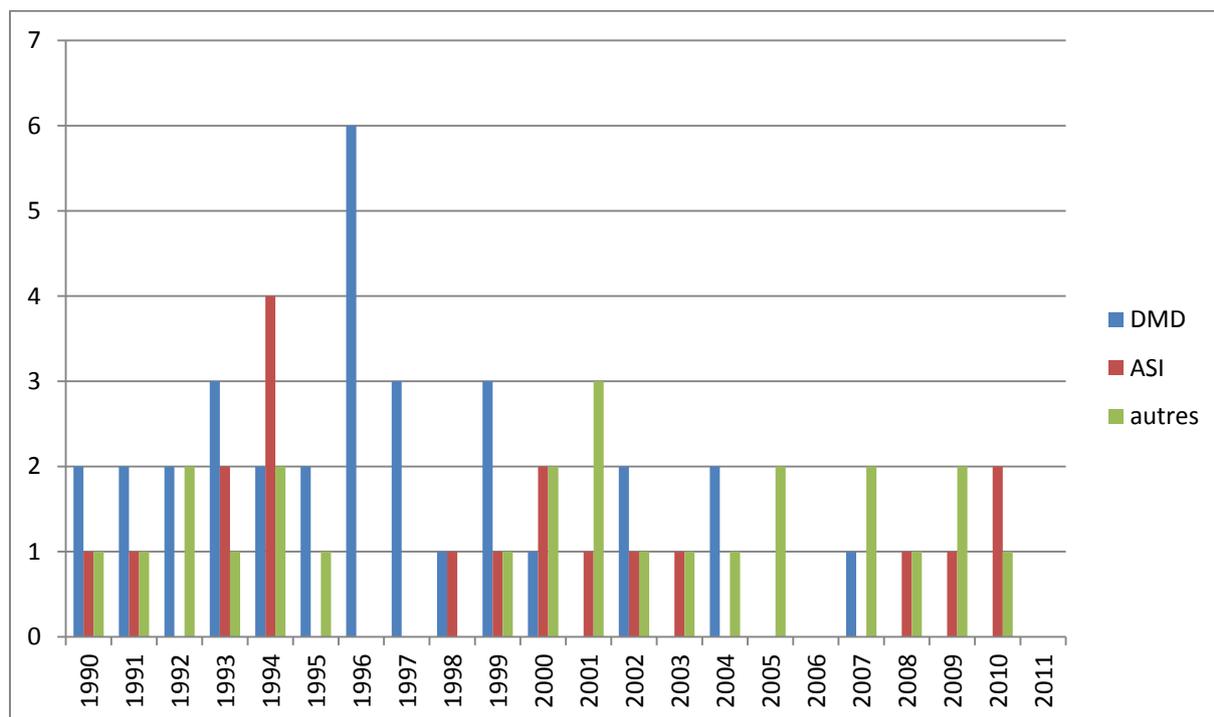


Figure 22 : Répartition de la population de patients appareillés par date de naissance

Cette cohorte concernait des enfants aux pathologies variées (figure 23):

- Dystrophie Musculaire de Duchenne : 32 soit 64% des patients DMD
- Amyotrophies Spinales Infantiles : 19 soit 34% des ASI dont
  - o 3 ASI de type I bis,
  - o 15 ASI de type II ou forme intermédiaire,
  - o 1 ASI distale.
- Myopathies Congénitales : 7 soit 17% des MC dont :
  - o une laminopathie,
  - o une mutation de RYR1,
  - o une mutation d'ACTA1,
  - o une mutation de TPM2,
  - o 3 non génotypé,
- Myotonies de Steinert : 4 soit 17% des Steinert
- Arthrogryposes Multiples Congénitales : 4 soit 36% des arthrogryposes
- Dystrophies Musculaires Congénitales : 3 soit 38% des DMC dont
  - o 2 déficits en mérosine,

- un non étiqueté
- Myasthénies congénitales post-synaptiques : 2 soit 29% des myasthénies
- Neuropathies sensitivo-motrices héréditaires ou acquises : 2 soit 4% des HNSM
- Dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale : 2 soit 12% des FSHD
- 1 Neuropathie d'étiologie non déterminée

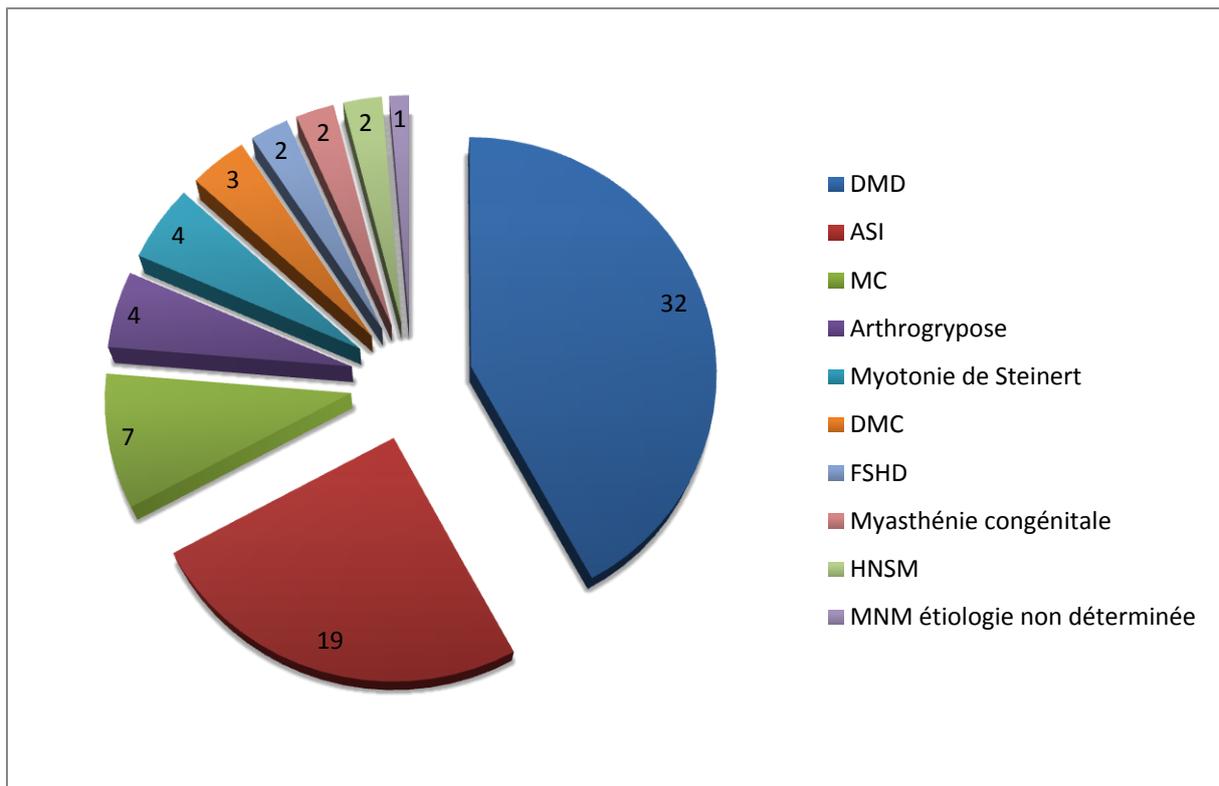


Figure 23 : Répartition de la cohorte de 76 enfants ayant un appareillage respiratoire

## 2. Outils d'évaluation de la fonction respiratoire des patients appareillés

### a. Clinique : signes d'hypoventilation alvéolaire

En fonction de la pathologie, et de son évolution, les consultations étaient réalisées tous les 6 mois à 1 an.

Pour les ASI et les DMD, les consultations étaient prévues initialement tous les six mois, avec un suivi plus rapproché tous les trois mois en cas de dégradation de la fonction respiratoire ou de l'état nutritionnel.

La totalité des patients était interrogée à chaque consultation sur la présence ou non de signes d'hypoventilation alvéolaire nocturne.

### ***b. Paracliniques (figure 28)***

#### *- EFR :*

La surveillance était basée sur des tests non invasifs volutionnels :

- réalisation d'une CVF chez 100% des patients
- mesure des débits de pointe expiratoire (par Peak Flow et plus récemment par DEPt) réalisé chez 31 patients soit 41% de la cohorte
- mesure de la CRF He ou de la CPT, CV assis/couché, DEP, PiPe pour certains patients

Les mesures de SNIP et des pressions maximales respiratoires n'étaient pas disponible dans le service pour le monitoring de la fonction respiratoire.

#### *- Gazométries*

34 patients ont eu au minimum une surveillance gazométrique veineuse au cours de leur suivi, soit 45 % de la population.

#### *- Polysomnographie*

La surveillance par polysomnographie a été réalisée chez 35 patients soit 46 % de notre cohorte (figure 28) :

- DMD : 17 soit 53% de la population DMD
- ASI : 6 soit 32% de la population ASI
- Myotonies de Steinert : 3 soit 75 % de la population Steinert
- MC : 1 soit 14% de la population MC
- DMC : 1 soit 33% de la population DMC
- Myasthénie congénitale : 1 soit 50% de la population MC
- HNSM : 2 soit 100% de la population HNSM
- Arthrogryposes : 3 soit 75% de la population arthrogrypose
- 1 pour la neuropathie d'étiologie indéterminée

#### *- Capnographie, oxymétrie nocturne*

La surveillance par capnographie nocturne transcutanée ou oxymétrie à domicile ou hospitalière a été réalisée chez 29 patients soit 38 % de notre cohorte (figure 28) :

- DMD : 14 soit 44% de la population DMD
- ASI : 5 soit 27% de la population ASI
- Myotonie de steinert : 1 soit 25% de la population Steinert
- MC : 2 soit 29% de la population MC
- DMC : 2 soit 67% de la population DMC
- Myasthénie congénitale : 1 soit 50% de la population myasthénie congénitale
- HNSM : 1 soit 50% de la population HNSM
- Arthrogryposes : 2 soit 50% de la population arthrogrypose
- FSHD : 1 soit 50% de la population FSHD

### **3. Utilisation des différents appareils (figure 28) :**

Parmi les 76 patients ayant bénéficié d'au moins un appareil respiratoire au cours de leur suivi :

- 61 ont utilisé des relaxateurs de pression soit 80% de la cohorte,
- 40 le Percussionnaire® soit 53% de la cohorte,
- 27 le cough assist® soit 36% de la cohorte
- 56 des VNI soit 74% de la cohorte,
- 36 ont eu la VNI en relais du relaxateur de pression soit 59 % des patients sous relaxateurs de pression

Tous les patients ont bénéficié de kinésithérapie respiratoire si besoin, en cas d'encombrement, seule ou associée à des aides à la toux instrumentales.

#### **a. Les relaxateurs de pression**

*Age de mise en place :*

L'âge médian de mise en place du relaxateur de pression était de 7,7 ans [3/11] pour l'ensemble de la population.

L'âge de mise en place en fonction des pathologies est illustré par la figure 24, avec les extrêmes d'âges, l'intervalle interquartile et la médiane.

- DMD : 28 enfants ont bénéficié de relaxateur de pression soit 87.5% de la population DMD, l'âge médian de mise en place est 11 ans [7, 14]

- ASI : 18 enfants soit 95% de la population ASI avec un âge médian de mise en place de 2 ans [2, 3]
- Arthrogrypose : 3 enfants soit 75% de la population arthrogrypose
- DMC : 1 patient a bénéficié d'une prise en charge par relaxateur de pression à l'âge de 12 ans
- MC : 5 patients soit 71% de la population MC a bénéficié d'une mise en place de relaxateur de pression
- FSHD : 2 patients
- HNSM : 2 patients

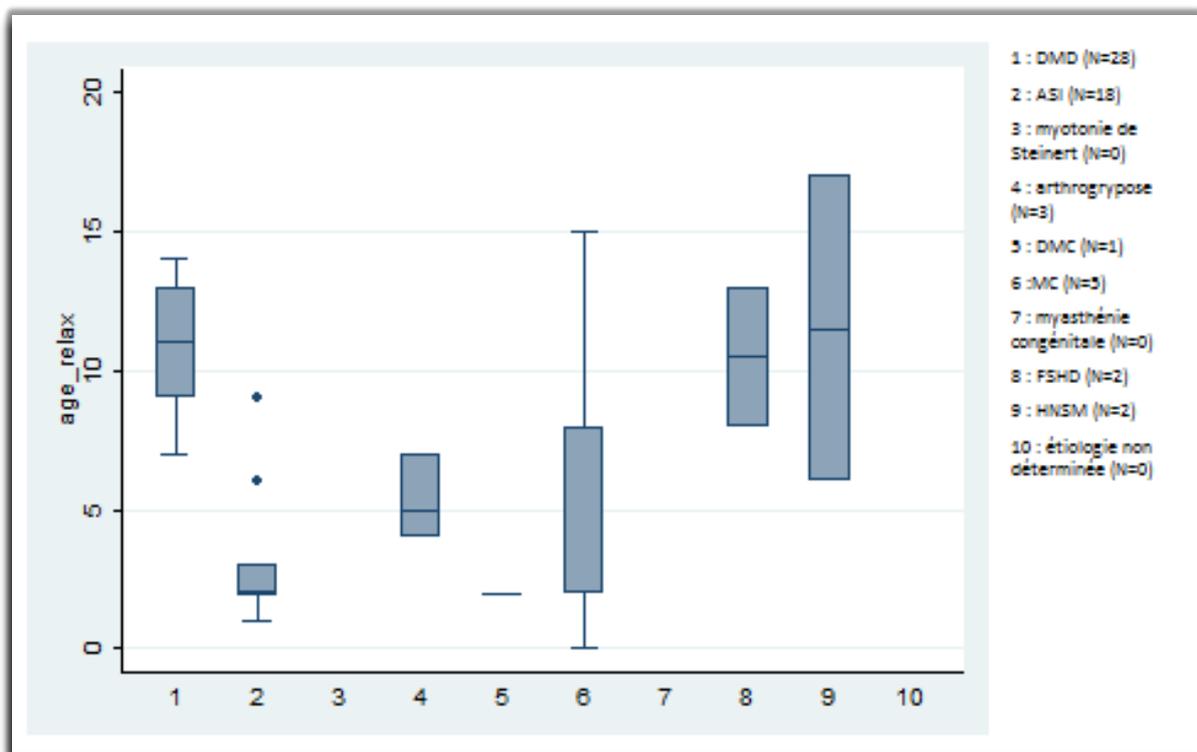


Figure 24 : Âge de mise en place des relaxateurs de pression en fonction des pathologies

#### *Indications de mise en place :*

Les indications de mise en place de relaxateur de pression étaient uniques pour 41 patients soit 67% ou doubles pour 20 patients soit 33%, raison pour laquelle 68 indications différentes ont été analysées (figure 25).

- Utilisation préventive : 53 indications (78% des cas)
  - o En association aux séances de kinésithérapie respiratoire : 24 indications soit 36 % pour augmenter le volume d'air prétussif,

- En prévention d'une dégradation de la fonction respiratoire 15 indications soit 22.5 % : avant une chirurgie d'arthrodèse ou avant l'apparition de déformation thoracique (notamment chez les ASI)
- Pour déformation thoracique 8 indications soit 12%
- Pour améliorer la croissance pulmonaire 5 indications soit 7.5%
- En cas de dégradation de la fonction respiratoire : 13 indications soit 19.4 % :
  - majoration du syndrome restrictif,
  - 1 pour échec de VNI soit 1.5 %
  - 1 pour hypercapnie

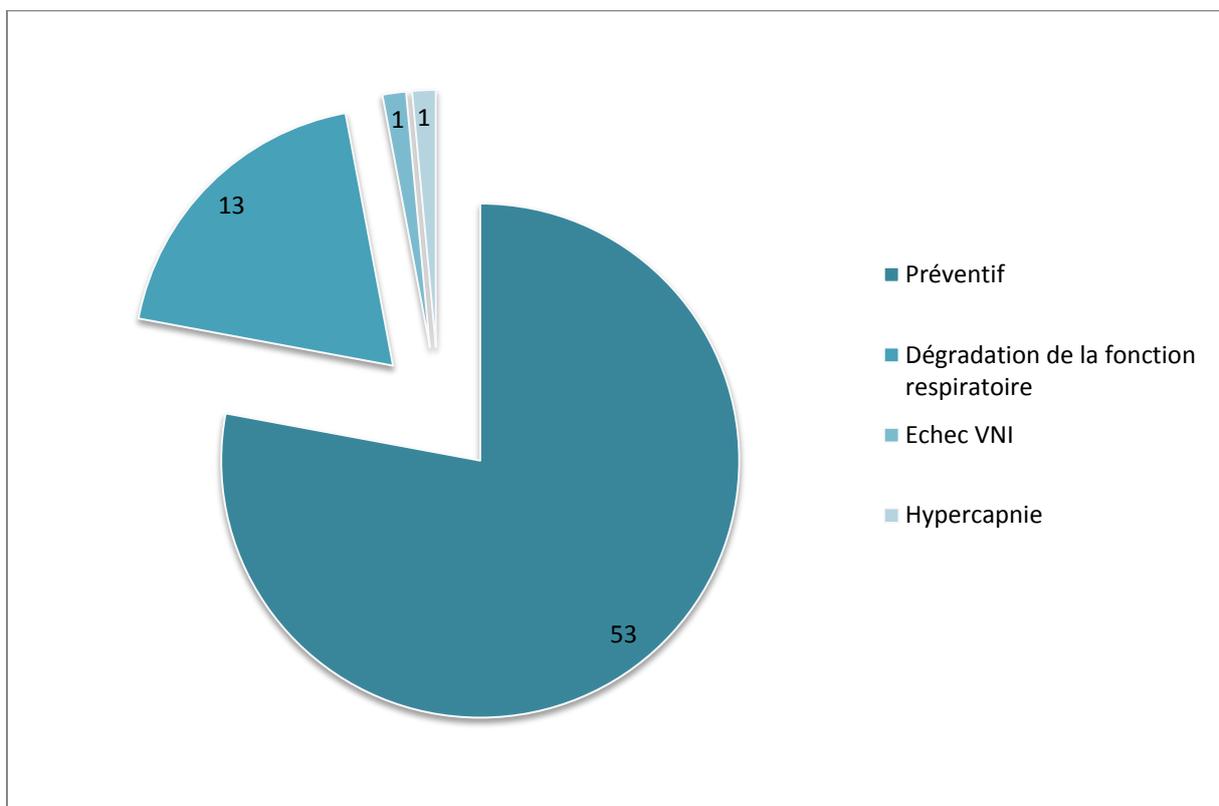


Figure 25 : Indications des relaxateurs de pression

Les indications étaient uniques pour 7 ASI et 22 DMD soit respectivement pour 39% et 78% des patients sous relaxateurs de pression, les autres ayant des indications multiples.

#### *Durée et rythme d'utilisation*

Les durées d'utilisation ont été classées en fonction du nombre de jours d'utilisation par semaine et en fonction de la durée quotidienne (tableau 4)

durée utilisation			
Nombre de Jour par semaine	< 30 min/jour	≥ 30 min/jour	
< 4 jours/ semaine (% de la population)	17 (33%)	0	17 (33%)
≥ 4 jours/ semaine	27 (52%)	8 (15%)	35 (67%)
	44 (85%)	8 (15%)	

N = 52

Tableau 4 : Fréquence d'utilisation des relaxateurs de pression

### **b. Cough-assist®**

Cette technique a été mise en place chez 27 patients soit 36% de notre cohorte, parmi lesquels (figure 28) :

- 15 patients étaient DMD soit 47% de la population DMD
- 8 étaient des ASI soit 42% de la population ASI
- 2 patients DMC
- 1 MC
- 1 neuropathie d'étiologie indéterminée

Les indications de mise en place de cet appareil étaient cliniques dans 96% des cas (26/27), après un épisode infectieux, ou en prévention à domicile pour éviter l'apparition d'un encombrement. Dans 1 cas l'indication était paraclinique sur une baisse du peak flow, dont nous n'avions pu recueillir la valeur.

### **c. Percussionnaire®**

Cette technique a été mise en place chez 40 patients soit 53% de notre cohorte avec pour indication une aide au désencombrement, parmi lesquels (figure 28) :

- 18 étaient DMD soit 56% de la population DMD
- 14 étaient ASI soit 74% de la population ASI
- 3 suivis pour MC
- 1 suivi pour arthrogrypose
- 1 pour FSHD, 1 pour DMC
- 1 myasthénie congénitale

- 1 ayant une neuropathie d'étiologie indéterminée

Dix-sept patients ont eu les 2 appareils, Percussionnaire® et Cough assist®, de manière simultanée ou successive.

#### ***d. La ventilation non invasive***

56 enfants ont eu une VNI soit 74% de la cohorte

##### *Age de mise en place :*

L'âge médian de mise en place de la ventilation non invasive était de 11,9 ans [6,5-13] pour l'ensemble de la population.

L'âge de mise en place en fonction des pathologies est illustré par la figure 26, avec les extrêmes d'âges, l'intervalle interquartile et la médiane.

- DMD : 26 enfants soit 81% de la population DMD, l'âge médian de mise en place était de 16 ans [14, 17]
- ASI : 14 enfants soit 74% de la population ASI, l'âge médian de mise en place était de 6 ans [3, 13]
- Myotonie de Steinert: 4 enfants soit 100% de la population de Steinert
- DMC : 3 enfants soit 100% de la population DMC
- MC : 4 enfants soit 57% de la population MC
- Myasthénie congénitale 1 enfant âgé de 13 ans soit 50% de la population myasthénie congénitale
- HNSM : 1 enfant âgé de 14 ans soit 50% de la population HNSM
- Etiologie neurologique non déterminée 1 enfants âgé de 2 ans

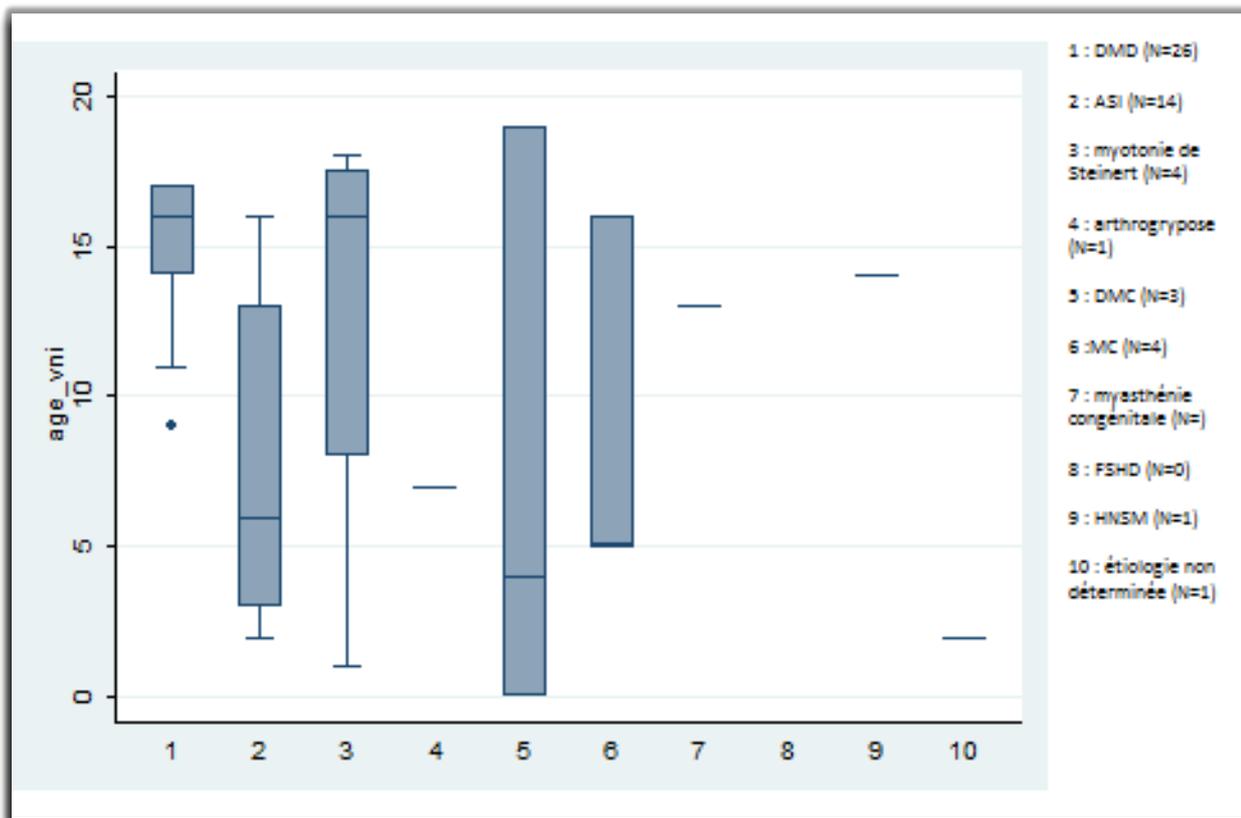


Figure 26 : Âge de mise en place des VNI en fonction des pathologies

#### *Indications de mise en place des VNI (figure 27)*

Les indications de mise en place des ventilations non invasives étaient unique pour 40 patients (71%), double pour 12 patients (21%), et triple pour 4 patients (7%). De fait sur les 56 patients ayant bénéficié de VNI, 74 indications différentes ont été analysées (figure 25) :

- Syndrome d'apnée du sommeil (SAS) : 19 indications soit 26% avec un index d'apnée hypopnée (IAH) moyen mesuré à 11.5/h [7.1-14]
- Décompensation respiratoire aiguë : 14 indications soit 19% de la population
- Hypoventilation alvéolaire nocturne : 13 indications soit 18% avec une PCO2 moyenne à 51.2 mmHg, [46-57.5] mesurée sur gazométrie veineuse au réveil ou capnographie nocturne
- En prévention: 13 indications soit 18%. Ces indications préventives étaient multiples : pour une déformation thoracique, en aide à la croissance pulmonaire, en préopératoire d'une arthrodèse ou pour des encombrements à répétition en aide à la kinésithérapie respiratoire

- Dégradation de la fonction respiratoire : 11 indications soit 15%, sur une majoration du syndrome restrictif avec une CV moyenne à 36.8% de la valeur théorique (N = 11), ou altération des paramètres de surveillance de la force musculaire
- Dénutrition : 3 indications soit 4%
- Trachéomalacie : 1 indication soit 1%

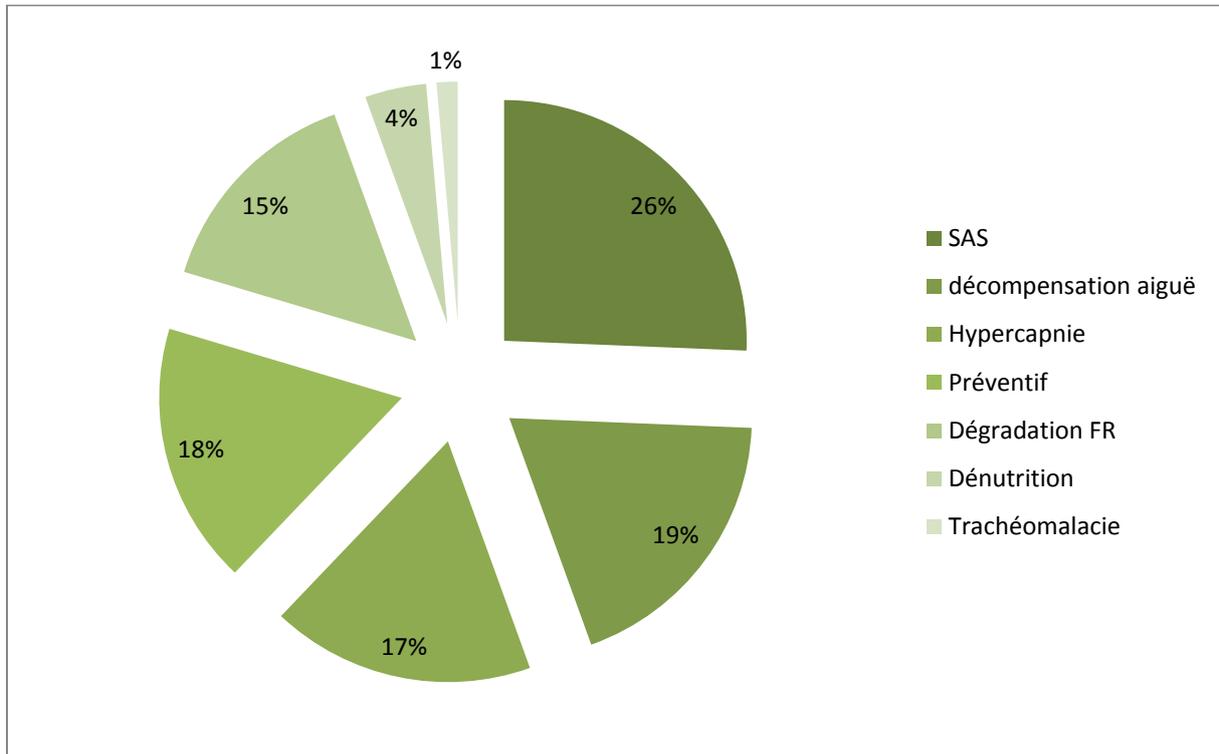


Figure 27 : Indications des VNI

#### *Rythme d'utilisation de la VNI :*

Le rythme d'utilisation de la VNI n'a pu être relevé que pour 49 patients sur les 56 appareillés

- utilisation nocturne : 32 patients (65%)
- une utilisation diurne : 11 soit 22.5%, dont 6 patients exclusivement diurnes (12,5%), 5 en diurne puis nocturne (10%)
- > 16h/24 : 6 patients (12.5%)

#### *Observance*

Sur les 56 patients équipés d'une VNI, le recueil de l'observance était disponible pour 49 d'entre eux. L'observance a été classée selon un code simple de « bonne observance », « mauvaise observance », « difficulté sur interface et habitude » selon l'appréciation du médecin.

- 30 patients étaient considérés comme observants soit 61%
- 10 patients non observants soit 20%
- 9 patients avec une observance difficile sur des difficultés d'interface et de tolérance de la VNI

#### 4. Résumé de la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la population, focus sur les deux maladies principales DMD et ASI

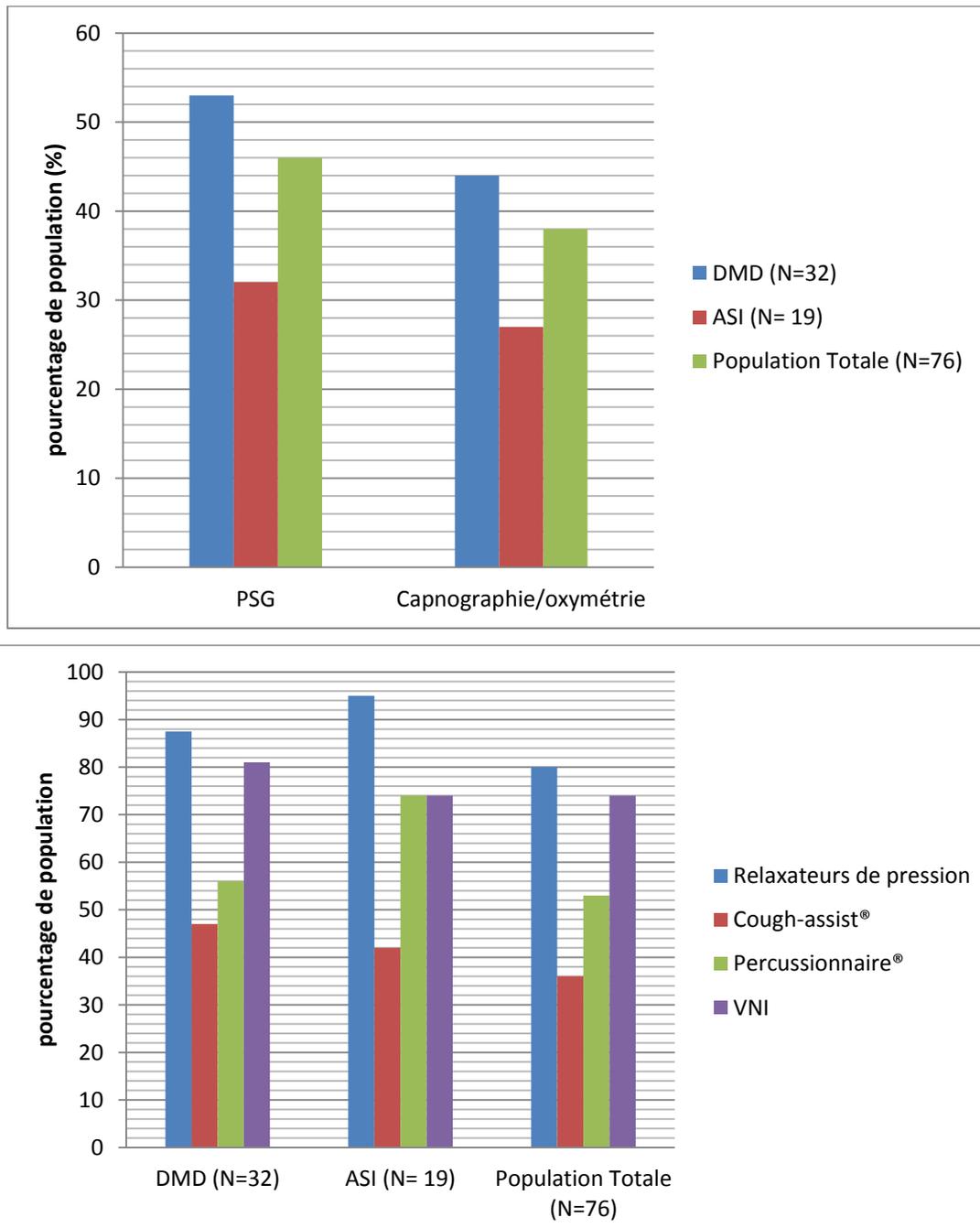


Figure 28 : Résumé de la prise en charge respiratoire de la cohorte, et plus particulièrement des DMD et ASI

## 5. Prise en charge pédiatrique au moment du relais adulte

Sur notre cohorte de 76 patients ayant une prise en charge respiratoire spécifique (figure 29, tableau 5):

➔ Six sont décédés :

- 3 sur une décompensation respiratoire à 4, 6 ans et 20 ans,
- 1 sur malaise à 6 mois de vie,
- 1 non expliqué sur une probable hypercapnie avec une asthénie majeure à 17 ans,
- 1 suite à un accident de la voie publique

➔ 42 sont toujours suivis en pédiatrie

➔ Deux ont été perdus de vue

➔ 26 sont désormais suivis chez les adultes dont 12 DMD et 6 ASI ; la prise en charge pédiatrique au moment du relais adulte (tableau 5) :

- 19 enfants étaient équipés de VNI dont 10 DMD soit 83% des DMD au relais adultes, 2 ASI de type II soit 33% des ASI au relais adultes
- 7 enfants étaient équipés de relaxateurs de pression dont 2 DMD soit 17% des DMD adultes, et 4 ASI soit 67% des ASI adultes
- 20 patients étaient équipés d'aide instrumentale :
  - 9 avec un Percussionnaire® soit 35% des patients au relais adultes, dont 6 DMD soit 50% des DMD adultes et 1 ASI
  - 4 avec un Cough assist® soit 15% des patients au relais, dont 3 DMD soit 25% des DMD adultes et 1 ASI
  - 7 étaient équipés des 2 appareils soit 27% des patients au relais, dont 3 DMD et 3 ASI

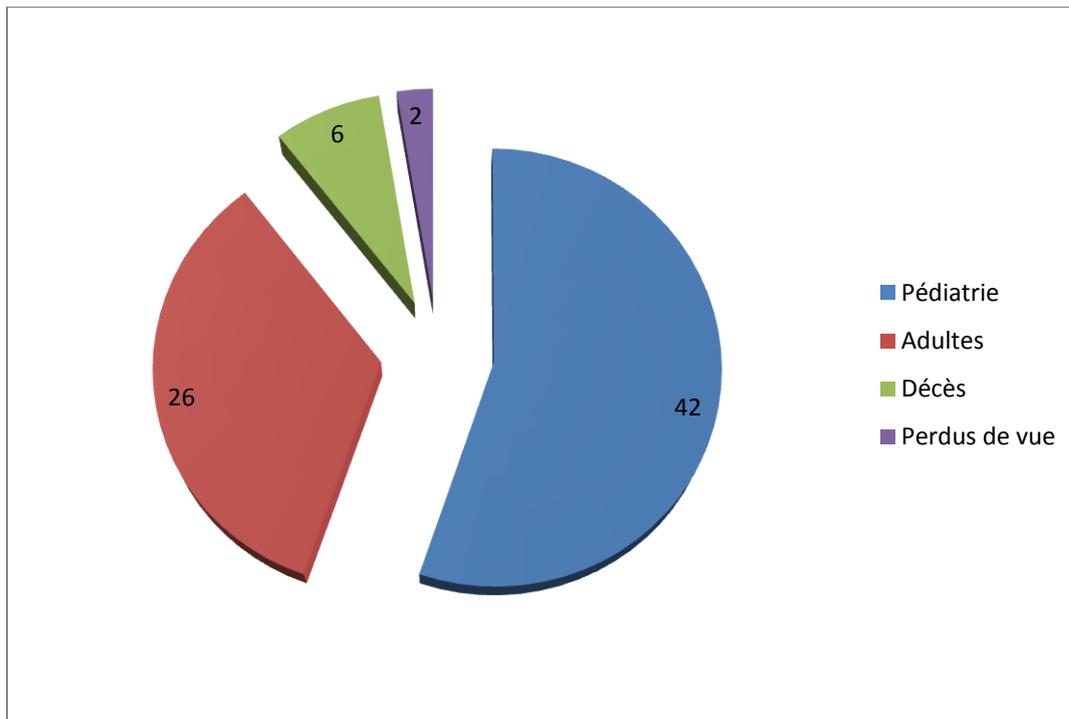


Figure 29 : Devenir de la cohorte

	VNI	Relaxateur de pression	Percussionnaire®	Cough-assist® (CA)	Percu/CA
DMD (N=12)	10	2	6	3	3
ASI (N=6)	2	4	1	1	3
Autres (N=8)	7	1	2	0	1
Total	19	7	9	4	7

Tableau 5: Appareillage respiratoire au moment du relais adulte

## 6. Evolution des pratiques au cours du temps

Nous avons étudié par tranches de 5 ans de 1990 à 2015, le nombre de mise en place des différents appareils : relaxateurs de pression, VNI, Cough assist®, et Percussionnaire®.

### a. Mise en place des relaxateurs de pression

Le nombre d'enfants appareillés par relaxateurs de pression a augmenté jusqu'aux années 2010 avec un maximum de 19 enfants en 5 ans, puis a diminué durant ces 5 dernières années (figure 30).

### b. Mise en place des VNI

Le nombre d'enfants équipés d'une VNI a augmenté avec une progression rapide depuis les années 2005, 16 patients entre 2005 et 2010 et 35 entre 2010 et 2015 (figure 30).

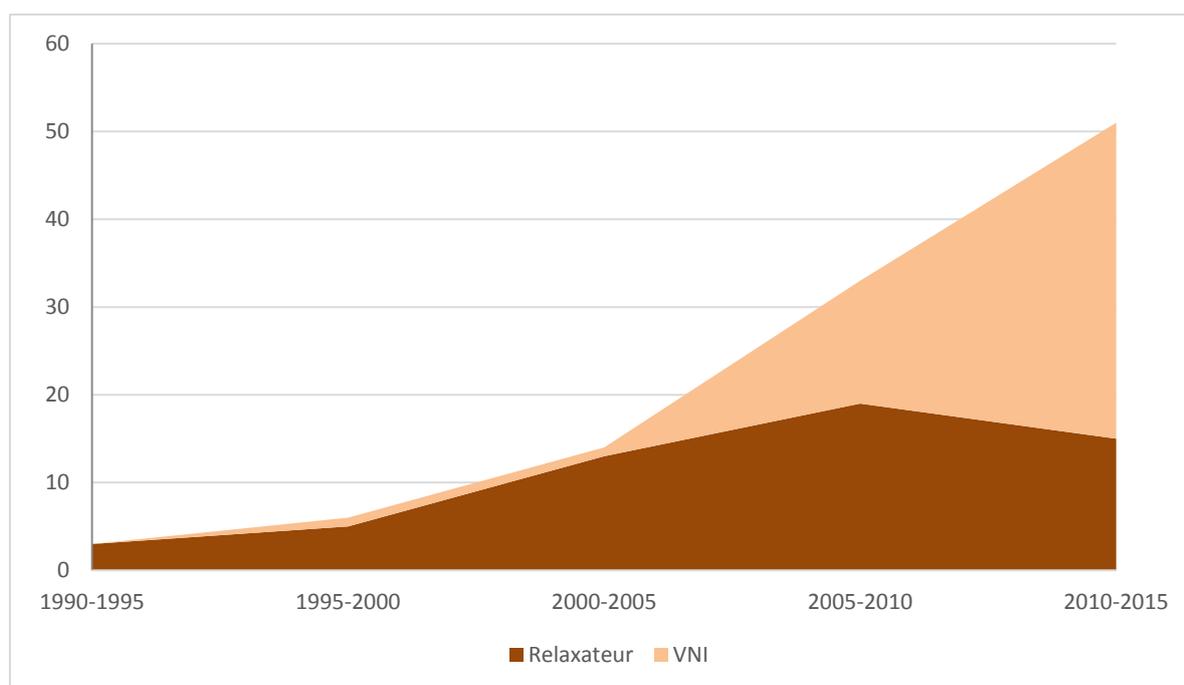


Figure 30 : Aires empilées du nombre de mise en place de relaxateur et VNI entre 1990 et 2015

### c. Mise en place des aides à la toux instrumentales

38 données ont pu être recueillies sur les 67 appareillages mis en place.

Le nombre d'enfant équipés de Percussionnaire® a diminué, au profit d'une augmentation de mise en place des Cough-Assist® passant respectivement de 9 à 7 de 2005 à 2015 pour le Percussionnaire® et de 1 à 15 Cough-Assist® (figure 31).

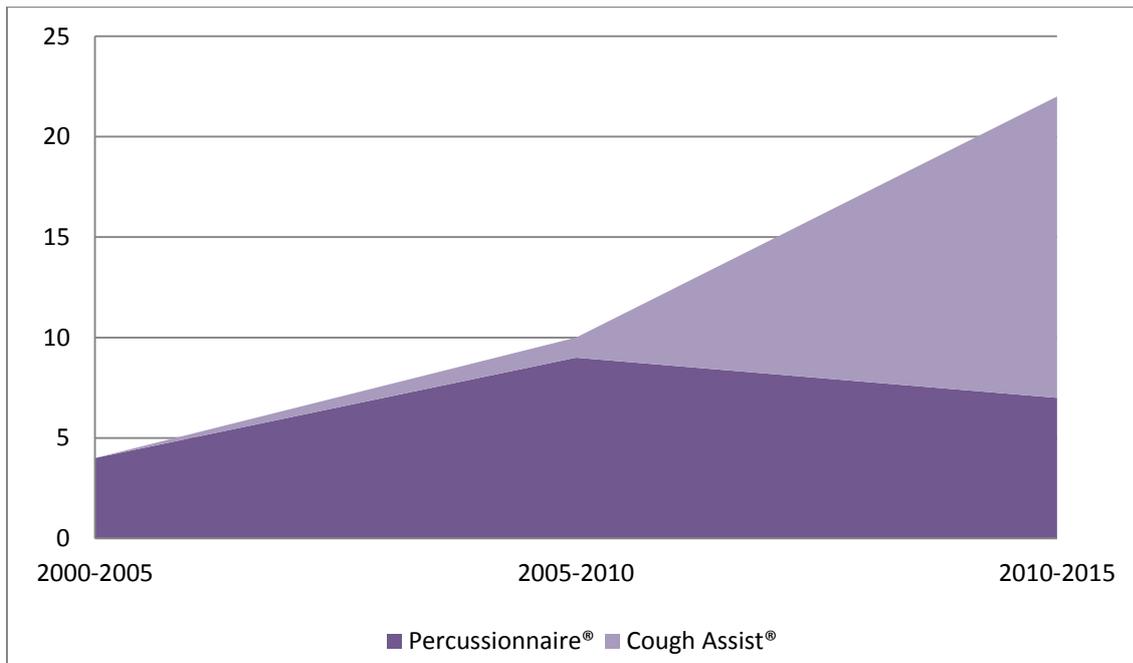


Figure 31 : Aires empilées du nombre de mise en place des Percussionnaire® et Cough-Assist® entre 2000 et 2015

#### ***d. Evolution des prises en charge chez les DMD***

La prise en charge respiratoire des patients a évolué au cours du temps avec moins de mise en place de relaxateurs de pression à partir de 2010-2015 passant de 13 en 2005-2010 à 6 en 2015, et parallèlement une augmentation de la mise en place des VNI passant de 6 entre 2005 et 2010 à 20 entre 2010 et 2015 (figure 32).

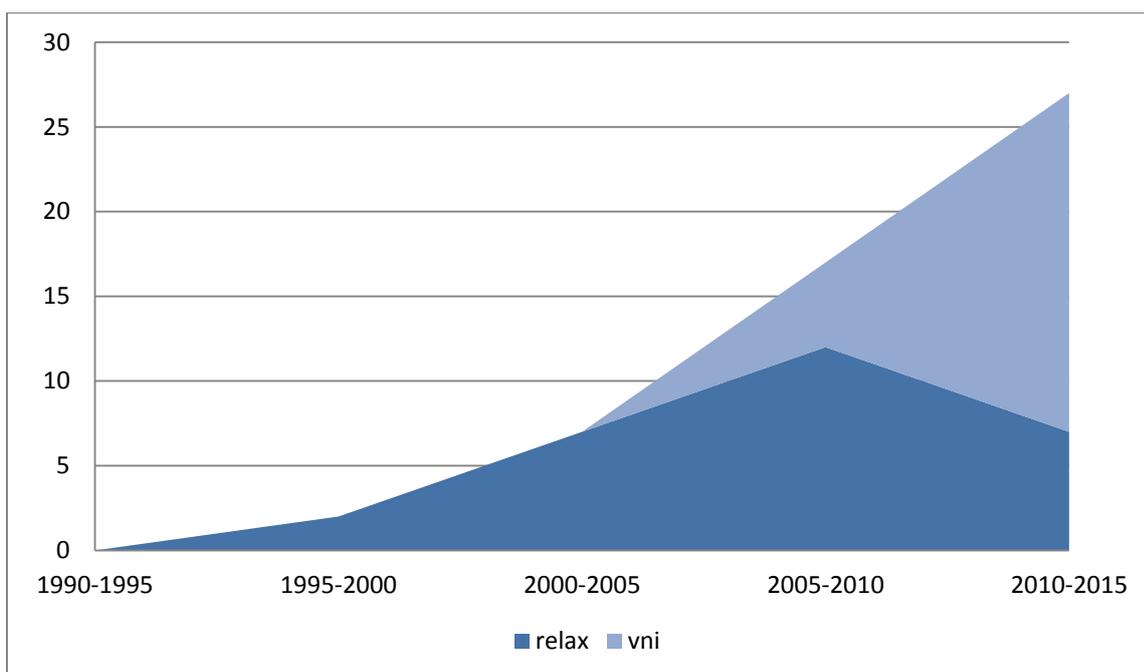


Figure 32 : Aires empilées du nombre de mise en place de relaxateur et VNI entre 1990 et 2015 pour les DMD

**e. Evolution des prises en charge chez les ASI**

La prise en charge respiratoire des patients ASI a évolué au cours du temps avec moins de mise en place de relaxateurs de pression à partir de 2010-2015 passant de 6 en 2005-2010 à 3 ; et parallèlement une augmentation de la mise en place des VNI passant de 1 entre 2005 et 2010 à 5 entre 2010 et 2015 (figure 33).

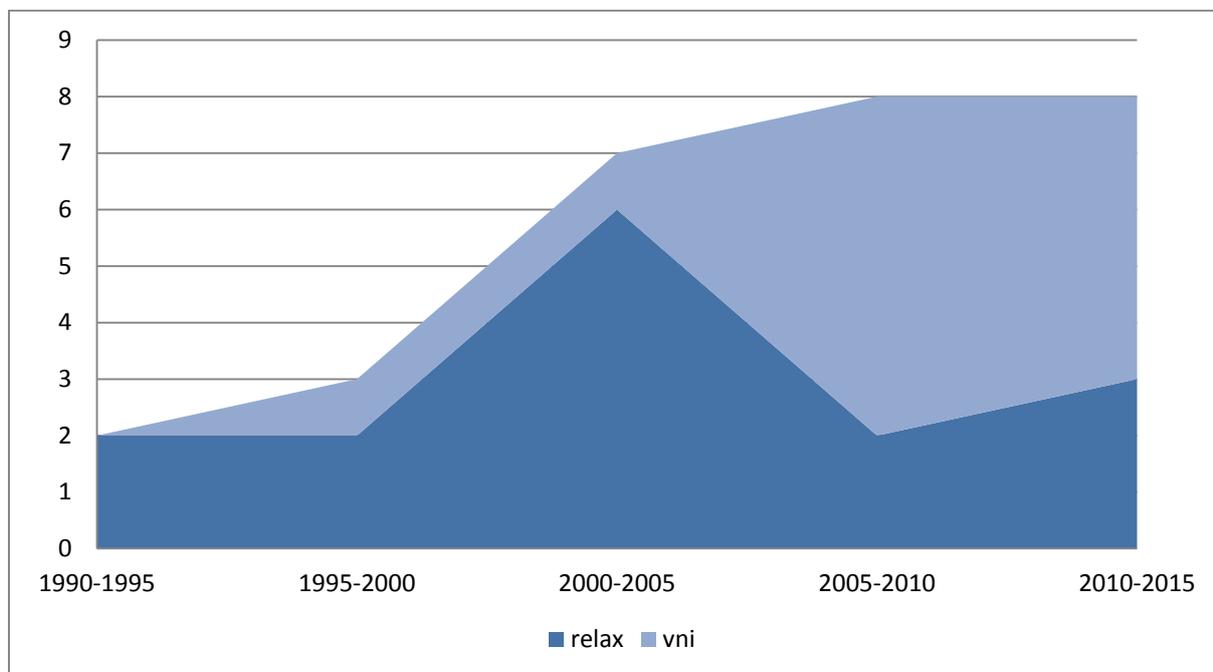


Figure 33 : Aires empilées du nombre de mise en place de relaxateur et VNI entre 1990 et 2015 pour les ASI

## DISCUSSION

### A. Population

Notre population initiale était constituée de pathologies neuromusculaires assez variées débutant dans l'enfance. Les quatre pathologies les plus fréquentes étaient les plus représentées dans notre population de 307 patients : les DMD 16%, les ASI 18%, les MC 13% et les HNSM 16.5%.

Notre cohorte d'enfants appareillés était en majorité composée de DMD et d'ASI respectivement à 42% et 25%, conformément à la fréquence habituelle de ces pathologies dont l'atteinte respiratoire obligatoire conditionne le pronostic. C'est donc sur ces pathologies là qu'il faut axer le dépistage de l'insuffisance respiratoire chronique et débiter un suivi respiratoire précoce.

Seulement 64% des patients DMD bénéficiaient d'un appareillage respiratoire, ce qui est expliqué par la dégradation plus tardive de la fonction respiratoire chez les DMD : en effet 34% des patients étaient nés après 2000, ils étaient donc âgés au maximum de 14 ans au moment de notre étude, or l'appareillage respiratoire se fait plutôt dans la seconde partie de la 2<sup>ème</sup> décennie.

Concernant les ASI, 34% ont eu un appareillage respiratoire, cette faible proportion étant expliquée par plusieurs facteurs :

- fréquence des ASI de type I (38%) qui n'étaient pas appareillés du fait de la sévérité de leur pathologie ayant conduit à un décès précoce avant l'âge de 1 an ;
- forte proportion d'ASI de type III-IV (12%) et II moins sévères (7%)

Seulement 4% des HNSM avaient un appareillage respiratoire, ce résultat est cohérent avec l'évolution classique de ces pathologies qui sont progressives avec une atteinte respiratoire tardive.

Notre population appareillée était constituée en majorité de garçons : les pathologies neuromusculaires sont plus fréquentes chez les garçons, et ce d'autant plus que notre cohorte comportait 32 DMD soit 42% de la cohorte ; la dystrophie musculaire de Duchenne étant une pathologie liée à l'X, elle est présente seulement chez les garçons (6).

## **B. Outils d'évaluation de la fonction respiratoire**

Le suivi *clinique* était régulier et pluridisciplinaire.

*Au niveau paraclinique :*

La CVF était l'outil le plus utilisé dans le monitoring de la fonction respiratoire du patient neuromusculaire dans notre service : 100% de la cohorte a bénéficié de cette mesure. Elle a une excellente corrélation avec la force musculaire (39).

La valeur de la CV est également prédictive de l'hypoventilation alvéolaire nocturne et diurne, comme l'ont montré plusieurs études :

- En 2007, Toussaint et al ont réalisé une étude sur 114 patients DMD (âgés de plus de 12 ans) et ont retrouvé qu'une valeur de CV inférieure à 1820 ml était corrélée à la survenue d'une hypercapnie nocturne, tandis qu'une CV inférieure à 680 ml était prédictive d'une hypercapnie diurne (49)
- Phillips et al retrouvaient sur une cohorte de 58 patients DMD, une mortalité plus importante quand la CV chutait en dessous de 1 litre, avec une survie de 8% à 5 ans (81).

La CVF est un outil de suivi primordial et a une très bonne valeur prédictive : il a été démontré que la CVF chutait de 8% par an pour les DMD, ce fait permet d'anticiper la dégradation de la fonction respiratoire en appareillant de manière adaptée les patients (81).

La mesure de la capacité vitale dans notre service est basée sur la capacité forcée, différentes études ont démontré l'intérêt de la capacité inspiratoire qui serait également pronostique de la dégradation de la fonction respiratoire et de signes d'hypoventilation alvéolaire (48, 50).

Ragette et Mellies ont réalisé 2 études en 2002 et 2003, une sur 42 patients adultes et une sur 49 enfants et ont démontré qu'une valeur de la CVi inférieure à 60% de la valeur théorique était prédictive de troubles respiratoires du sommeil, alors qu'une valeur inférieure à 40% de la théorique était prédictive d'une hypercapnie nocturne (48, 50).

Les autres outils d'évaluation de la fonction respiratoire tels que les CV assis/ couché, le SNIP, les mesures des Pimax et Pemax n'ont pas été réalisés dans le service soit du fait d'une impossibilité logistique, soit par absence du matériel nécessaire à la réalisation de ces mesures. Leurs apports sur le dépistage plus précoce de la défaillance musculaire permettrait d'affiner la surveillance des enfants neuromusculaires dans notre service (34, 46). En 2013 une étude prospective de 3 ans incluant 33 enfants DMD âgés de 5 à 20 ans a mis en évidence une chute plus précoce de la valeur du SNIP (10.5 ans) par rapport à la CV (12.5 ans) chez les

jeunes enfants (35, 82). Le SNIP est facilement réalisable chez les enfants car c'est une méthode « naturelle » par reniflement qui reflète bien la force des muscles inspiratoire et notamment celle du diaphragme (35, 46). Même si le « gold standard » est la mesure de la CVF, sa faisabilité chez de jeunes enfants est difficile : Nicot et al. ont constaté sur leur cohorte de 41 patients âgés de 2 à 18 ans que 16 patients avaient été incapables de réaliser cette mesure, dont 6 DMD, alors que la manœuvre du SNIP était réalisée de manière fiable et reproductible chez tous les patients (39, 47).

La mesure de force à la toux soit par Peak flow, soit par DEPt a été réalisée chez seulement 41% de la cohorte, du fait également d'un manque de matériel et de formation des équipes. Or il s'agit d'un outil indispensable pour évaluer la force des muscles expiratoires, et dont on sait qu'une valeur < 180 L/min à l'état de base est le reflet d'une atteinte sévère de la toux (12, 35, 37, 38). Bien que l'on ne dispose pas de normes pour les plus jeunes enfants, son suivi devrait permettre la mise en place précoce d'un dispositif d'aide à la toux en cas d'encombrement, ce qui n'a pas été le cas dans notre cohorte, les appareillages d'aide à la toux étant mis en place sur des critères majoritairement cliniques. Dohna-Schwake et al. ont fait une étude rétrospective sur 46 enfants et adolescents NM : la CVi, le DEPt et la PiMax étaient inversement corrélés au nombre d'infections respiratoires et au nombre de jours d'antibiothérapie (83).

Actuellement le matériel permettant la réalisation des PI/PE, SNIP et DEPt est en cours d'acquisition dans le service.

Les mesures de la CPT et de la CRF sont intéressantes précocement chez les jeunes enfants, en effet ils permettent d'avoir une idée du VR qui par son augmentation est un des premiers signes de faiblesse musculaire, mais en pratique le monitoring se base sur la CVF du fait de difficultés de réalisation de ces mesures (9, 41).

Les gazométries veineuses ont été réalisées pour 45% de la cohorte, ce qui est faible sachant qu'il s'agit de la mesure de référence pour le diagnostic de l'hypoventilation alvéolaire. Bien que le « gold standard » pour cette mesure soit la réalisation de gazométrie artérielle, les gazométries artérielles et veineuses sont en pratique souvent peu réalisées en pédiatrie du fait de leurs caractères invasifs et douloureux.

Seulement 46% des patients ont pu bénéficier d'une PSG, cet examen est trop faiblement réalisé, il est recommandé lorsque la CVi <60% et la CVF<40%, or dans notre cohorte plus de la moitié des patients étaient concernés (48, 50, 68-70). 53% des DMD ont bénéficié d'une PSG, or on sait que ces patients sont à haut risque de développer des apnées obstructives, de même les ASI sont à haut risque de développer des apnées centrales et seulement 32% ont bénéficié d'une PSG. A contrario, les troubles du sommeil ont été bien monitoré chez les Steinert, 75% d'entre eux ont eu une PSG.

Dans notre centre les difficultés d'accès de cet examen sont liées à un plateau technique restreint avec un personnel limité et des délais de rendez-vous très longs, de plus l'enregistrement étant non informatif sur l'hypoventilation alvéolaire compte tenu de l'absence de monitoring de la capnographie.

Ce manque de disponibilité a conduit à la réalisation plus « facile » de capnographies et d'oxymétries nocturnes qui sont très contributives dans le suivi de ces patients, ces examens n'ont été réalisés que dans 38% des cas sur les 25 dernières années, mais avec une accélération de la réalisation ces dernières années.

Des paramètres de surveillance de la fonction respiratoire tels que la valeur de la CVF sont corrélés à l'apparition d'hypoventilation alvéolaire et d'une hypercapnie nocturne, mais il est tout de même nécessaire de réaliser un examen reflétant la ventilation nocturne, au mieux une PSG sinon la capnographie nocturne (48, 50,84).

Les indications de réalisation des examens complémentaires tels que la capnographie, l'oxymétrie, les gazométries, et les polysomnographies n'étaient pas documentés dans les courriers, ce qui est une limite inhérente à un travail rétrospectif. Ainsi nous n'avons pas pu analyser ces données qui auraient été intéressantes dans le cadre de l'évaluation de nos pratiques.

Les indications de réalisation des examens permettant le suivi de nos patients neuromusculaires ont été décrites par l'ATS en 2004 et repris plus récemment par Bushby et al. qui proposaient un schéma de surveillance des patients DMD (68-70).

*A l'hôpital (figure 22):*

- pour les patients ambulants à partir de 6 ans : CV assise au moins une fois par an
- pour les patients non ambulants : une oxymétrie, une CVF assise, un DEPt et PiMax, PeMax au moins tous les 6 mois

- pour les patients en fauteuil avec une hypoventilation suspectée cliniquement et/ou une CVF < 50% : une capnographie à réaliser au moins 1 fois par an.

*A domicile:*

- pendant une phase d'exacerbation aiguë si le DEPt < 270 L/min, ou si DEPt < 160 L/min de base : réaliser une oxymétrie
- symptômes d'hypoventilation alvéolaire, CVF < 40% de la valeur prédite, pCO<sub>2</sub> > 45 mmHg ou saturation de base < 95% : évaluation des échanges gazeux durant le sommeil, par oxymétrie, capnographie, ou polysomnographie

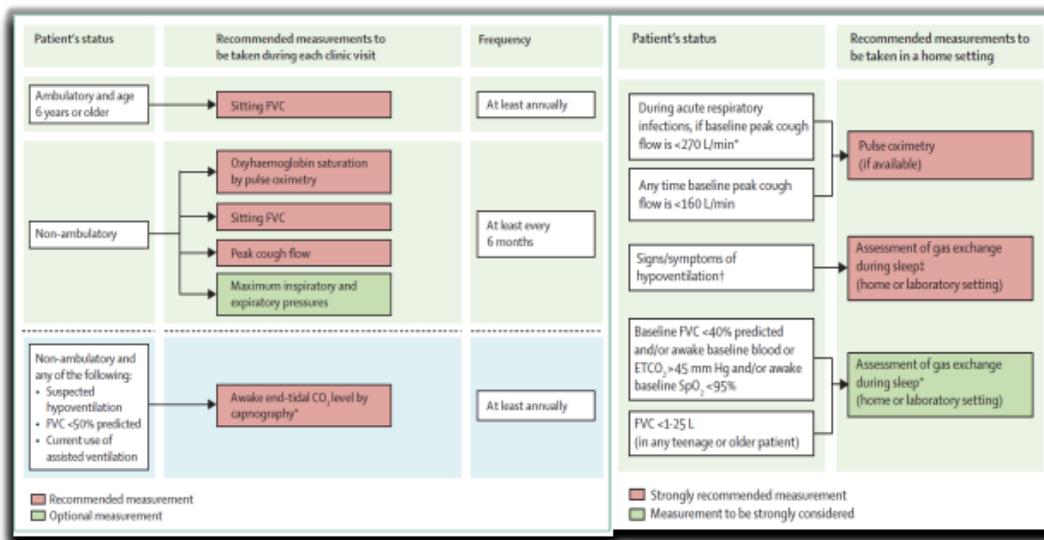


Figure 22 : Evaluation respiratoire hospitalière (a), à domicile (b) chez les patients DMD (69)

Ces recommandations se basent donc sur les résultats des diverses études que nous avons présentées, et elles pourraient servir de support à notre protocole de surveillance plus standardisé.

### C. Les différents appareillages respiratoires

La grande majorité des patients a été équipée de relaxateurs de pression (80%), les ¾ de notre population ont bénéficié de VNI : les patients de notre cohorte étaient donc à haut risque de développer une insuffisance respiratoire chronique (IRC) avec hypoventilation alvéolaire. Ce résultat renforce la nécessité du dépistage précoce de l'hypoventilation alvéolaire nocturne par la réalisation plus fréquente de PSG et de gazométries artérielles.

### *Relaxateurs de pression (IPPB)*

Dans notre cohorte, 80% de la population a bénéficié de la mise en place de relaxateurs de pression au cours de son suivi, dont 87.5% des DMD et 95% des ASI. Notre étude étant menée sur les 25 dernières années, les pratiques ont évolué au fil du temps avec une diminution de la mise en place de ces appareils.

Dans notre étude, l'âge médian de mise en place des relaxateurs étaient de 7.7 ans, avec une médiane de 11 ans pour les DMD ce qui est tardif pour une prévention, et de 2 ans pour les ASI ce qui est cohérent avec la physiopathologie de cette maladie qui se définit par une atteinte respiratoire précoce.

Les relaxateurs de pression étaient utilisés dans 78% des cas de manière préventive : il s'agit en effet de son utilisation théorique première, le relaxateur n'étant en aucun cas un ventilateur. Son intérêt est donc d'aider au recrutement alvéolaire et de prévenir la formation de microatélectasies, ainsi que d'aider la croissance pulmonaire dans des maladies à début précoce comme les ASI 1bis ou 2. Concernant l'aide au désencombrement, indication avancée chez 36% de nos patients, l'intérêt est moins clair : en 2006, Donha-schwake et al. ont réalisé la première étude prospective pédiatrique chez 28 enfants (6-20 ans) suivis pour MNM avec un DEP à la toux < 160 L/min et ont étudié l'évolution de ce DEP avec ou sans insufflation par IPPB suivi par une séance de kinésithérapie respiratoire : ils ont conclu à une amélioration du DEPt entre 70% (11-20 ans) et 84% (6-10 ans). Les résultats de cette étude sont soumis à des limites de méthodologie, puisqu' il n'y avait pas de groupe contrôle bénéficiant seulement de kinésithérapie respiratoire (85).

Globalement, on peut considérer que l'intérêt des relaxateurs de pression a un faible niveau de preuve avec des études menées sur des petites populations. Chez l'adulte, D.Delplanque a réalisé un rapport en faisant une revue de la littérature depuis les années 1960 portant sur l'IPPB : la plupart des études était de faible niveau de preuve et portait sur la prise en charge en post chirurgical, il a conclu à l'impossibilité de dégager de cette analyse de la littérature une opinion favorable ou pas à l'utilisation de l'IPPB dans le désencombrement (86). Il n'y a par ailleurs pas de recommandations claires concernant l'âge auquel débiter les hyperinsufflations : pour les ASI, l'objectif étant de favoriser la croissance pulmonaire, il faudrait donc le mettre en place dès la première année de vie, mais on se heurte aux difficultés de tolérance et de compliance pour une technique qui nécessite une participation active du patient. Ainsi l'âge moyen de mise en place chez nos ASI est de 2 ans, ce qui est logique et corrélé avec l'indication. Mc Cool et al. ont réalisé une étude sur 14 patients

neuromusculaires dont 7 DMC et ne retrouvaient pas d'amélioration de la compliance après une séance de 20 min d'IPPB, mais aucune étude n'a été réalisée sur une plus longue durée d'utilisation (87).

Concernant le rythme d'utilisation, une utilisation « des plus régulières » est recommandée pour optimiser son intérêt (87) : voici donc des consignes un peu vagues qui sont soumises à interprétation et sous-tendent une évaluation un peu subjective. Chez nos patients, la durée d'utilisation était finalement plutôt « régulière » mais brève (moins de 30 minutes par jour). L'absence de recommandation pour la durée d'utilisation de l'IPPB chez les MNM renforce le faible niveau de preuve de cette machine, dont l'intérêt est difficile à prouver compte-tenu des diversités d'utilisation non standardisées en terme de temps et d'objectif.

### *Ventilation Non Invasive*

Dans notre cohorte 74% des enfants ont bénéficié de l'appareillage par VNI dont 81% des DMD et 74% des ASI. Ces chiffres ne sont pas surprenants connaissant l'histoire naturelle de ces pathologies et du fait de l'hétérogénéité des âges de nos patients : 19% des DMD étant âgés de 14 ans et moins, et 15% des ASI de moins de 5 ans au moment de l'étude.

L'âge médian de mise en place était de 11.9 ans avec une médiane de 16 ans pour les DMD et de 6 ans pour les ASI, ce qui est cohérent avec l'évolution naturelle de ces pathologies.

Dans la cohorte de 14 patients de Young, l'âge de mise en place des VNI était plus précoce (7.7 ans), mais il s'agissait pour 43% d'ASI qui sont souvent ventilées précocement (79).

Les indications de mise en place étaient dans la majorité des cas un SAS (pour 26% des cas) ; d'où la nécessité de réaliser des PSG pour surveiller l'hypoventilation alvéolaire. Les autres indications étaient conformes aux critères de recommandations de mise en place de VNI définis par l'ATS et le *DMD care considerations working group* avec un IAH moyen à 11.5/h (>10/h), une PCO<sub>2</sub> moyenne à 51.5 mmHg (> 45 mmHg) (13). Par contre nous sommes moins tolérants sur la dégradation de la fonction respiratoire, avec un appareillage plus précoce que dans les recommandations de l'ATS (CVF moyenne 37% au moment de l'appareillage, versus une indication pour CVF < 30% dans l'ATS).

Les indications préventives représentaient 18% de nos indications : ce type de mise en place n'est pas détaillé dans la littérature mais était réalisé dans notre centre notamment pour les ASI avant dégradation trop importante de la fonction respiratoire, et pour les DMD en

« adaptation » de la VNI chez les plus jeunes avant de la mettre en place de manière plus prolongée en nocturne.

Le rythme d'utilisation était majoritairement nocturne (65%) comme recommandé puis a été étendu à plus de 16h/24 pour 12.5% devant la persistance de symptômes d'hypoventilation alvéolaire. L'utilisation diurne représentait 22.5% des patients sous VNI, cette pratique est hors recommandation mais était réalisée lors d'indications préventives pour habituer le patient à la VNI et associée notamment à des séances de kinésithérapie.

L'observance dans notre population était considérée comme bonne dans 61% des cas, ce qui peut paraître nettement insuffisant au regard de la gravité des maladies étudiées.

Il existe très peu de données dans la littérature concernant l'observance de la VNI en pédiatrie et les facteurs les influençant. On peut citer l'article de Fauroux (centre de référence de la ventilation de Trousseau), qui relevait une très bonne observance de la ventilation pour ses 62 enfants toutes pathologies confondues : 72% des patients utilisaient la VNI plus de 8 heures par nuit. Néanmoins, seulement 6 patients étaient suivis pour MNM, et il s'agissait d'un centre de ventilation exclusivement, avec une équipe médicale et paramédicale dédiée. Il pourrait être intéressant ultérieurement d'effectuer une évaluation plus précise de l'observance de nos patients afin de trouver des outils visant à l'améliorer. Il nous semble actuellement qu'elle est d'autant plus facile à obtenir que l'atteinte respiratoire est sévère, comme au décours d'une décompensation infectieuse grave par exemple. Néanmoins, notre objectif actuel étant de dépister précocement les signes d'aggravation afin d'éviter des décompensations pouvant menacer le pronostic vital, les installations précoces de VNI doivent passer par des explications claires pouvant convaincre le patient mais aussi la famille, première partenaire de soins (88).

#### *Percussionnaire® (IPV)*

Cette technique a été utilisée chez 53% de nos patients, en aide au désencombrement périphérique, plus fréquemment chez les patients ASI (74% de cette population) que chez les DMD (56% de cette population). La prescription de cet appareillage a diminué au cours du temps au profit d'appareils de toux assistée comme les insufflations/exsufflations.

Une revue de la littérature a été réalisée en 2012 par Riffard et al, et a répertorié toutes les études portant sur l'IPV entre 1994 et 2010 : 5 sur 24 traitaient spécifiquement des patients neuromusculaires. Les résultats montraient globalement une efficacité mais sur des cohortes très réduites et avec un faible niveau de preuve : par exemple levée d'atélectasies sur 4 patients, ou encore diminution du nombre de jours d'hospitalisation et d'antibiothérapie pour

18 patients (59, 60, 89, 90). Cet article rappelle que l'IPV est une technique d'adjonction des séances classiques de kinésithérapie respiratoire, permettant un drainage des sécrétions de la périphérie vers les gros troncs, sans effet sur l'expectoration. Il faut donc être particulièrement vigilant chez nos patients neuromusculaires qui se distinguent par la faiblesse de leurs muscles expiratoires. Il est recommandé de s'assurer avant toute utilisation de l'IPV que le patient puisse tousser. Cette revue concluait que les études d'efficacité clinique restaient insuffisantes à ce jour, mais que l'IPV pouvait être considérée comme une technique offrant une aide à l'arsenal thérapeutique notamment dans les encombrements persistants et les atélectasies (89).

### *Cough-assist® (MIE)*

Dans notre cohorte, le Cough-Assist® a été mis en place chez 36% de la cohorte, avec une proportion quasi similaire dans les populations ASI et DMD. La mise en place de cet appareillage est plus récente dans nos pratiques avec une augmentation de prescription de cette technique depuis les années 2010.

L'efficacité de cette technique a été étudiée dans différentes études.

Chatwin et al ont comparé les différents types d'aide à la toux dans un groupe de 22 patients NM appareillés par VNI, âgés de 10 à 56 ans (médiane 21 ans) versus un groupe contrôle et ont retrouvé que l'amélioration la plus importante sur le DEPt était observée avec la méthode d'insufflation-exsufflation (61).

En 2007, Haas et al. ont repris les 10 dernières études (aucune spécifiquement pédiatrique) se rapportant aux méthodes d'insufflations-exsufflations, parmi celles-ci seulement une était contrôlée randomisée et de manière unanime ces études concluaient que (33, 61, 91) :

- le MIE produisait toujours des débits supérieurs de DEPt aux autres techniques notamment les aides manuelles et est au-dessus du seuil de 160 L/min. En effet Bach a mesuré par rapport au DEPt spontané un gain moyen de 87% avec la méthode de « air stacking », de 137% par la combinaison « air stacking » et compressions manuelles, et de 315% avec le Cough assist® (91).
- cette méthode est sûre et bien tolérée
- les patients semblent préférer les insufflations-exsufflations à d'autres méthodes d'aide à la toux et à l'aspiration

Haas et al concluaient à l'absence de supériorité d'une technique par rapport à l'autre mais à la réalisation d'une escalade dans l'utilisation des techniques en fonction des capacités fonctionnelles des patients. (33)

En 2004, Miske et al ont rapporté leurs expériences sur une période de 24 mois à travers une étude rétrospective sur 62 patients NM, cette technique était considérée comme efficace par les soignants et une réduction de la fréquence des infections pulmonaires rapportée par les familles (92). La tolérance de cette technique est bonne comme rapportée plus spécifiquement en pédiatrie par Fauroux et al en 2008 (cohorte de 17 enfants MNM dont le plus jeune était âgé de 1 an) avec absence de ballonnement abdominal, de reflux gastro œsophagien notamment (62).

#### **D. Evolution de nos pratiques**

Nous avons pu constater une augmentation au fil du temps de la mise en place de VNI et de Cough-Assist® à la place des relaxateurs de pression et des Percussionnaires® dans notre service.

Cette évolution était multifactorielle :

- sur les 25 dernières années les ventilations non invasives se sont développées et plusieurs études ont apporté un niveau de preuve sur leurs bénéfices au long cours (51, 52, 74, 77, 78),
- 4 praticiens différents ont pris en charge ces patients au fil des années, leurs habitudes de prescription, leurs formations différentes à certains appareillages peuvent aussi expliquer les pratiques pendant les années où ils étaient référents de ces patients.

Ces variations de prise en charge en fonction du médecin suivant l'enfant nous poussent à élaborer plus précisément un protocole de prise en charge uniforme des patients NM au sein de notre unité, basé sur les recommandations et également l'expérience de notre cohorte. Comme nous l'avons vu plus haut, le niveau de preuve assez faible du relaxateur nous a incité ces dernières années à utiliser plus précocement des VNI, notamment chez des patients comme les ASI de type II. L'utilisation de la VNI est alors initialement « préventive » comme serait utilisé le relaxateur, et donc hors recommandations, néanmoins nous prenons le parti d'une telle prise en charge chez ces patients qui, de toute façon nécessiteront quelques années plus tard une ventilation nocturne. La machine est également disponible dans ce cas en cas de décompensation aigue. De même, les études nombreuses et la large utilisation du Cough-Assist® dans la majorité des centres adultes et pédiatriques nous ont incité à le proposer à la place du Percussionnaire®, appareil très localisé en Midi-Pyrénées et n'apportant pas d'aide à la toux.

## **E. Points forts de notre centre**

Notre centre réalise un suivi régulier des patients neuromusculaire : consultations tous les 6 mois ou plus fréquemment si besoin, consultations multidisciplinaires à chaque visite incluant un neurologue, un pneumologue, une diététicienne, un kinésithérapeute, toutes ces consultations étant effectuées sur un hôpital de jour dédié et sur un même site. Les kinésithérapeutes évaluent la force des muscles périphériques par la mesure de fonction motrice (MFM), et participent également à l'éducation des appareillages d'aide à la toux et de VNI.

Dans notre équipe, le premier contact avec le pneumologue se fait au cours des consultations pluridisciplinaires : Pour les patients DMD un premier contact est pris précocement avec le pneumologue, après l'annonce diagnostique, mais le suivi régulier s'installe au moment de la perte de la marche. Une étude canadienne de 2013 a comparé les pratiques des neurologues et des pneumologues pour la surveillance respiratoire des patients DMD, leurs pratiques différaient beaucoup des recommandations mais également entre les 2 spécialités. Le premier contact avec un pneumologue était réalisé pour 50% des cas à l'annonce diagnostique quand le patient était suivi par un neurologue et dans 37% des cas le pneumologue débutait un suivi après une décompensation respiratoire. Les différences concernaient aussi la surveillance de la fonction respiratoire, les neurologues réalisaient une surveillance du DEPt dans 82% versus 36% des cas pour les pneumologues. De même seulement 12 à 18% des praticiens prescrivaient des aides à la toux. (93). Cette étude illustrant les différences de pratique en fonction des spécialités nous conforte dans le choix d'un suivi organisé collaboratif pluridisciplinaire.

## **F. Limites de notre étude**

Notre étude a ses limites : l'effectif est faible, l'inclusion mono-centrique se focalise sur les habitudes et l'activité d'un service unique. De plus, la période de 25 ans qui a permis de voir l'évolution des pratiques est aussi un révélateur de pratiques de 4 médecins différents.

L'aspect rétrospectif de cette étude est également un facteur limitant pour le recueil de données, avec des données manquantes qui auraient permis une analyse, plus fine de nos pratiques. Enfin d'autres limites ont été révélées par cette étude, un manque de matériel, de locaux adaptés, de personnels formés.

## **G. Proposition d'une feuille de route pour le suivi optimal des patients neuromusculaires**

Au terme de ce travail, nous avons souhaité réaliser « une feuille de route » afin de surveiller au mieux l'évolution de nos patients, et de mettre en place le plus tôt possible les aides à la toux et la VNI dès les premiers signes de déficit de la toux et d'hypoventilation alvéolaire (annexe 1).

## CONCLUSION

Les maladies neuromusculaires sont des pathologies très variées et leur prise en charge globale et plus précisément respiratoire est un enjeu majeur pour leur pronostic.

Pour une prise en charge optimale se pose à l'heure actuelle le problème de la nécessité de mettre en place l'appareillage respiratoire adapté au moment le plus opportun, afin de permettre une amélioration de la survie et de la qualité de vie de ces patients. Cela nécessite une relation de confiance et d'alliance thérapeutique entre le médecin et le patient ainsi que sa famille, afin de favoriser une bonne compliance thérapeutique.

L'analyse d'une cohorte de patients neuromusculaires appareillés sur les 25 dernières années au CHU de Toulouse nous a permis d'évaluer l'évolution de nos pratiques et de les comparer aux recommandations. L'estimation de la force des muscles respiratoires par la CV et le DEPt est indispensable au suivi, ainsi que l'évaluation de la ventilation alvéolaire nocturne afin de mettre en place la VNI au moment le plus opportun.

Cette analyse nous permet d'affiner notre suivi afin d'améliorer nos pratiques et d'essayer d'optimiser au mieux notre prise en charge avec notamment la prise en compte des points suivants :

- La nécessité de matériels d'évaluation nouveaux ou plus adaptés
- La nécessité d'un personnel formé au matériel et pouvant éventuellement aider à l'éducation thérapeutique des patients
- Un choix plus rigoureux des appareillages d'aide au désencombrement à la lumière des données bibliographiques
- Un suivi plus hiérarchisé avec l'élaboration d'une feuille de route servant de guide pour la surveillance de ces patients et la mise en place d'appareillages adaptés.

le 22/09/2015

Président du Jury

Vu permis d'imprimer  
Le Doyen de la Faculté  
de Médecine Purpan

J.P. VINEL

Pr V. CHAIX  
Neurologue Pédiatrique  
Hôpital des Enfants  
CHU TOULOUSE

## ANNEXE. Proposition de feuille de route

### 1. Bilan paraclinique

#### **BILAN INITIAL** entre 4-6 ans

- Pléthysmographie avec mesure de la CPT si impossible faire une CRF
- SNIP - PI/PE
- DEP toux

#### **SUIVI DE LA MALADIE**

Rythme de surveillance	tous les 6 mois	Tous les ans
Patients ambulants	- Pléthysmographie - DEPt - SNIP *	
Patients non ambulants	- CVF assis - DEPt - SNIP, PI/PE	- Oxymétrie - Gazométrie artérielle ou capillaire

\* Pour les ASI et les myotonies de Steinert, prévoir une oxymétrie précoce au stade ambulant pour dépister les atteintes centrales

#### **CONDUITE A TENIR EN FONCTION DES RESULTATS DES EXAMENS :**

	Résultats	Conduite à tenir
CVF	< 60 % ( < 1820 ml)	Oxymétrie/ capnographie si possible PSG
SNIP-PI/PE	Si diminution de 25% par rapport à la norme	
DEPt	- < 180 L/min en période stable - < 270 L/min en exacerbation	Mise en place d'aide à la toux, Cough-assit®

## 2. Thérapeutique et Prise en charge

INDICATIONS DE MISE EN PLACE DE VNI	
<b>Mise en place obligatoire si présence d'un de ces critères</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CVF &lt; <b>30%</b></li> <li>- Hypercapnie nocturne &gt; 45 mmHg</li> <li>- Hypercapnie diurne &gt; 45 mmHg</li> <li>- Oxymétrie nocturne avec désaturations nombreuses (&gt; 5% du temps passé &lt; 90% et/ou SpO2 moyenne &lt; 93%)</li> <li>- IAH &gt; <b>10/h</b> sur la PSG</li> <li>- Survenue de <b>décompensation grave</b> ayant nécessité la mise en place d'une VNI en phase aigüe</li> <li>- En péri-opératoire de <b>chirurgie de scoliose si CVF &lt; 60%</b></li> </ul>
<b>Mise en place à discuter</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CVF comprise entre <b>30 et 50%</b></li> <li>- IAH entre <b>5 et 10/h</b></li> <li>- Encombrements bronchiques récidivants</li> <li>- Atélectasies persistantes</li> <li>- Dénutrition</li> <li>- Pour les ASI : déformation thoracique sévère</li> </ul>

INDICATIONS DE MISE EN PLACE DES AIDES A LA TOUX	
<b>Mise en place formelle</b>	<p>Si DEPt :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt; <b>180 L/min</b> en période stable</li> <li>- &lt; <b>270 L/min</b> en exacerbation</li> </ul> <p>Si antécédent de décompensation respiratoire aigüe</p>

## BIBLIOGRAPHIE

- 1- Emery.AE et al. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases-a world survey. *Neuromuscul Disord* NMD. 1991;1(1):19–29.
- 2- Tangsrud.SE, Halvorsen.S et al. Child neuromuscular disease in southern Norway. Prevalence, age and distribution of diagnosis with special reference to “non-Duchenne muscular dystrophy.” *Clin Genet*. 1988 Sep;34(3):145–52.
- 3- Chung.B, Wong.V, Ip.P et al. Prevalence of neuromuscular diseases in Chinese children: a study in southern China. *J Child Neurol*. 2003 Mar;18(3):217–9.
- 4- Darin.N, Tulinius.M et al. Neuromuscular disorders in childhood: a descriptive epidemiological study from western Sweden. *Neuromuscul Disord*. 2000 Jan;10(1):1–9.
- 5- Tangsrud.SE, Halvorsen.S et al. Child neuromuscular disease in southern Norway. Prevalence, age and distribution of diagnosis with special reference to “non-Duchenne muscular dystrophy.” *Clin Genet*. 1988 Sep;34(3):145–52.
- 6- AFM : Principales maladies neuromusculaires. Savoir et comprendre, Fiche technique,  
7ième édition, janvier 2015.  
[http://www.myobase.org/opac/doc\\_num.php?explnum\\_id=10012](http://www.myobase.org/opac/doc_num.php?explnum_id=10012)
- 7- Gozal.D et al. Pulmonary manifestations of neuromuscular disease with special reference to Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy *Pediatr Pulmonol*. 2000 Feb;29(2):141-50.
- 8- Hodgson.SV, Abbs.S, Clark.S et al. Correlation of clinical and deletion data in Duchenne and Becker muscular dystrophy, with special reference to mental ability. *Neuromuscul Disord*. 1992;2(4):269-76.
- 9- Desguerre.I, Christov.C, Gherardi.RK et al. Clinical heterogeneity of duchenne muscular dystrophy (DMD): definition of sub-phenotypes and predictive criteria by long-term follow-up. *PLoS One*. 2009;4(2):e4347. doi:10.1371/journal.pone.0004347. Epub 2009 Feb 5.
- 10- Kuru.S et al. Respiratory management in muscular dystrophies. *Brain Nerve*. 2011 Nov;63(11):1229-36.
- 11- Goldberg.SJ, Stern.LZ, Feldman.L et al. Serial two-dimensional echocardiography in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 1982 Oct;32(10):1101-5.
- 12- AFM. Zoom sur le diagnostic dans la dystrophie musculaire de Duchenne. Août 2009.  
[http://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/flipbooks/zoom\\_sur\\_le\\_diagnostic\\_de\\_la\\_dystrophie\\_musculaire\\_de\\_duchenne/files/docs/all.pdf](http://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/flipbooks/zoom_sur_le_diagnostic_de_la_dystrophie_musculaire_de_duchenne/files/docs/all.pdf)
- 13- Finder.JD, Birnkrant.D, Carl.J, Farber.HJ et al. American Thoracic Society. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Aug 15;170(4):456-65.
- 14- Finder.JD et al. A 2009 perspective on the 2004 American Thoracic Society statement, "respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy". *Pediatrics*. 2009 May;123 Suppl 4:S239-41. doi: 10.1542/peds.2008-2952I.
- 15- Thieme.A, Mitulla.B, Schulze.F et al. Chronic childhood spinal muscular atrophy in Germany (West-Thüringen)--an epidemiological study. *Hum Genet*. 1994 Mar;93(3):344-6.
- 16- Schroth.MK et al. Special considerations in the respiratory management of spinal muscular atrophy. *Pediatrics*. 2009 May;123 Suppl 4:S245-9. doi: 10.1542/peds.2008-2952K.
- 17- Jedrzejowska.M, Milewski.M, Zimowski.J et al. Phenotype modifiers of spinal muscular atrophy: the number of SMN2 gene copies, deletion in the NAIP gene and probably gender influence the course of the disease. *Acta Biochim Pol*. 2009;56(1):103-8. Epub 2009 Mar 14.
- 18- D'Amico.A, Mercuri.E, Tiziano.FD et al. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis*. 2011 Nov 2;6:71. doi: 10.1186/1750-1172-6-71.

- 19- Renault.F, Chartier.JP, Harpey.JP et al. Contribution of the electromyogram in the diagnosis of infantile spinal muscular atrophy in the neonatal period. *Arch Pediatr*. 1996 Apr;3(4):319-23.
- 20- Wang.CH, Finkel.RS, Bertini.ES et al. Participants of the International Conference on SMA Standard of Care. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*. 2007 Aug;22(8):1027-49.
- 21- Bird.TD et al. Myotonic Dystrophy Type 1. GeneReviews™. University of Washington, Seattle; 1993. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1165/>
- 22- Rutherford.MA, Heckmatt.JZ, Dubowitz.V et al. Congenital myotonic dystrophy: respiratory function at birth determines survival. *Arch Dis Child*. 1989 Feb;64(2):191. 59
- 23- Reardon.W, Newcombe.R, Fenton.I, et al. The natural history of congenital myotonic dystrophy: mortality and long term clinical aspects. *Arch Dis Child*. 1993 Feb 1;68(2):177–81.
- 24- Campbell.C, Sherlock.R, Jacob.P et al. Congenital Myotonic Dystrophy: Assisted Ventilation Duration and Outcome. *Pediatrics*. 2004 Apr 1;113(4):811–6.
- 25- Bertini.E, D’Amico.A, Gualandi.F, et al. Congenital Muscular Dystrophies: A Brief Review. *Semin Pediatr Neurol*. 2011 Dec;18(4):277–88.
- 26- Sparks.S, Quijano-Roy.S, Harper.A, et al. Congenital Muscular Dystrophy Overview. 2001. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1291/>
- 27- Wang.CH, Dowling.JJ, North.K et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. *J Child Neurol*. 2012 Mar;27(3):363–82.
- 28- Eymard.B, Stojkovic.T, Sternberg.D, et al. Syndromes myasthéniques congénitaux :difficultés diagnostiques, évolution et pronostic, thérapeutique L’expérience du réseau national « Syndromes Myasthéniques Congénitaux ». *Rev Neurol (Paris)*. 2013 Feb;169:S45–S55.
- 29- Rodríguez Cruz.PM, Palace.JI Ramjattan.H et al. Salbutamol and ephedrine in the treatment of severe AChR deficiency syndromes. *Neurology*. 2015 Aug 21. pii: 10.1212
- 30- Baets.J, Deconinck.T, De Vriendt.E et al. Genetic spectrum of hereditary neuropathies with onset in the first year of life. *Brain*. 2011 Aug 11;134(9):2664–76.
- 31- Sacconi.S, Desnuelle.C et al. Facioscapulohumeral muscular dystrophy type 2. *Rev Neurol (Paris)*. 2013 Aug-Sep;169(8-9):564-72. doi: 10.1016/j.neurol.2013.02.004. Epub 2013 Aug 20.
- 32- Ropert.JC, Dworzak.P et al. Diagnostic des arthrogryposes chez le fœtus et le nouveau-né. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*. 1998;1(5):434-8.
- 33- Haas.CF, Loik.PS, Gay.SE et al. Airway clearance applications in the elderly and in patients with neurologic or neuromuscular compromise. *Respir Care*. 2007 Oct;52(10):1362-81; discussion 1381.
- 34- AFM. Fonction respiratoire et maladies neuromusculaires. *Savoir et comprendre*. Février 2009
- 35- Fauroux.B, Khirani.S et al. Neuromuscular disease and respiratory physiology in children: putting lung function into perspective. *Respirology*. 2014 Aug;19(6):782-91. doi: 10.1111/resp.12330. Epub 2014 Jun 30.
- 36- Panitch.HB et al. The pathophysiology of respiratory impairment in pediatric neuromuscular diseases. *Pediatrics*. 2009 May;123 Suppl 4:S215-8. doi: 10.1542/peds.2008-2952C.
- 37- Riffard.G, Jouve.A, Labeix.P et al. Que faire en cas d’inefficacité de la toux ? Intérêt et modalités d’utilisation du Cough-Assist®. *Kinésithérapie, la Revue* Volume 10, Issue 103, July 2010, Pages 11–17
- 38- Bach.JR, Ishikawa.Y, Kim.H et al. Prevention of pulmonary morbidity for patients with Duchenne muscular dystrophy. *Chest*. 1997 Oct;112(4):1024-8.

- 39- Nicot.F, Hart.N, Fauroux.B et al. Respiratory muscle testing: a valuable tool for children with neuromuscular disorders. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Jul 1;174(1):67-74. Epub 2006 Mar 30.
- 40- Fromageot.C, Lofaso.F, Annane.D et al. Supine fall in lung volumes in the assessment of diaphragmatic weakness in neuromuscular disorders. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001 Jan;82(1):123-8.
- 41- Rideau.Y, Jankowski.LW, Grellet.J et al. Respiratory function in the muscular dystrophies. *Muscle Nerve*. 1981 Mar-Apr;4(2):155-64.
- 42- Fauroux.B, Aubertin.G, Clément.A et al. Which tests may predict the need for noninvasive ventilation in children with neuromuscular disease? *Respir Med*. 2009 Apr;103(4):574-81. doi: 10.1016/j.rmed.2008.10.023. Epub 2008 Nov 25
- 43- Gaultier.C, Zinman.R et al. Maximal static pressures in healthy children. *Respir Physiol*. 1983 Jan;51(1):45-61.
- 44- Tomalak.W, Pogorzelski.A, Prusak.J et al. Normal values for maximal static inspiratory and expiratory pressures in healthy children. *Pediatr Pulmonol*. 2002 Jul;34(1):42-6.
- 45- Shardonofsky.FR, Perez-Chada.D, Carmuega.E et al. Airway pressures during crying in healthy infants. *Pediatr Pulmonol*. 1989;6(1):14-8.
- 46- Fauroux.B, Aubertin.G, Cohe. E et al. Sniff nasal inspiratory pressure in children with muscular, chest wall or lung disease. *Eur Respir J*. 2009 Jan;33(1):113-7. doi: 10.1183/09031936.00050708. Epub 2008 Sep 17.
- 47- Stefanutti.D, Fitting.JW et al. Sniff nasal inspiratory pressure. Reference values in Caucasian children. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Jan;159(1):107-11.
- 48- Mellies.U, Ragette.R, Schwake.C et al. Daytime predictors of sleep disordered breathing in children and adolescents with neuromuscular disorders. *Neuromuscul Disord*. 2003 Feb;13(2):123-8.
- 49- Toussaint.M, Steens.M, Soudon.P et al. Lung function accurately predicts hypercapnia in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Chest*. 2007 Feb;131(2):368-75.
- 50- Ragette.R, Mellies.U, Schwake.C et al. Patterns and predictors of sleep disordered breathing in primary myopathies. *Thorax*. 2002 Aug;57(8):724-8.
- 51- Hukins.CA, Hillman.DR et al. Daytime predictors of sleep hypoventilation in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Jan;161(1):166-70.
- 52- Falsaperla.R, Wenzel.A, Pavone.P et al. Polysomnographic evaluation of non-invasive ventilation in children with neuromuscular disease. *Respirology*. 2014 Jan;19(1):80-4. doi: 10.1111/resp.12194.
- 53- Toussaint.M, Boitano.LJ, Gathot.V et al. Limits of effective cough-augmentation techniques in patients with neuromuscular disease. *Respir Care*. 2009 Mar;54(3):359-66.
- 54- Toussaint.M, Steens.M, Soudon.P. L'insufflation-exsufflation mécanique (Cough-Assist® et Pegaso®) : bases physiologiques, indications et recommandations pratiques. *Réanimation*, 2009 Mar :Volume 18, n° 2 ;137-145
- 55- Pioche.D, Eveillard.MF. Delaunay.et al. Les relaxateurs de pression en kinésithérapie respiratoire. *Ann. Kinésith.*, 1978,3,59-68
- 56- Toussaint.M, Guillet.MC, Paternotte.S et al. Intrapulmonary effects of setting parameters in portable intrapulmonary percussive ventilation devices. *Respir Care*. 2012 May;57(5):735-42. doi: 10.4187/respcare.01441. Epub 2011 Dec 6.
- 57- Riffard.G, Toussaint.M et al. Indications for intrapulmonary percussive ventilation (IPV): a review of the literature. *Rev Mal Respir*. 2012 Feb;29(2):178-90. doi: 10.1016/j.rmr.2011.12.005. Epub 2012 Jan 9.
- 58- Toussaint.M, De Win.H, Steens.M et al. Effect of intrapulmonary percussive ventilation on mucus clearance in duchenne muscular dystrophy patients: a preliminary report. *Respir Care*. 2003 Oct;48(10):940-7.

- 59- Birnkrant.DJ, Pope.JF, Lewarski.J et al. Persistent pulmonary consolidation treated with intrapulmonary percussive ventilation: a preliminary report. *Pediatr Pulmonol.* 1996 Apr;21(4):246-9.
- 60- Reardon.CC, Christiansen.D, Barnett.ED et al. Intrapulmonary percussive ventilation vs incentive spirometry for children with neuromuscular disease. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005 Jun;159(6):526-31.
- 61- Chatwin.M, Ross.E, Hart.N et al. Cough augmentation with mechanical insufflation/exsufflation in patients with neuromuscular weakness. *Eur Respir J.* 2003 Mar;21(3):502-8.
- 62- Fauroux.B, Guillemot.N, Aubertin.G et al. Physiologic benefits of mechanical insufflation-exsufflation in children with neuromuscular diseases. *Chest.* 2008 Jan;133(1):161-8. Epub 2007 Dec 10.
- 63- Chabot.F, Mougel.D et al. La ventilation non invasive: ce que nous devons à Paul Sadoul Introduction aux fiches techniques des ventilateurs dédiés à la ventilation non invasive. *Rev Mal Respir* 2008
- 64- Sadoul.P : Historique de la réanimation respiratoire. *Rev Mal Respir* 1999 ; 16 : 307-12.
- 65- Dräger : La technologie pour la vie depuis 1889. Corporate Communication. 2014 Drägerwerk AG&Co, KGaA
- 66- Chopin C et al. L'histoire de la ventilation mécanique: des machines et des hommes. *Reanimation* 2007, 16 :4-12
- 67- Estournet-Mathiaud.B et al. Non invasive ventilation in neuromuscular diseases in children: clinical indications and management. *Arch Pediatr.* 2009 Jun;16(6):755-7. doi: 10.1016/S0929-693X(09)74139-9.
- 68- Birnkrant.DJ, Bushby.KM, Amin.RS et al. The respiratory management of patients with duchenne muscular dystrophy: a DMD care considerations working group specialty article. *Pediatr Pulmonol.* 2010 Aug;45(8):739-48. doi: 10.1002/ppul.21254.
- 69- Birnkrant.DJ, Bushby.KM, Amin.RS et al. The respiratory management of patients with duchenne muscular dystrophy: a DMD care considerations working group specialty article. *Pediatr Pulmonol.* 2010 Aug;45(8):739-48. doi: 10.1002/ppul.21254.
- 70- Bushby.K, Finkel.R, Birnkrant.DJ et al. Case LE. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol.* 2010 Jan;9(1):77-93. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70271-6. Epub 2009 Nov 27.
- 71- Bushby.K, Finkel.R, Birnkrant.DJ et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol.* 2010 Feb;9(2):177-89. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70272-8. Epub 2009 Nov 27.
- 72- AFM – HAS (Service des recommandations professionnelles) : Modalités pratiques de la ventilation non invasive en pression positive, au long cours, à domicile, dans les maladies neuromusculaires. Mai 2006
- 73- Fauroux.B, Lavis.JF, Nicot.F et al. Facial side effects during noninvasive positive pressure ventilation in children. *Intensive Care Med.* 2005 Jul;31(7):965-9. Epub 2005 May 28.
- 74- Simonds.AK, Muntoni.F, Heather.S et al. Impact of nasal ventilation on survival in hypercapnic Duchenne muscular dystrophy. *Thorax.* 1998 Nov;53(11):949-52.
- 75- Mellies.U, Ragette.R, Dohna Schwake.C et al. Long-term noninvasive ventilation in children and adolescents with neuromuscular disorders. *Eur Respir J.* 2003 Oct;22(4):631-6.
- 76- Simonds.AK, Ward.S, Heather.S et al. Outcome of paediatric domiciliary mask ventilation in neuromuscular and skeletal disease. *Eur Respir J.* 2000 Sep;16(3):476-81.

- 77- Toussaint.M, Soudon.P, Kinnear.W et al. Effect of non-invasive ventilation on respiratory muscle loading and endurance in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Thorax*. 2008 May;63(5):430-4. Epub 2007 Dec 5.
- 78- Young.HK, Lowe.A, Fitzgerald.DA et al. Outcome of noninvasive ventilation in children with neuromuscular disease. *Neurology*. 2007 Jan 16;68(3):198-201.
- 79- Chatwin.M, Bush.A, Simonds.AK et al. Outcome of goal-directed non-invasive ventilation and mechanical insufflation/exsufflation in spinal muscular atrophy type I. *Arch Dis Child*. 2011 May;96(5):426-32. doi: 10.1136/adc.2009.177832. Epub 2010 Jun 23.
- 80- Bach.JR, Bianchi.C et al Prevention of pectus excavatum for children with spinal muscular atrophy type 1. *Am J Phys Med Rehabil*. 2003 Oct;82(10):815-9.
- 81- Phillips.MF, Quinlivan.RC, Edwards.RH et al. Changes in spirometry over time as a prognostic marker in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Dec 15;164(12):2191-4.
- 82- Nève.V, Cuisset.JM, Edm. JL et al. Sniff nasal inspiratory pressure in the longitudinal assessment of young Duchenne muscular dystrophy children. *Eur Respir J*. 2013 Sep;42(3):671-80. doi: 10.1183/09031936.00127712. Epub 2012 Dec 20.
- 83- Dohna-Schwake.C, Ragette.R, Mellies.U et al. Predictors of severe chest infections in pediatric neuromuscular disorders. *Neuromuscul Disord*. 2006 May;16(5):325-8. Epub 2006 Apr 18.
- 84- Smith.PE, Calverley.PM, Edwards.RH et al. Hypoxemia during sleep in Duchenne muscular dystrophy. *Am Rev Respir Dis*. 1988 Apr;137(4):884-8.
- 85- Dohna-Schwake.1, Ragette.R, Mellies.U. IPPB-assisted coughing in neuromuscular disorders. *Pediatr Pulmonol*. 2006 Jun;41(6):551-7.
- 86- Delplanque D. Ventilation en relaxation de pression (IPPB) et désencombrement bronchique chez l'adulte- Rapport d'expertise réalisé sur la bibliographie et l'expérience professionnelle. JIKRI nov 2000
- 87- McCool.FD, Mayewski.RF, Hyde.RW. Intermittent positive pressure breathing in patients with respiratory muscle weakness. Alterations in total respiratory system compliance. *Chest*. 1986 Oct;90(4):546-52.
- 88- Ramirez A1, Khirani S, Aloui S, Delord V, Borel JC, Pépin JL, Fauroux B. Continuous positive airway pressure and noninvasive ventilation adherence in children. *Sleep Med*. 2013 Dec;14(12):1290-4. doi: 10.1016/j.sleep.2013.06.020. Epub 2013 Sep 25
- 89- Riffard.G, Toussaint.M et al. Indications for intrapulmonary percussive ventilation (IPV): a review of the literature. *Rev Mal Respir*. 2012 Feb;29(2):178-90. doi: 10.1016/j.rmr.2011.12.005. Epub 2012 Jan 9
- 90- Chatburn.RL et al. High-frequency assisted airway clearance. *Respir Care*. 2007 Sep;52(9):1224-35; discussion 1235-7.
- 91- Bach.JR et al. Mechanical insufflation-exsufflation. Comparison of peak expiratory flows with manually assisted and unassisted coughing techniques. *Chest*. 1993 Nov;104(5):1553-62.
- 92- Miske.LJ, Hickey.EM, Panitch.HB et al. Use of the mechanical in-exsufflator in pediatric patients with neuromuscular disease and impaired cough. *Chest*. 2004 Apr;125(4):1406-12.
- 93- Katz.SL, McKim.D, Hoey.L et al. Barrowman N, Kherani T, Kovesi T, MacLusky I, Mah JK. Respiratory management strategies for Duchenne muscular dystrophy: practice variation amongst Canadian sub-specialists. *Pediatr Pulmonol*. 2013 Jan;48(1):59-66. doi: 10.1002/ppul.22548. Epub 2012 Mar 26.

## **RESUME**

Les maladies neuromusculaires (MNM) sont des maladies très variées, leur prise en charge optimale nécessite une surveillance rapprochée notamment au niveau respiratoire afin de mettre en place des appareillages adaptés pour améliorer le devenir et le confort de vie de ces enfants.

Objectifs : Evaluer la prise en charge respiratoire des patients neuromusculaires dans un centre de référence pédiatrique, le CHU de Toulouse entre 1990 et 2015. Décrire cette population suivie en consultation multidisciplinaire sur la période, décrire l'évolution des pratiques et comparer nos données avec la littérature et les recommandations.

Patients et méthodes : Patients suivis pour une MNM classés en fonction de leur pathologie, puis parmi eux ceux ayant bénéficié d'un ou plusieurs appareillages respiratoires (relaxateur de pression, aides au désencombrement, VNI). Etude descriptive, rétrospective, monocentrique au sein du CHU de Toulouse, incluant les enfants suivis pour une MNM nés entre 1990 et 2011.

Résultats : Trois cents sept patients ont été inclus dont 18% d'amyotrophies spinales infantiles (ASI) et 16% de Dystrophies Musculaires de Duchenne (DMD). Puis soixante-seize enfants ayant un appareillage respiratoire ont été plus spécifiquement étudiés : 32 DMD, 19 ASI, 7 Myopathies Congénitales, 3 dystrophies musculaires congénitales et 15 autres patients atteints de 6 autres pathologies. Les outils d'évaluations de la fonction respiratoire étaient la CVF dans 100% des cas, des gazométries veineuses dans 45% des cas, une polysomnographie (PSG) dans 46% des cas (chez 32% des ASI et 53% des DMD). La prise en charge thérapeutique suite à ces explorations a consisté en la mise en place de : 80% de relaxateur de pression avec un âge médian de mise en place de 7.7 ans, 36% de Cough-assist®, 53% de Percussionnaire®, et 74% de VNI avec un âge médian de mise en place de 11.9 ans. L'analyse sur 25 ans a permis de constater une évolution de nos pratiques avec une augmentation de mise en place de VNI et de Cough-assist® sur les 10 dernières années.

Conclusion : L'étude de ces données a permis de cibler les éléments à améliorer dans la surveillance de nos patients NM ; afin d'avoir un suivi plus hiérarchisé. L'élaboration d'une feuille de route servant de guide pour la surveillance de ces patients et la mise en place d'appareillages adaptés a été réalisée.

## **ABSTRACT**

Neuromuscular diseases (NMD) are an heterogeneous group of diseases, optimal management requires close monitoring especially in lung function, in order to develop adapted equipment to get better children's future and wellness.

Aims: Assess respiratory care for neuromuscular patients in a pediatric referral center, the University Hospital of Toulouse between 1990 and 2015. Describing this population saw in multidisciplinary consultation during the period, describing the evolution of practices and compare our data with the literature and recommendations.

Patients and Methods: Patients aftercare for NMD classified according to their pathology, them those who received one or more respiratory equipment (intermittent positive pressure breathing (IPPB), cough assist®, NIV). Descriptive study, retrospective and single-center in the Toulouse University Hospital including children followed-up care for NMD, born between 1990 and 2011.

Results: Three hundred and seven patients were included, of whom 18% of infantile spinal muscular atrophy (SMA) and 16% of Duchenne Muscular Dystrophy (DMD). Then seventy-six children with breathing apparatus were specifically studied: 32 DMD, 19 SMA, 7 congenital myopathies, 3 congenital muscular dystrophies and 15 patients with 6 other diseases. Assessment tools of lung function were FVC in 100% of cases, venous gazométries in 45% of cases, polysomnography (PSG) in 46% of cases (in 32% of SMA and 53% of DMD). The therapeutic management following these explorations consisted of setting up 80% pressure relaxer with a median age of introduction of 7.7 years old, 36% of Cough-assit®, 53% of Percussionnaire®, and 74% of NIV with a median age of introduction of 11.9 years old. A 25 years analysis enabled an evolution of our practices with an increased development of NIV and Cough-assit® over the 10 last years.

Conclusion: The study of these data allowed targeting areas for improvement in the monitoring of our NM patients; in order to have a more hierarchical patients' observation. The development of a roadmap as a guide for monitoring these patients and a suitable development of equipment has been realised.

TITRE : PRISE EN CHARGE RESPIRATOIRE DES MALADIES  
NEUROMUSCULAIRES : COHORTE PEDIATRIQUE DU CHU DE TOULOUSE DE  
1990 A 2015

---

RESUME:

Les maladies neuromusculaires (MNM) sont des maladies très variées, leur prise en charge optimale nécessite une surveillance rapprochée notamment au niveau respiratoire afin de mettre en place des appareillages adaptés. Dans notre cohorte de 76 patients constituée en majorité de DMD et d'ASI, l'outil d'évaluation de la fonction respiratoire était surtout la CVF, l'étude de l'hypoventilation alvéolaire était réalisée dans environ 50% des cas, et l'évaluation de la force de la toux était trop peu souvent faite. Nous avons constaté une évolution de la prise en charge entre 1990 et 2015 avec plus de mise en place de VNI et de Cough-assist®. Cette étude nous a permis de cibler les éléments à améliorer pour la surveillance de ces patients et d'élaborer une feuille de route servant de guide pour leur suivi et la mise en place d'appareillages adaptés.

---

TITRE EN ANGLAIS: Respiratory management of neuromuscular disease : Toulouse  
praticte based on a pediatric cohort from 1990 to 2015

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique, Pédiatrie

---

MOTS-CLÉS : maladies neuromusculaires, prise en charge respiratoire, ventilation  
non invasive, relaxateur de pression, aides à la toux, explorations de la fonction  
respiratoire

---

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :  
Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

Directeur de thèse : Mme le Docteur Géraldine LABOURET