

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

\*\*\*\*\*

ANNEE 2012

THESE N°

SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE :  
INTERET DE L'EXPLORATION FONCTIONNELLE  
RESPIRATOIRE DANS L'INDICATION DE LA VENTILATION  
NON INVASIVE

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 28 septembre 2012

Par

**Florent FAVARD**

Né le 3 mars 1984, à Périgueux

Directeur de thèse

Monsieur le Professeur François VINCENT

Membres du jury

M. le Professeur Boris MELLONI .....Président  
M. le Professeur Philippe COURATIER.....Juge  
M. le Professeur François VINCENT .....Juge  
Mme le Docteur Marie-Thérèse ANTONINI MCU-PH .....Juge  
M. le Docteur Benoit MARIN MCU-PH .....Juge



UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

\*\*\*\*\*

ANNEE 2012

THESE N°

SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE :  
INTERET DE L'EXPLORATION FONCTIONNELLE  
RESPIRATOIRE DANS L'INDICATION DE LA VENTILATION  
NON INVASIVE

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 28 septembre 2012

Par

**Florent FAVARD**

Né le 3 mars 1984, à Périgueux

Directeur de thèse

Monsieur le Professeur François VINCENT

Membres du jury

M. le Professeur Boris MELLONI .....Président  
M. le Professeur Philippe COURATIER.....Juge  
M. le Professeur François VINCENT .....Juge  
Mme le Docteur Marie-Thérèse ANTONINI MCU-PH .....Juge  
M. le Docteur Benoit MARIN MCU-PH .....Juge

# UNIVERSITE DE LIMOGES

## FACULTE DE MEDECINE

**DOYEN DE LA FACULTE** : Monsieur le Professeur Denis **VALLEIX**

**ASSESEURS** :  
Monsieur le Professeur Marc **LASKAR**  
Monsieur le Professeur Jean-Jacques **MOREAU**  
Monsieur le Professeur Pierre-Marie **PREUX**

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (CS)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (CS)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (CS)	GYNECOLOGIE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe (CS)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (CS)	O.R.L.
BONNAUD François	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (CS)	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (CS)	HEMATOLOGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (CS)	RADIOThERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (CS)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
COGNE Michel (CS)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe (CS)	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry (CS)	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (CS)	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel (CS)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe (CS)	UROLOGIE

ESSIG Marie	MEDECINE INTERNE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FEISS Pierre	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
FEUILLARD Jean (CS)	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent (CS)	CHIRURGIE INFANTILE
FUNALOT Benoît	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
GAINANT Alain (CS)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAND Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (CS)	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (CS)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
MABIT Christian (CS)	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MAUBON Antoine (CS)	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
MELLONI Boris (CS)	PNEUMOLOGIE
MERLE Louis (CS)	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MONTEIL Jacques (CS)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques (CS)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie (CS)	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile (CS)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves (CS)	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
SAUTEREAU Denis (CS)	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck (CS)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (CS)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE

VERGNENEGRE Alain (CS)

VIDAL Elisabeth (CS)

VIGNON Philippe

VINCENT François

VIROT Patrice (CS)

WEINBRECK Pierre (CS)

YARDIN Catherine (CS)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA  
SANTE ET PREVENTION

MEDECINE INTERNE

REANIMATION

PHYSIOLOGIE

CARDIOLOGIE

MALADIES INFECTIEUSES

CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

AJZENBERG Daniel

ANTONINI Marie-Thérèse (CS)

BOURTHOUMIEU Sylvie

BOUTEILLE Bernard

CHABLE Hélène

DURAND-FONTANIER Sylvaine

ESCLAIRE Françoise

FUZIER Régis

HANTZ Sébastien

LAROCHE Marie-Laure

LE GUYADER Alexandre

MARIN Benoît

MOUNIER Marcelle

PICARD Nicolas

QUELVEN-BERTIN Isabelle

TERRO Faraj

VERGNE-SALLE Pascale

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

PHYSIOLOGIE

CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE

MOLECULAIRE

ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)

BIOLOGIE CELLULAIRE

ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

CHIRURGIE THORACIQUE ET

CARDIO-VASCULAIRE

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la

SANTE et PREVENTION

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ;

HYGIENE HOSPITALIERE

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE

NUCLEAIRE

BIOLOGIE CELLULAIRE

THERAPEUTIQUE

### **PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

CAIRE François

NEUROCHIRURGIE

### **P.R.A.G.**

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

### **PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS**

BUCHON Daniel

BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE

MEDECINE GENERALE

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES A MI-TEMPS**

DUMOITIER Nathalie  
MENARD Dominique  
PREVOST Martine

MEDECINE GENERALE  
MEDECINE GENERALE  
MEDECINE GENERALE

# REMERCIEMENTS

A notre Président de Jury

**Monsieur le Professeur Boris MELLONI**

**Professeur des Universités de LIMOGES, Pneumologie**

**Chef de Service**

Vous nous faites l'honneur de présider notre jury de thèse et de juger notre travail.

Nous vous remercions de nous avoir donné l'envie de choisir cette spécialité passionnante.

Votre disponibilité, votre écoute et vos conseils nous aurons été d'un grand soutien pendant ces quatre dernières années.

Nous vous remercions de la confiance que vous nous accordez.

Que cette thèse soit le témoignage de la profonde estime que nous vous portons.



A notre Directeur de thèse

**Monsieur le Professeur François VINCENT**

**Professeur des Universités de LIMOGES, Physiologie**

**Praticien Hospitalier, Pneumologue**

Vous nous avez fait l'honneur de nous diriger dans ce travail.

Vos connaissances en physiologie respiratoire et en pneumologie, vos conseils pertinents et vos encouragements ont été une aide précieuse pour l'élaboration de cette thèse.

Nous vous prions de trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A notre jury

**Monsieur le Professeur Philippe COURATIER**  
**Professeur des Universités de Limoges, Neurologie**  
**Chef de service**

Vous nous faites l'honneur de siéger à notre jury et de juger ce travail de thèse.

Nous vous sommes reconnaissant d'avoir permis la réalisation de ce travail.

Votre grande disponibilité, vos connaissances approfondies de la SLA et vos conseils éclairés ont été d'une grande aide pour progresser dans cette thèse.

Nous vous prions de trouver ici le témoignage de notre profonde et sincère gratitude.

**Madame le Docteur Marie-Thérèse ANTONINI**

**Maitre de Conférences des Universités de Limoges, Physiologie**

**Chef de service**

Vous nous faites l'honneur de siéger à notre jury et de juger notre travail.

Nous vous remercions pour votre accueil au sein du service d'explorations fonctionnelles respiratoires et de nous avoir laissé le temps nécessaire à la réalisation de ce travail.

Vous nous avez transmis votre passion pour la physiologie respiratoire avec l'enthousiasme et la gentillesse qui vous caractérise. Travailler à vos côtés pendant ce stage (trop court) aux EFR restera un des meilleurs moments de notre internat.

Veillez accepter l'expression de ma respectueuse gratitude.

**Monsieur le Docteur Benoit MARIN**

**Maitre de Conférences des Universités de Limoges, Epidémiologie,  
Economie de la Santé et Prévention**

**Praticien hospitalier**

Vous nous faites l'honneur de siéger à notre jury et d'évaluer notre travail

Nous vous sommes reconnaissant d'avoir guidé ce travail de recherche.

Nous vous remercions pour votre patience et vos explications lors de la réalisation de l'analyse statistique.

Soyez assuré de notre entière gratitude.

# DEDICACES

A Camille, merci de me soutenir (de me supporter) et de m'avoir fait grandir. Vivre à tes côtés depuis 8 ans est pour moi une immense fierté. J'entrevois avec bonheur l'avenir qu'il nous reste à construire ensemble.

A mes parents et mon frère Fabrice, pour votre soutien inconditionnel pendant ces dix longues années, j'espère vous rendre un jour tout ce que vous m'avez apporté, je vous aime plus que tout.

A toute ma famille, à mes grands-mères pour avoir embelli mon enfance, à mes grands-pères à qui je pense, à mes oncles et tantes, à mon parrain Yves pour son sourire, à mes cousines et mon cousin.

A ma marraine Mauricette, ton absence à cette thèse est celle qui est la plus difficile pour moi, je pense à toi avec une tendresse toute particulière.

A mes amis, Antoine (ma caille), FX, Thomas, Yann, Nico pour ces bons moments partagés ensemble. A ceux que les études ne m'ont pas permis de voir assez souvent : Olivier, Vincent, Guillaume, Joël et Antonin.

A mes co-internes Thomas, Elodie et Eve, je suis heureux d'avoir pu partager mes péripéties au Cluzeau avec vous. A tous les internes avec qui j'ai travaillé, avec une pensée spéciale pour la fine équipe de réanimation Tristan (45 forever), Pauline, Cathy, Tiffany, Céline et Fx.

A Magali et Mr Touraine pour leur gentillesse, leur encadrement et ce qu'ils m'ont transmis.

Au bon Dr Truffy pour tout ce qu'il m'a appris, toujours dans la bonne humeur.

A toute l'équipe du Cluzeau avec qui j'ai eu plaisir à travailler. Aux équipes des EFR, d'HDJ d'oncologie, de Réanimation avec une pensée pour le service de Neurologie de Brive.

A Marie NICOL pour ta disponibilité et ton aide précieuse. A Sandrine pour t'être rendue disponible quand j'en avais besoin. A Laetitia pour tous ces aller-retour aux archives.

# LISTE DES ABREVIATIONS

**AAN:** American Academy of Neurology  
**ALS FRS:** Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale  
**ATPS:** Atmospheric Temperature and Pressure Saturated  
**ATS:** American Thoracic Society  
**BPCO:** Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive  
**BTPS:** Body Temperature and Pressure Saturated  
**CECA:** Communauté Européenne du Charbon et de l'Acier  
**CPT:** Capacité Pulmonaire Totale  
**CRF :** Capacité Résiduelle Fonctionnelle  
**CV:** Capacité Vitale  
**DEM:** Débit Expiratoire Médian  
**DEP:** Débit Expiratoire de Pointe  
**DPT:** Débit de Pointe à la Toux  
**EFNS:** European Federation of Neurology Society  
**EFR:** Explorations Fonctionnelles Respiratoires  
**EMG :** Electromyogramme  
**ERS:** European Respiratory Society  
**HAS:** Haute Autorité de Santé  
**IMC:** Indice de Masse Corporelle  
**MRC:** Medical Research Council  
**NMC:** Neurone Moteur Central  
**NMP:** Neurone Moteur Périphérique  
**PEmax:** Pression Expiratoire Maximale  
**PImax:** Pression Inspiratoire Maximale  
**ROT:** Reflexe Ostéotendineux  
**SLA:** Sclérose Latérale Amyotrophique  
**SNIP:** Sniff Nasal Inspiratory Pressure  
**SOD:** Super-Oxyde Dismutase  
**TLCO:** Transfert Linéique du Monoxyde de Carbone  
**VAS:** Voies Aériennes Supérieures  
**VEMS:** Volume Expiratoire Maximal Seconde  
**VNI:** Ventilation Non Invasive  
**VR:** Volume Résiduel  
**VRE:** Volume de Réserve Expiratoire  
**VRI:** Volume de Réserve Inspiratoire

# SOMMAIRE

REMERCIEMENTS

SOMMAIRE

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : L'EXPLORATION FONCTIONNELLE RESPIRATOIRE

1. REGLES D'ORDRE GENERAL SUR LA REALISATION DES EFR
  - 1.1 Contre-indications et limites
  - 1.2 Caractéristiques du patient
  - 1.3 Paramètres du laboratoire d'EFR
2. MESURE DES VOLUMES, DEBITS ET RESISTANCES
  - 2.1 Rappels sur les volumes pulmonaires
  - 2.2 La spirométrie
  - 2.3 Mesures des volumes pulmonaires statiques
3. LE TRANSFERT DU MONOXYDE DE CARBONE
  - 3.1 Principes généraux
  - 3.2 Principes de la mesure
  - 3.3 Interprétations des résultats
4. EXPLORATION DE LA FORCE DES MUSCLES RESPIRATOIRES
  - 4.1 Rappels physiologiques et anatomiques
  - 4.2 Généralités sur l'exploration des muscles respiratoires
  - 4.3 Explorations non spécifiques des muscles respiratoires
  - 4.4 Explorations spécifiques et non invasives des muscles respiratoires
  - 4.5 Explorations spécialisées des muscles respiratoires

DEUXIEME PARTIE : ATTEINTE RESPIRATOIRE AU COURS DE LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE

5. LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE EN DEHORS DE L'ATTEINTE RESPIRATOIRE
  - 5.1 Epidémiologie
  - 5.2 Physiopathologie
  - 5.3 Aspects cliniques de la SLA
  - 5.4 Le diagnostic positif

5.5 Evolution et surveillance

5.6 Prise en charge thérapeutique

## 6. L'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE AU COURS DE LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE

6.1 Aspects cliniques

6.2 Examens complémentaires

6.3 Prise en charge thérapeutique

## TROISIEME PARTIE : L'ETUDE

### 1. JUSTIFICATION

### 2. MATERIEL ET METHODE

2.1 Type d'étude

2.2 Population

2.3 Recueil de données

2.4 Outils d'évaluation

2.5 Objectifs de l'étude

2.6 L'analyse statistique

### 3. RESULTATS

3.1 Evaluation des paramètres fonctionnels respiratoires au moment de la proposition de VNI

3.2 Evaluation de la valeur prédictive des paramètres fonctionnels respiratoires au moment du diagnostic

3.3 Evaluation de l'observance de la VNI

### 4. DISCUSSION

4.1 Evaluation des paramètres fonctionnels respiratoires lors de la proposition de VNI

4.2 Evaluation de la valeur prédictive des paramètres fonctionnels respiratoires au moment du diagnostic

4.3 Evaluation de l'observance de la VNI

4.4 Limites de l'étude

## CONCLUSION

## ANNEXES

## BIBLIOGRAPHIE

## TABLE DES MATIERES

## TABLE DES ILLUSTRATIONS



TABLE DES TABLEAUX

SERMENT D'HIPPOCRATE

# INTRODUCTION

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) ou maladie de Charcot est une maladie neuro-dégénérative dont l'incidence annuelle est estimée à 2,5 nouveaux cas pour 100000 habitants (1). Elle est caractérisée par l'atteinte spécifique des motoneurones périphériques et centraux (bulbaires et spinaux). Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de cette affection ne sont que partiellement compris. Au plan clinique, le déficit moteur s'étend inexorablement à l'ensemble des structures musculaires dans un délai variable. Au stade terminal, la dépendance physique est totale avec une tétraplégie et une incapacité à parler et à déglutir alors que les fonctions cognitives restent le plus souvent intactes. Le décès survient en moyenne 30 mois après le début des symptômes, avec cependant une très grande variabilité interindividuelle.

L'atteinte des muscles ventilatoires est responsable d'une insuffisance respiratoire restrictive qui conditionne de manière importante le pronostic des patients (2). En effet, environ 80% des décès sont d'origine pulmonaire (3).

La gravité de cette atteinte et son évolutivité impose une surveillance régulière, idéalement trimestrielle, basée sur la recherche de signes cliniques d'hypoventilation alvéolaire, la gazométrie artérielle, l'oxymétrie nocturne et les explorations fonctionnelles respiratoires. Parmi ces éléments, les signes cliniques et l'hypercapnie n'apparaissent que lorsque la force diaphragmatique est diminuée d'au moins 50% et sont donc peu sensibles pour dépister une atteinte précoce. L'exploration fonctionnelle respiratoire est un moyen simple et non invasif pour détecter et évaluer l'insuffisance respiratoire dans la SLA. Elle repose sur la réalisation d'une spirométrie, pour mesurer la capacité vitale et le débit de pointe à la toux, et sur les explorations spécifiques de la force des muscles respiratoires : pressions inspiratoire et expiratoire maximales (PImax et PEmax) et la pression inspiratoire nasale au reniflement (SNIP). L'intérêt pronostique de ces mesures dans la SLA a été démontré (4, 5).

Le seul moyen de suppléer la faiblesse des muscles respiratoires est la ventilation mécanique invasive ou non. La ventilation non invasive (VNI) de par sa plus grande facilité de mise en œuvre est actuellement utilisée en première intention. Plusieurs études ont clairement montré que ce traitement améliore de manière significative les symptômes respiratoires, la qualité de vie et la survie (6, 7).

Mais si les bénéfices de ce traitement sont certains, les conditions nécessaires pour sa mise en œuvre restent floues. Les recommandations nationales et internationales se basent sur l'existence de signes cliniques d'hypoventilation alvéolaire associés à une hypercapnie diurne, une désaturation nocturne ou une altération des EFR. Une CVF inférieure à 80%, une PImax inférieure à 60 cmH<sub>2</sub>O ou un SNIP inférieur à 40 cmH<sub>2</sub>O sont les critères EFR qui ont été retenus par la société européenne de neurologie, néanmoins le niveau de preuve de ces seuils reste faible (8).

L'objectif de notre travail a été d'évaluer la sévérité de l'insuffisance respiratoire au moment de la proposition de VNI à partir des résultats des EFR. Nous avons secondairement recherché des facteurs prédictifs précoces d'une mise sous VNI au cours de l'évolution. Enfin nous avons évalué l'observance de la VNI dans notre centre.

# PREMIERE PARTIE : L'EXPLORATION FONCTIONNELLE RESPIRATOIRE

La connaissance de la physiologie respiratoire est inséparable de la compréhension de la pathologie broncho-pulmonaire, de son expression et de son retentissement. Le développement de nouvelles méthodes d'exploration non invasives, en complément des explorations respiratoires usuelles, suscitent actuellement beaucoup d'intérêt pour la compréhension de la physiologie des muscles respiratoires. En cela, les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) tiennent un rôle fondamental dans la prise en charge des maladies ayant une répercussion respiratoire que ce soit dans l'enquête diagnostic, la quantification de la sévérité et l'évaluation de la réponse thérapeutique.

Cette première partie a pour but d'apporter une vision générale mais non exhaustive des EFR, en mettant l'accent sur la spirométrie et l'exploration des muscles respiratoires éléments essentiels de la prise en charge respiratoire de la SLA.

## 1. REGLES D'ORDRE GENERAL SUR LA REALISATION DES EFR

### 1.1 Contre-indications et limites

Les contre-indications à la réalisation des EFR sont l'infarctus du myocarde de moins d'un mois, l'existence d'un pneumothorax et une chirurgie thoracique, abdominale ou ophtalmologique récente (9).

L'ATS et l'ERS regroupent certaines situations susceptibles de s'accompagner d'une mauvaise réalisation : douleur abdominale ou thoracique quelle qu'en soit l'origine, douleur buccale ou faciale exacerbée par la mise en bouche de l'embout buccal, incontinence urinaire d'effort et confusion mentale ou démence (10).

## 1.2 Caractéristiques du patient

### 1.2.1 Age, taille et poids (10)

Le recueil de l'âge, du poids et de la taille est nécessaire avant de débiter l'exploration pour obtenir les valeurs de références. L'indice de masse corporelle doit également être calculé. L'envergure des membres supérieurs peut être utilisée lorsque la taille ne peut être mesurée en position debout (par exemple verticalisation impossible ou déformation thoracique). Elle est alors estimée à partir d'une équation de régression prenant en compte, le groupe ethnique, le sexe et l'âge avec une erreur type comprise entre 3 et 4 cm (11, 12).

### 1.2.2 Antécédents et traitement

Les antécédents du patient ainsi que son traitement doivent être notés car ils participent à l'interprétation des résultats, ce d'autant plus que certains médicaments sont susceptibles de modifier les résultats (par exemple bêtabloquants ou bronchodilatateurs) (10, 13).

### 1.2.3 Préparation du patient

L'arrêt du traitement bronchodilatateur dépend de l'objectif de l'EFR : dans le cadre d'une démarche diagnostic ces traitements doivent être arrêtés, en revanche pour la surveillance ou l'évaluation de la réponse thérapeutique il est conseillé de les maintenir.

Certaines activités sont déconseillées avant l'examen (10):

- fumer une heure avant l'EFR
- la consommation d'alcool
- le port de vêtements trop serrés ou inconfortables
- un repas copieux 2 heures avant l'EFR
- un effort physique intense 30 mn avant l'EFR

Les prothèses dentaires doivent être gardées sauf si elles sont instables (14). Le port d'un pince-nez est obligatoire.

La coopération entre le patient et le technicien ou le médecin sont fondamentales. Chaque manœuvre devra être correctement expliquée avant sa réalisation car la bonne compréhension du malade est essentielle.

#### 1.2.4 Position du patient

Les EFR peuvent être réalisées en position assise ou debout. La position doit nécessairement apparaître dans le compte rendu et rester la même chez un patient donné dans une optique de reproductibilité. La position assise est généralement préférée par sécurité en cas de malaise (9, 10, 15). Chez les patients obèses les volumes et débits expiratoires forcés sont plus faciles à obtenir en position debout, même si les différences de valeur entre les deux positions ne sont pas toujours significatives (10, 16).

### 1.3 Paramètres du laboratoire d'EFR

La température, la pression atmosphérique et l'horaire de l'examen doivent être systématiquement relevés. En effet les résultats spirométriques sont donnés en condition BTPS (température corporelle et pression saturée en vapeur d'eau) alors que les appareils mesurent en condition ATPS (température et pression ambiante saturée en vapeur d'eau). Il existe des facteurs de correction permettant de convertir les volumes et débits mesurés aux conditions BTPS (17-19). Idéalement, l'horaire de l'examen devrait rester le même pour un même patient à deux heures près (10).

Les valeurs des volumes et des débits sont donnés en valeur absolue (respectivement litres et litres par seconde) et en pourcentage de la théorique. Les valeurs théoriques dépendent de l'âge, de la taille, du sexe et des origines ethniques. En Europe, les références les plus utilisées pour la spirométrie sont celles de la CECA (1983) révisées par l'ERS en 1993 (13, 20).

Les laboratoires doivent également se conformer aux critères d'étalonnage et de validation recommandés par l'ERS (18).

## 2. MESURE DES VOLUMES, DEBITS ET RESISTANCES

### 2.1 Rappels sur les volumes pulmonaires (17, 21)

On distingue 2 types de volumes pulmonaires : les volumes mobilisables correspondant à la capacité vitale et ses divisions et les volumes non mobilisables correspondant au volume résiduel et à la capacité résiduelle fonctionnelle. Les différentes divisions du volume pulmonaire sont les suivantes (figure 1) :

- La capacité pulmonaire totale (CPT) correspond à la quantité de gaz dans les poumons lors d'une inspiration maximale. Elle est d'environ 6 litres chez un sujet sain de taille moyenne (21). Elle est égale à la somme de la capacité vitale et du volume résiduel.
- Le volume résiduel (VR) est la quantité de gaz restant dans le poumon après une expiration maximale, il s'agit donc d'un volume non mobilisable et non mesurable par spirométrie.
- La capacité vitale (CV) est le volume mobilisé lors d'une expiration maximale faisant suite à une inspiration maximale (capacité vitale expiratoire : CVE) ou inversement (capacité vitale inspiratoire : CVI)
- Le volume courant (VC ou VT pour « tidal volume ») est la quantité de gaz inspirée ou expirée pendant le cycle respiratoire calme, il varie en fonction de la position ou de l'activité physique. Chez l'adulte sain au repos il est d'environ 500 ml.
- Le volume de réserve inspiratoire (VRI) est le volume inspiratoire maximal au-delà d'une inspiration calme du VT.
- Le volume de réserve expiratoire (VRE) est le volume expiratoire maximal au-delà de l'expiration calme du VT.
- La capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) est la quantité de gaz restant dans les poumons à la fin de l'expiration calme du volume courant, il correspond à la somme du VR et du VRE. Il s'agit du volume auquel les tractions de recul élastique des poumons et de la cage thoracique s'équilibrent (fin de l'expiration passive).

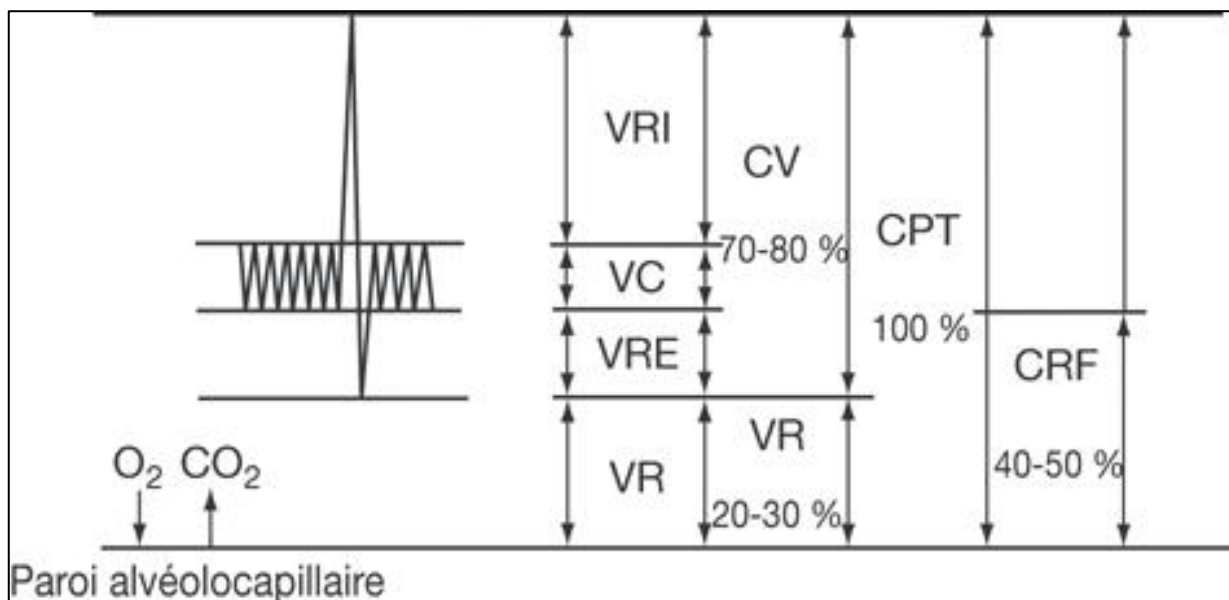


Figure 1 : tracé spirométrique : VRI : volume de réserve inspiratoire ; VC : volume courant ; VRE : volume de réserve expiratoire ; VR : volume résiduel ; CV : capacité vitale ; CPT : capacité pulmonaire totale ; CRF : capacité résiduelle fonctionnelle

## 2.2 La spirométrie

### 2.2.1 Généralités et matériel (17-19, 21)

La spirométrie est la plus ancienne exploration ventilatoire (les premières mesures seraient attribuées à BOUGERY en 1843) et demeure l'investigation de base des EFR. Cette technique permet d'évaluer les volumes mobilisables ainsi que les débits bronchiques.

Deux types d'appareil peuvent être utilisés, les spiromètres volumétriques (figure 2) et les capteurs débitométriques :

- Les spiromètres volumétriques mesurent directement des volumes en recueillant l'air exhalé, il en existe différents modèles : à eau (ou à cloche, figure 2), à soufflet ou à piston. Ils ont comme avantages d'être peu onéreux, de mesurer directement les volumes et d'être d'utilisation aisée. En revanche, ils sont plus encombrants, imposent la recherche quotidienne de fuites (19) et leur automatisation est plus compliquée raisons pour lesquelles ils sont peu à peu remplacés par les pneumotachographes.
- Les capteurs débitométriques type pneumotachographe de Fleish (figure 2) mesurent un débit à partir de la variation de pression enregistrée quand le flux gazeux passe à travers un obstacle métallique (pression = variation de pression / résistance). Les volumes sont ensuite déterminés par intégration



grâce à un dispositif électronique auquel le système de mesure est relié. Ces dispositifs ont l'avantage d'être plus petits voir portatifs.

Les appareils doivent être capables de mesurer un volume supérieur ou égal à 8 l avec une précision d'au moins 3% (ou 0.05 l) en condition BTPS et maintenir ce degré de précision pendant au moins dix mesures selon les consensus ATS/ERS (18).

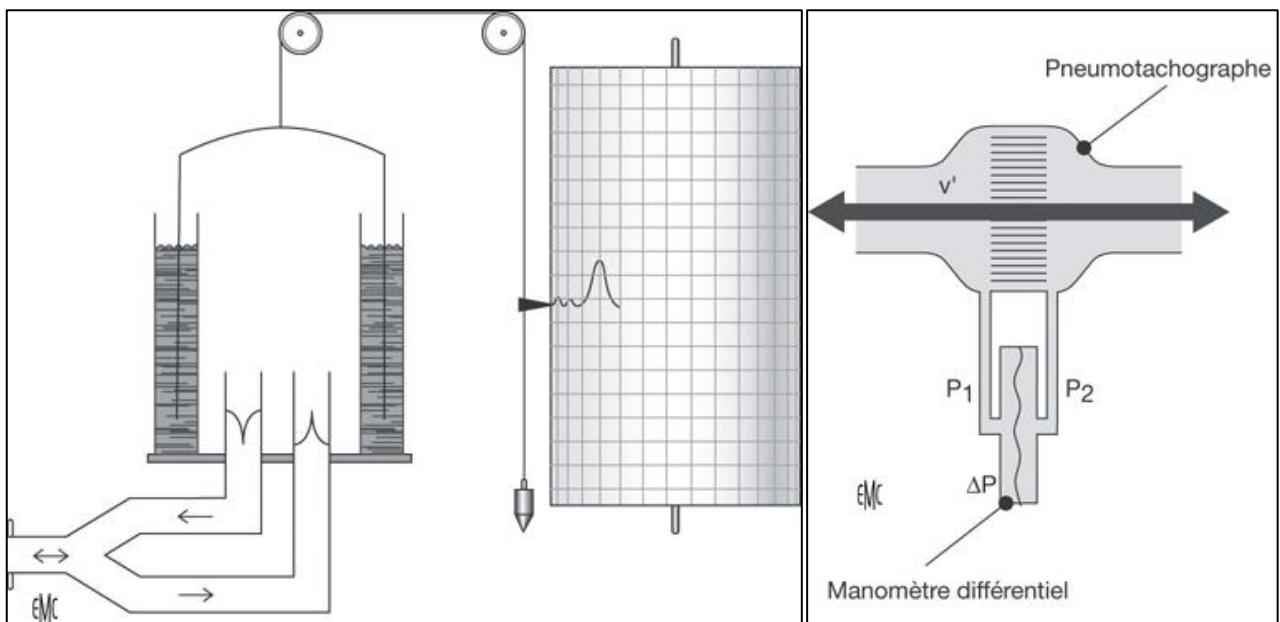


Figure 2 : spiromètre à cloche (à gauche) et Pneumotachographe (à droite)

### 2.2.2 Mesure de la capacité vitale et de ses composantes (17, 21)

Pour cette mesure le patient commence par faire plusieurs cycles respiratoires calmes afin de déterminer le volume courant puis réalise une inspiration maximale suivie d'une expiration maximale (CVE) ou inversement (CVI) pour obtenir la CVL (figure 3). Cette manœuvre n'est pas limitée dans le temps contrairement à la CVF mais doit être maximale (visualisation d'un plateau en fin d'inspiration et d'expiration maximales). VRE et VRI sont évalués en déduisant le VC de la CVL.

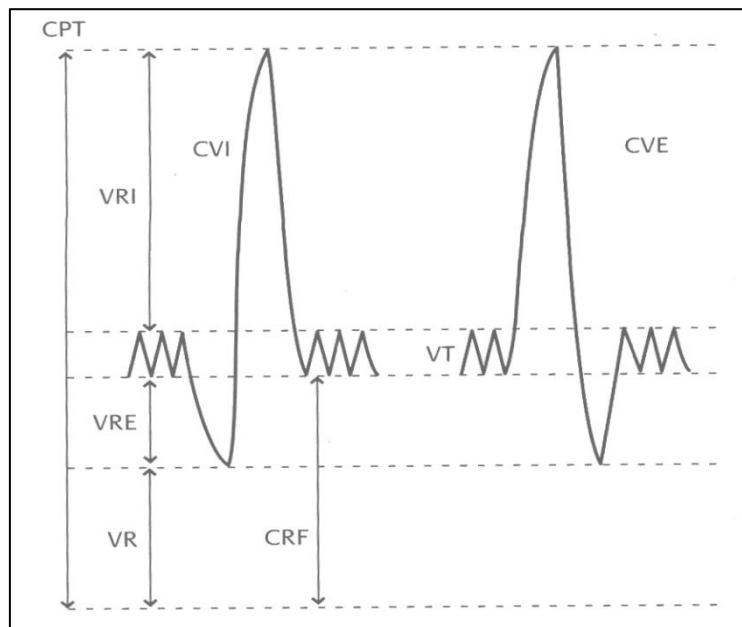


Figure 3 : Capacité vitale et ses composantes ; CVI : capacité vitale inspiratoire ; CVE : capacité vitale expiratoire

### 2.2.3 Capacité vitale forcée, VEMS et Courbe débit-volume (17, 18, 21)

La capacité vitale forcée (CVF) est la quantité de gaz expirée lors d'une expiration maximale la plus rapide et forte possible faisant suite à une inspiration maximale (figure 4). Cette manœuvre permet également de mesurer le VEMS qui correspond au plus grand volume expiré lors de la première seconde de l'expiration forcée. Le VEMS rapporté sur la CV détermine le coefficient de Tiffeneau (VEMS/CVL). VEMS et coefficient de Tiffeneau sont les 2 principaux marqueurs de l'obstruction bronchique (22, 23).

L'enregistrement des débits inspiratoires et expiratoires instantanés en fonction du volume pulmonaire mesurés lors de la manœuvre de CVF donne la courbe débit-volume (figure 4). On peut ainsi déterminer le débit expiratoire de pointe (sommet de la courbe), les débits expiratoires maximaux : DEM 75, DEM50 et DEM 25 correspondant respectivement au débit à 75%, 50% et 25% de la CVF. Le débit expiratoire médian (DEM 25-75) est calculé sur la courbe volume-temps. Ces débits sont diminués en cas d'obstruction bronchique parfois même avant le VEMS (diminution DEM 50 et DEM 25 en cas d'obstruction distale (13)). L'aspect de la courbe est également une donnée importante (figure 5 et 6).

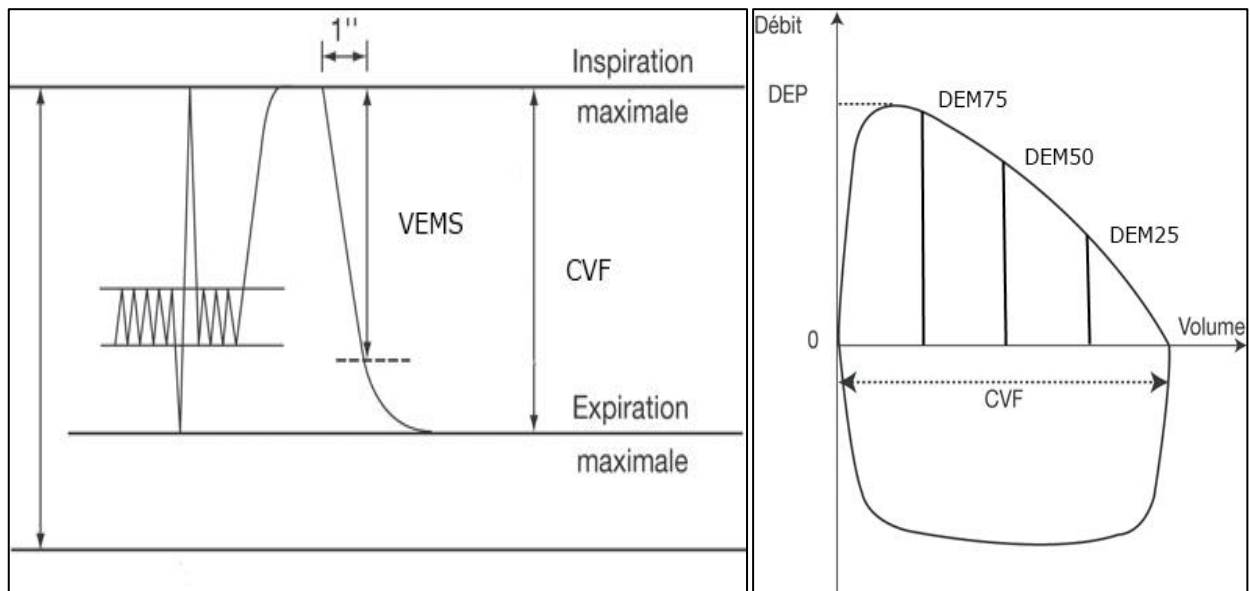


Figure 4 : manœuvre CVF : courbe volume/temps (à gauche) et courbe débit-volume normale avec pente convexe vers le haut (à droite)

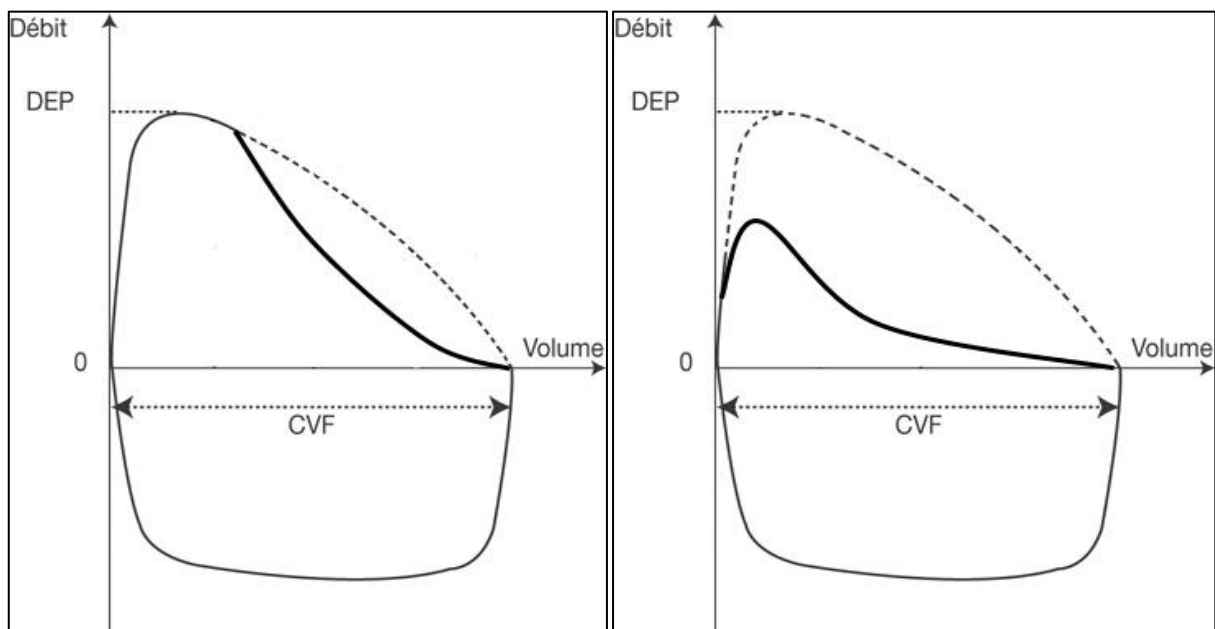


Figure 5 : Aspect courbe débit-volume dans le syndrome obstructif. A gauche courbe débit volume chez un obstructif léger (ligne pleine), seuls les DEM 25 et 50 sont abaissés : « aspect concave vers le haut ». À droite courbe débit-volume chez un obstructif plus sévère : l'ensemble des débits sont diminués de manière plus importante.

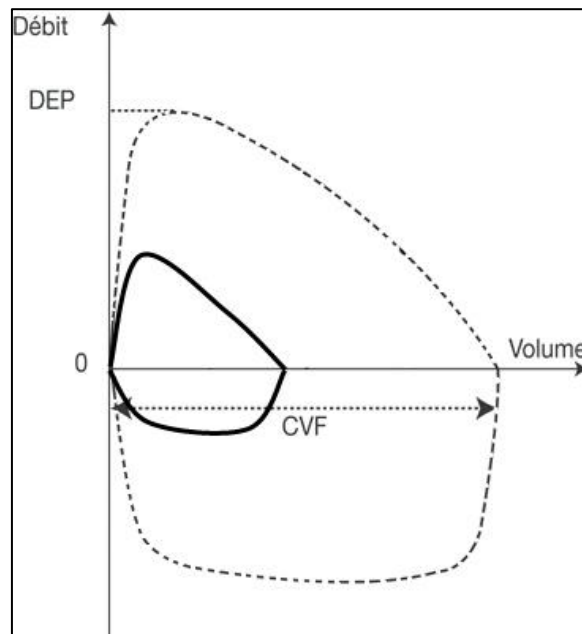


Figure 6 : Aspect courbe débit-volume dans un syndrome restrictif sévère (ligne pleine) : l'ensemble des débits (y compris DEP) et la CVF sont diminués, la courbe conserve un aspect presque identique du fait d'une diminution proportionnelle de l'ensemble des paramètres

## 2.2.4 Interprétation des résultats (17, 21)

### 2.2.4.1 Validité des résultats

Pour chaque test (CVL, CVF et VEMS) il faut au minimum 3 manœuvres répondant aux critères de qualité de l'ATS/ERS avec un écart de moins de 150 ml entre les 2 meilleurs résultats (18). Pour la courbe débit-volume, les débits les plus forts sont enregistrés pendant le premier quart de l'expiration, DEP et VEMS sont donc des bons marqueurs de la vigueur de l'expiration (17). Les valeurs prises en compte pour le compte rendu sont les plus élevées ou pour la courbe débit-volume la meilleure somme du VEMS et de la CVF.

### 2.2.4.2 Signification des résultats de la CVL, CVF, VEMS et courbe débit-volume

Une chute de la CVL est significative à -20%, elle se voit en cas d'amputation de volume pulmonaire (ex : atélectasie, lobectomie...), en cas de diminution de la compliance pulmonaire (pneumopathie interstitielle, fibrose...) ou peut avoir une origine extrapulmonaire (ex : déformation thoracique, pleurésie, maladie neuromusculaire...). Mais la définition du syndrome restrictif prend en compte la CPT et non la CV.

La CVF est superposable à la CVL chez le sujet sain. Elle peut être inférieure à la CVL en cas d'obstruction (collapsus bronchiolaire lors de l'expiration forcée).

Le rapport VEMS/CVF permet de diagnostiquer le trouble ventilatoire obstructif de la BPCO lorsqu'il est inférieur à 70% de la théorique (23) ou inférieur au 5<sup>e</sup> percentile de la théorique (13). La valeur du VEMS en détermine le stade de sévérité (classification GOLD)(23).

La courbe débit-volume dans son aspect et la valeur de ses composantes (DEP, DEM 75, 25 et 50) participe dans une moindre mesure au diagnostic d'obstruction notamment périphérique (figure 5 et 6).

## 2.3 Mesures des volumes pulmonaires statiques

### 2.3.1 Dilution d'un gaz inerte (17, 21, 24)

Le patient est connecté en fin expiration spontanée (donc à la CRF) à un spiromètre dont le circuit fermé contient un mélange gazeux avec une fraction d'hélium (gaz non diffusible via la membrane alvéolo-capillaire). On demande par la suite au malade de respirer calmement jusqu'à ce que la concentration d'hélium s'équilibre entre le poumon et le spiromètre. On peut alors calculer le volume pulmonaire initial (soit la CRF) à partir de la variation de concentration de l'hélium et le volume initial du spiromètre.

### 2.3.2 Rinçage à l'azote (21, 24)

Dans cette technique, le patient respire de l'oxygène pur ce qui a pour conséquence de chasser l'azote des alvéoles. La concentration de l'azote dans l'air expiré est mesuré à chaque cycle respiratoire jusqu'à son rinçage complet permettant le calcul de la CRF. Cette méthode est de réalisation difficile et pose de nombreux problèmes techniques. Elle est donc peu employée.

### 2.3.3 La pléthysmographie corporelle

La pléthysmographie est considérée comme la méthode de référence (25) et a peu à peu remplacé les deux techniques précédentes. Elle permet en outre de mesurer les résistances aériennes.

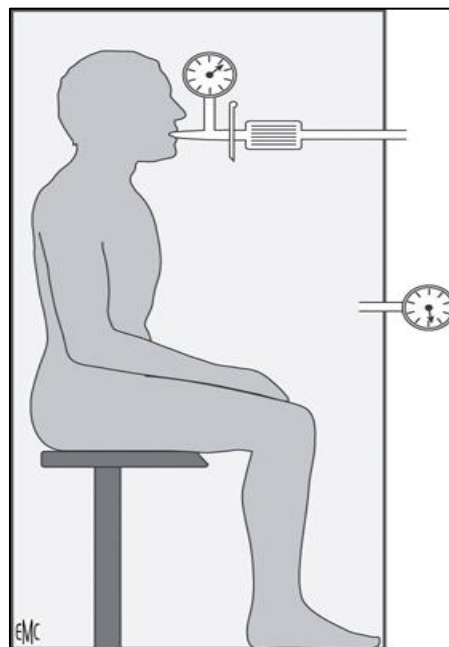
Le pléthysmographe se présente sous la forme d'une cabine étanche dans laquelle le patient est assis (figure 7). Les variables mesurées sont la pression cabine, le débit ventilatoire à la bouche et la pression buccale.

#### 2.3.3.1 Mesure de la CRF (17, 19, 21)

Pour réaliser la mesure, on demande au patient de réaliser des mouvements respiratoires rapides et de faible intensité (halètement). En fin d'expiration

(donc à la CRF) un obturateur va fermer le circuit, la pression mesurée à la bouche et la pression alvéolaire s'égalisent alors que le patient « halète » toujours. Les variations de volumes pulmonaires modifient la pression dans la cabine et sont donc mesurées indirectement.

Le principe de la mesure de la CRF est basée sur la loi de Boyle et Mariotte qui veut qu'à température constante et dans une enceinte fermée le volume d'un gaz varie de manière inversement proportionnelle à la pression qui lui est appliqué. Le produit de la pression et du volume (PV) est donc constant ( $P_1V_1=P_2V_2$ ). En appliquant cette loi à la dynamique ventilatoire on obtient l'équation suivante :  $VP = PA \times (\Delta VP / \Delta PA)$  où VP est le volume pulmonaire donc ici la CRF, PA la pression alvéolaire considéré comme égale à la pression atmosphérique,  $\Delta VP$  la variation de volume pulmonaire qui est égale aux variations de volume de la cabine et  $\Delta PA$  la variation de pression alvéolaire donc la variation de pression buccale après obturation. En rapportant les variations de volume de la cabine en abscisse aux variations de la pression buccale en ordonnées on obtient un tracé dont la pente correspond à la CRF.



*Figure 7 : pléthysmographe corporel, le patient est relié par la bouche à un système de mesure des pressions et débits, un manomètre en bas à droite mesure la pression dans la cabine*

### 2.3.3.2 Mesure des résistances des voies aériennes

Les résistances des voies aériennes (Raw) sont un marqueur d'obstruction bronchique qui n'a donc que peu d'intérêt dans la surveillance des maladies neuromusculaires. C'est pour cette raison que la méthode n'est pas rapportée dans ce travail.

### 2.3.4 Interprétation des volumes pulmonaires statiques

L'évaluation de la CRF permet en premier lieu de calculer la CPT dont la diminution de 20% (ou une valeur inférieure au 5<sup>e</sup> percentile de la théorique (13)) définit le syndrome restrictif présent notamment dans les maladies neuromusculaires au stade sévère. L'augmentation de la CPT de 20% définit la distension pulmonaire observée dans l'emphysème, à un stade plus précoce seul le VR est augmenté. VR et CRF peuvent être diminués de manière isolée dans l'obésité.

## 3. LE TRANSFERT DU MONOXYDE DE CARBONE (TLCO)

### 3.1 Principes généraux

Ce test a pour objectif l'évaluation des échanges gazeux pulmonaire, c'est-à-dire l'intégrité de la membrane alvéolo-capillaire et le maintien de la surface d'échange gazeux. D'autres facteurs entrent en jeu comme le taux d'hémoglobine qu'il faudra prendre en compte.

### 3.2 Principes de la mesure (19, 21, 26)

Nous allons décrire ici la méthode en apnée qui est la plus utilisée. En simplifiant à l'extrême, le patient, qui respire via un pneumotachographe va :

- Faire une expiration maximale jusqu'au VR
- Puis une inspiration maximale rapide jusqu'à la CPT au cours de laquelle il inhale un mélange gazeux contenant de l'hélium et du monoxyde de carbone (CO)
- Maintenir une apnée de 10 secondes
- Puis une expiration rapide, le gaz expiré au cours du deuxième tiers de l'expiration est analysé (le premier tiers correspondant à l'espace mort).

L'hélium qui est un gaz non diffusible permet de calculer le volume pulmonaire de distribution (VA pour volume alvéolaire). Le TLCO est obtenu en analysant la variation de concentration du CO entre l'inspiration et l'expiration.

### 3.3 Interprétations des résultats

Deux données sont importantes : le TLCO (ou DLCO) qui est une donnée quantitative puisqu'elle rend compte de la diffusion globale (à savoir la qualité de la membrane alvéole-capillaire et la surface d'échange) et le TLCO/VA qui lui apporte un renseignement qualitatif c'est-à-dire la perméabilité de la membrane alvéolo-capillaire.

Le TLCO et TLCO/VA sont considérés comme diminués quand ils sont inférieurs au 5<sup>e</sup> percentile de la théorique (13) ou, plus simplement, inférieurs à 80% de la théorique. La figure 8 résume la stratégie d'interprétation des résultats du TLCO (27). En pratique cet examen n'a que peu d'intérêt dans la prise en charge des maladies neuromusculaires, on observe alors un rapport TLCO/VA augmenté (28).

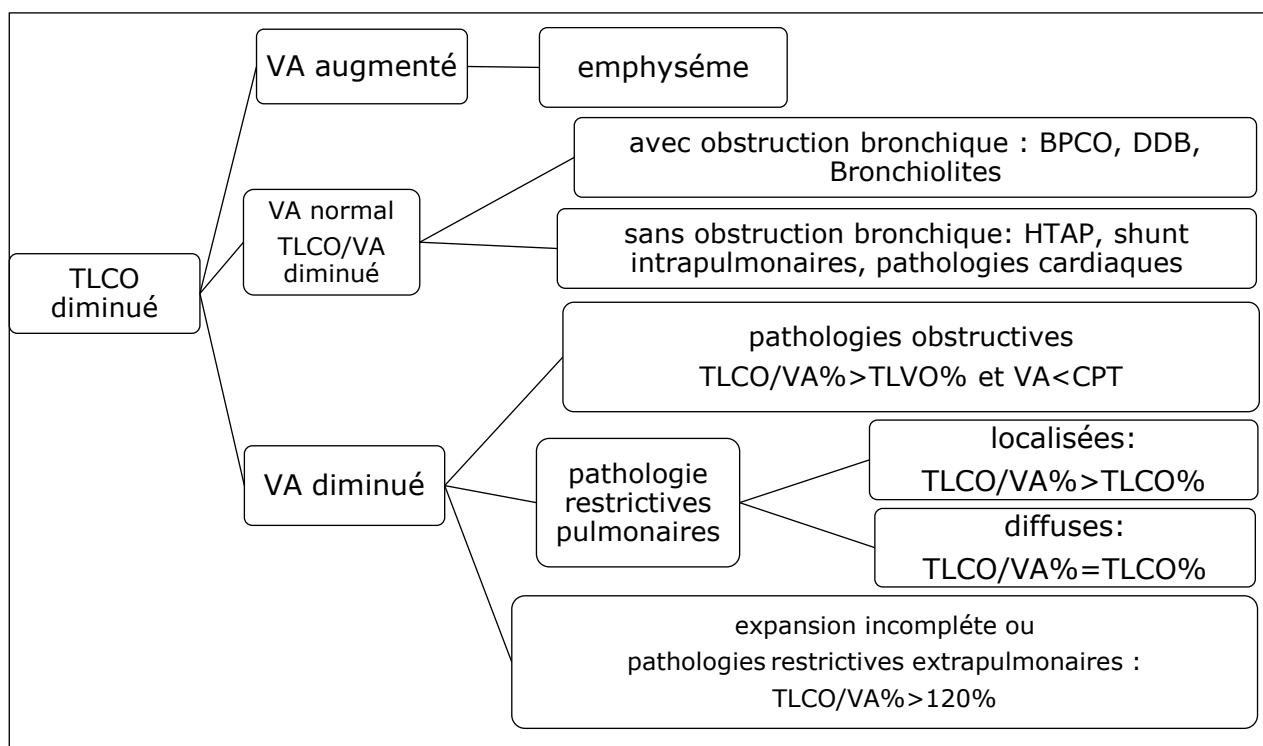


Figure 8 : logigramme d'interprétation du TLCO selon Guillot S. et Al.(27)



## 4. EXPLORATION DE LA FORCE DES MUSCLES RESPIRATOIRES

### 4.1 Rappels physiologiques et anatomiques (21, 29)

#### 4.1.1 Généralités

La ventilation est une activité automatique et autorégulée résultant de la contraction cyclique permanente du diaphragme et des autres muscles respiratoires. La commande des muscles respiratoires est double avec une part volontaire permettant la réalisation de manœuvres ventilatoires ou non (parole, apnée volontaire, EFR...) et une part automatique indispensable à la vie. Celle-ci est sous le contrôle du tronc cérébral qui en régule l'activité en fonction de signaux chimiques afférents (O<sub>2</sub> et CO<sub>2</sub>) afin de maintenir l'homéostasie corporelle. Les muscles doivent avoir la force et l'endurance nécessaires pour mobiliser la cage thoracique, ce qui suppose l'intégrité du système nerveux central et périphérique, de la jonction neuromusculaire et du muscle lui-même.

#### 4.1.2 Le diaphragme

Le diaphragme est une « voûte » musculo-tendineuse séparant le thorax de l'abdomen (figure 9). Il s'insère sur les faces postérieures des 6 dernières côtes et de l'appendice xiphoïde et sur la face antérieure des vertèbres lombaires (piliers du diaphragme). La partie centrale de la voûte se compose d'une zone tendineuse percée de hiatus qui laissent passer les structures vasculaires et l'œsophage.

Le diaphragme est innervé par les nerfs phréniques qui proviennent principalement de la 4<sup>e</sup> racine cervicale et dans une moindre mesure de la 3<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup>. Sa vascularisation, issue des artères phréniques, intercostales et mammaires internes, est riche afin d'assurer un apport en oxygène suffisant.

Il est le principal muscle inspiratoire (il assure 60 à 70% de l'effort), sa contraction entraîne une descente « du dôme diaphragmatique » similaire à un mouvement de piston entraînant une pression négative dans le thorax et une pression positive dans l'abdomen (figure 10). Par ailleurs l'action des fibres musculaires diaphragmatiques sur leurs insertions costales permet l'augmentation du diamètre transversale du thorax.

La ventilation est avant tout un travail d'endurance. Le diaphragme est donc principalement composé de fibres résistantes à la fatigue : 40% de fibres Ia (type lent et oxydatif) très résistantes, 30 % de fibres IIa (type rapide et

oxydatif-glycolytique) assez résistantes et 30% de fibres IIb (type rapide glycolytique) fatigables. Le diaphragme comme tous les muscles peut supporter de manière prolongée une charge équivalente à 30% de sa force maximale.

La force développée par le diaphragme dépend de la longueur et de l'orientation de ses fibres et donc du volume pulmonaire (cf. diagramme de Rochester figure 16). La longueur optimale est obtenue lorsque la cage thoracique est à la CRF. Ainsi, dans les pathologies où la CRF est augmentée comme dans l'emphysème, la force du diaphragme est diminuée (diminution de la longueur des fibres).

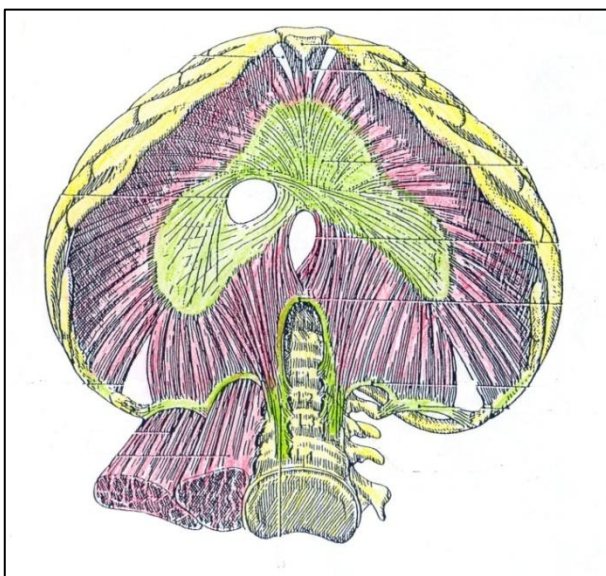


Figure 9 : anatomie du diaphragme

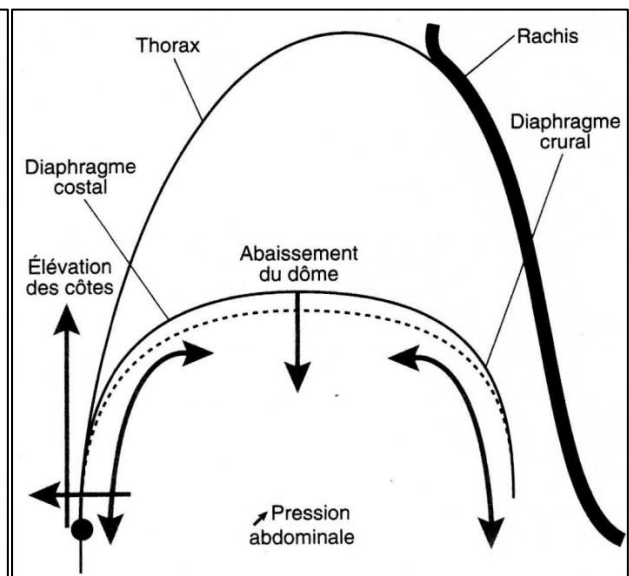


Figure 10 : fonctionnement diaphragme

### 4.1.3 Les autres muscles inspiratoires

Il s'agit des muscles intercostaux externes, des scalènes et des sternocléidomastoïdiens. Ils sont souvent appelés à tort « muscles accessoires » pourtant ils participent activement à la ventilation même en condition calme où leur coordination avec le diaphragme est essentielle. Les scalènes par exemple empêchent l'affaissement de la partie supérieure de la cage thoracique en inspiration. La participation de ces muscles augmente en cas d'agression pulmonaire pour pallier à la fatigue du diaphragme.

Par ailleurs, les muscles dilatateurs des voies aériennes supérieurs (VAS), même si ils ne sont pas à proprement parler des muscles respiratoires, empêchent les VAS de se collaber lors de l'inspiration et sont donc indispensables à la dynamique ventilatoire.

#### 4.1.4 Les muscles expiratoires

L'expiration est, en respiration calme, un phénomène passif rendu possible par l'élasticité de la cage thoracique après le relâchement du diaphragme. Les muscles expiratoires sont principalement des muscles de la paroi abdominale (abdominaux, transverses, obliques et grands droits) et, à l'étage thoracique, les muscles intercostaux internes et le muscle triangulaire du sternum. Ils participent à l'expiration lors de manœuvres volontaires ou en cas d'agression pulmonaire.

### 4.2 Généralités sur l'exploration des muscles respiratoires

Les indications des explorations des muscles respiratoires sont variées : l'enquête diagnostic d'une dyspnée ou d'une restriction inexplicée, l'exploration d'anomalies gazométriques, le bilan et la surveillance de nombreuses pathologies neuromusculaires ... (21, 30)

Schématiquement on évalue, au plan respiratoire, le muscle sur 2 plans : la force et l'endurance (qui fait l'objet d'explorations spécifiques qui ne seront pas abordées dans ce chapitre).

L'examen clinique peut apporter quelques informations d'ordre qualitatif mais manque de sensibilité. On peut en effet rechercher un balancement thoraco-abdominal ou un recrutement des muscles respiratoires accessoires qui, en dehors de situation aiguë, sont des signes tardifs de faiblesse diaphragmatique (31).

La recherche de troubles du sommeil (fragmentation du sommeil, apnées nocturnes, réveil brusque avec sensation d'étouffement, somnolence diurne, céphalées matinales...) doit être systématique. En effet le sommeil paradoxal entraîne un dérecrutement des muscles respiratoires extra-diaphragmatique et peut ainsi mettre en évidence une faiblesse musculaire compensée le jour. L'exploration du sommeil est donc un élément important dans l'évaluation des répercussions d'une atteinte musculaire respiratoire (21).

Enfin on peut également évoquer la radiographie thoracique standard qui peut mettre en évidence une ascension de coupole diaphragmatique mais qui reste aspécifique et peu sensible dans ce contexte (31).

## 4.3 Explorations non spécifiques des muscles respiratoires

### 4.3.1 La gazométrie artérielle

L'atteinte des muscles respiratoires est responsable au plan gazométrique d'une hypoventilation alvéolaire. L'hypoxémie reste rare en dehors de complications intercurrentes (pneumopathie, atélectasie, inhalation...). Son existence à un stade précoce doit faire évoquer une pathologie pulmonaire associée avec un trouble du rapport ventilation/perfusion comme par exemple une BPCO (30). L'hypercapnie est un signe tardif de faiblesse musculaire respiratoire. Elle implique une chute d'environ 60% de la force musculaire comme l'ont montrées des études sur les myopathies (figure 11)(32). Les anomalies gazométriques sont donc un indice d'atteinte musculaire sévère, ils sont ni sensibles ni spécifiques en cas d'atteinte précoce (28). L'hypercapnie reste néanmoins un critère de gravité et d'instauration de VNI (33).

L'élévation isolée des bicarbonates pourrait être un marqueur plus précoce d'hypoventilation alvéolaire. Il a en effet été montré dans la dystrophie de Duchenne que l'excès de base est un indice d'hypoventilation nocturne avant même que la PaCO<sub>2</sub> diurne soit augmentée (34).

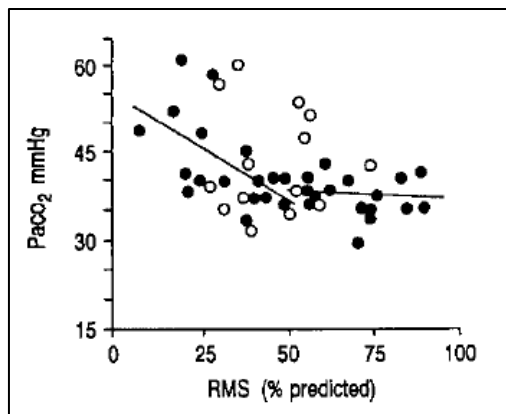


Figure 11 : relation entre PaCO<sub>2</sub> et force musculaire (RMS : respiratory muscle strength) en pourcentage de la théorique : la PaCO<sub>2</sub> augmente pour une diminution d'au moins 60% de la force musculaire (32)

### 4.3.2 La spirométrie

L'anomalie la plus fréquente dans l'atteinte musculaire est la chute de la capacité vitale (CVF ou CVL), elle est due à la diminution de force des muscles inspiratoires et expiratoires mais aussi à une atteinte de la compliance pulmonaire et thoracique (28). Sa spécificité est faible tout comme sa

sensibilité dans les atteintes précoces. Ainsi il faut une diminution de plus de 50% de la force musculaire pour avoir une chute significative de la capacité vitale (figure 12) (32). La CV reste néanmoins un moyen simple et reproductible de surveillance qui est corrélée à la survie dans certaines maladies neuromusculaires comme la SLA (35) et la maladie de Duchenne (36). Elle constitue également un critère de mise sous VNI (33).

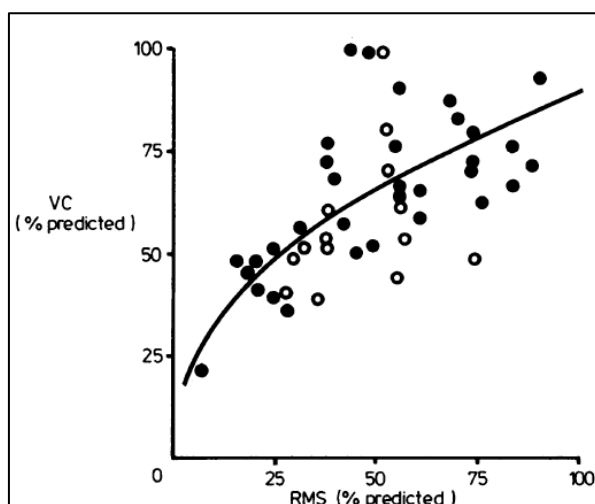


Figure 12 : relation capacité vitale (en pourcentage de la théorique) et force musculaire (RMS) (32)

Une chute de 20% de la CV lors du passage de la position assise à allongée est également un signe de faiblesse du diaphragme (28), cette diminution chez un sujet normal est inférieure à 10%. Mais la sensibilité de ce test reste médiocre car il faut une réduction de 75% de la force du diaphragme pour que la variation de CV soit significative (30). Néanmoins ce test permet d'isoler l'évaluation du diaphragme des autres muscles inspiratoires (28, 37).

La courbe débit-volume est anormale en cas d'atteinte musculaire sévère (figure 13), on retrouve une diminution de la CVF, des débits expiratoires dépendants de l'effort (DEP, DEM75), des débits inspiratoires et expiratoires à l'approche du VR. On note également un aspect en plateau de la courbe inspiratoire et un VIMS inférieur au VEMS (38). La sensibilité et la spécificité de ces anomalies n'a jamais été évaluée (28). En cas de faiblesse des muscles des VAS (comme dans la SLA) ou de syndrome extrapyramidal on peut retrouver des oscillations de la courbe débit-volume (figure 14) (28, 39).

Classiquement la CPT est moins altérée que la CV avec parfois une augmentation du VR. Sa mesure est néanmoins nécessaire, notamment en cas

d'obstruction, car la distension entraîne une diminution physiologique de la force musculaire qui se normalise si on effectue une correction par la CPT (30).

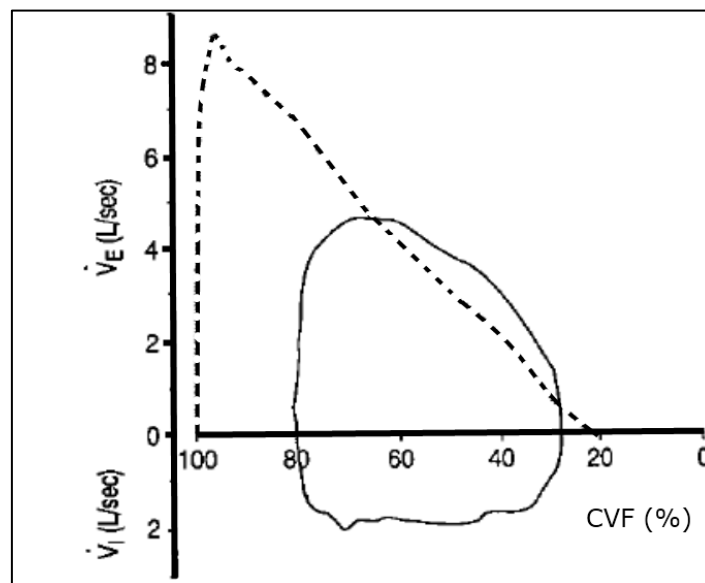


Figure 13 : courbe débit-volume lors d'une atteinte musculaire respiratoire sévère (trait plein)

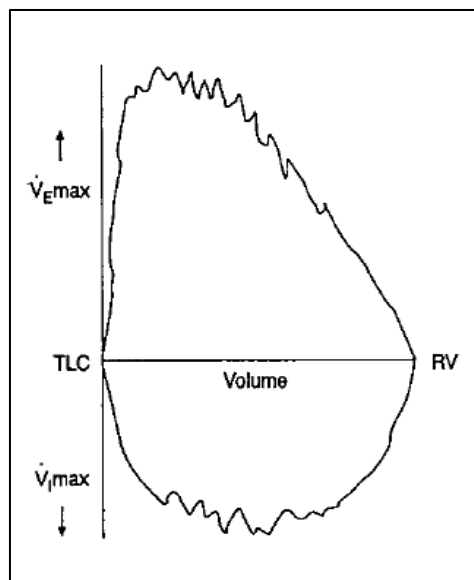


Figure 14 : courbe débit volume « oscillante »

## 4.4 Explorations spécifiques et non invasives des muscles respiratoires

Dans ce chapitre seront développées les techniques d'exploration globale des muscles inspiratoires : pression inspiratoire maximale (PI<sub>max</sub>) et pression inspiratoire lors du reniflement (SNIP ou sniff-test); et des muscles expiratoires : débit expiratoire de pointe à la toux (DEP toux) et de la pression expiratoire maximale (PE<sub>max</sub>). Ceux-ci dépendent de manœuvres volontaires maximales et ne donne qu'une estimation globale des forces inspiratoires et expiratoires, chaque individu recrutant de manière différente chaque groupe musculaire (28, 40). Ces tests non invasifs sont des examens simples de première intention dans l'exploration des muscles respiratoires (30).

### 4.4.1 Explorations globales des muscles inspiratoires

#### 4.4.1.1 Pression inspiratoire maximale (PI<sub>max</sub>)

##### 4.4.1.1.1 Méthode

Le principe de la PI<sub>max</sub>, décrit par Black et Hyatt en 1961 (41), consiste à mesurer à la bouche la pression statique produite par un effort inspiratoire maximal contre des voies aériennes fermées (équivalent de la manœuvre de Müller, voir figure 15-A). Le patient, muni d'un pince-nez, est relié à un manomètre qui peut être portable (42) via un tube cylindrique de caoutchouc ou une pièce buccale avec moule labial (28). Les pièces buccales donnent en général des résultats inférieurs mais les différences sont minimales en pratique clinique (43, 44) et elles sont plus faciles d'utilisation en cas de pathologie neuromusculaire. Le système doit être muni d'un dispositif de fuite (d'au moins 2 mm) afin d'éviter la fermeture de glotte et la participation des muscles buccaux (28).

L'effort doit au minimum être maintenu 1.5 secondes afin de mesurer la pression soutenue pendant 1 seconde considérée par l'ATS et l'ERS comme plus reproductible que la pression au pic (28) (figure 15-B). Mais une étude récente montre que ces 2 mesures ont une sensibilité et une spécificité équivalentes, la pression au pic donnant des valeurs plus élevées (45).

Enfin, la pression mesurée lors de la manœuvre prend en compte la pression musculaire inspiratoire mais également la pression de recul élastique développée par le poumon et la paroi thoracique (28). Cette pression est nulle à la CRF mais devient significative au VR (jusqu'à 30% de PI<sub>max</sub>). Néanmoins la mesure de la PI<sub>max</sub> s'effectue le plus souvent au VR car il est plus facile au patient de fournir un effort maximal à partir d'un volume pulmonaire bas (28).

La mesure à la CRF est considérée comme plus précise (46), mais des études récentes remettent en cause cette donnée (45).

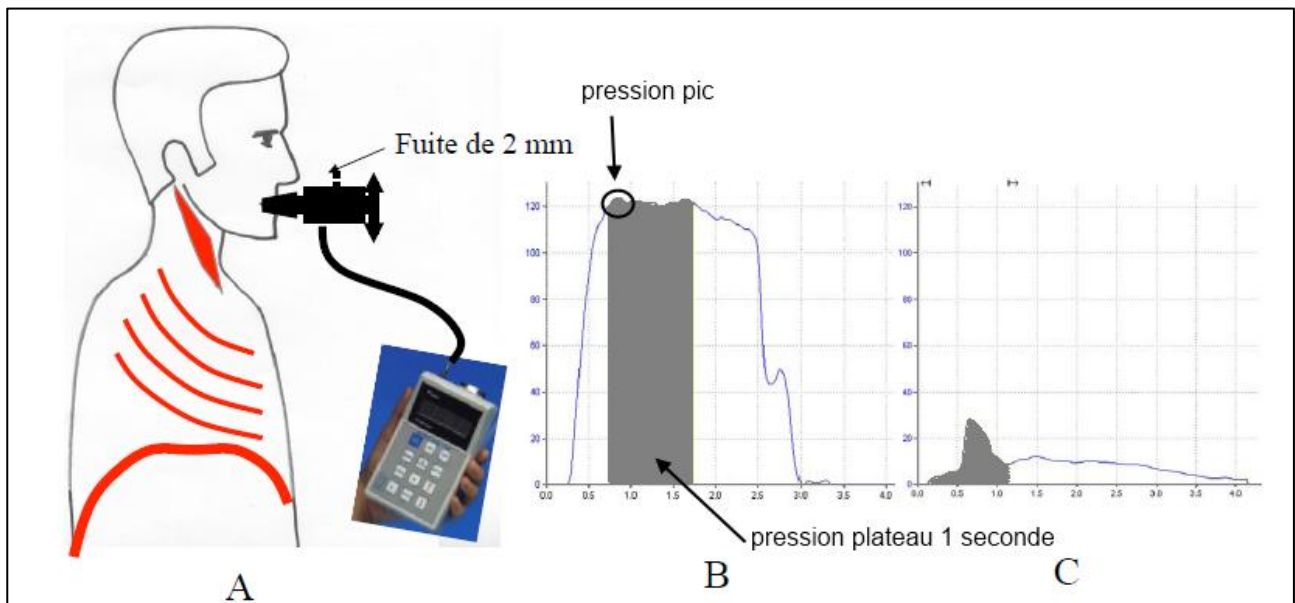


Figure 15 : A : réalisation PImax, B : courbe PImax normale, au début de l'effort on remarque le pic de pression; la pression moyenne maintenue pendant 1 seconde correspond à l'air sous la courbe pendant la première seconde (en gris), C : courbe lors d'une atteinte importante de la force respiratoire. D'après Perez T. (30)

#### 4.4.1.1.2 Interprétation et valeurs normales

L'ATS et l'ERS recommandent de garder, lorsque l'opérateur considère que la coopération est bonne, la meilleure des 3 valeurs consécutives variant de moins de 20%. L'apprentissage de la technique est fondamentale pour assurer une bonne reproductibilité (47). De plus, il faut savoir que la reproductibilité des résultats ne signifie pas que l'effort est maximal (48).

Comme pour la CV, l'existence d'une distension (BPCO) peut diminuer la PImax (par raccourcissement des fibres musculaires) sans qu'il existe de véritable perte de force musculaire. Il est alors important d'interpréter la PImax en fonction du volume pulmonaire comme avec le diagramme proposé par Rochester (figure 16)(46).



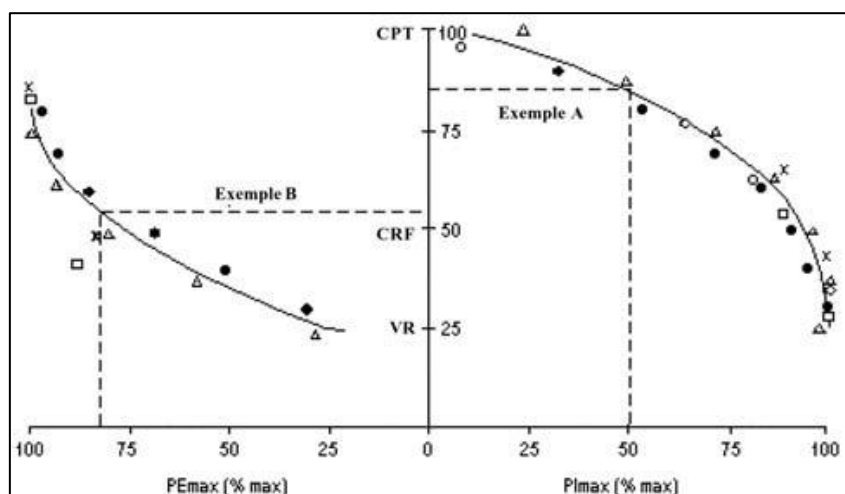


Figure 16 : principe de correction de la PImax et PEmax selon le volume d'après Rochester (46)

Les valeurs normales conseillées par l'ATS et l'ERS sont celles de Wilson et al (49) pour les mesures au VR (tableau 1). On peut aussi citer celles d'Uldry et al pour les mesures à la CRF (50). Il existe également des valeurs normales chez l'enfant (49, 51) et le sujet âgé (52, 53). Dans ces séries l'écart-type est souvent important (tableau 1) témoignant d'une grande variabilité interindividuelle. Néanmoins une PImax supérieure à 80 cmH<sub>2</sub>O chez l'homme et 70 cmH<sub>2</sub>O chez la femme exclut une atteinte musculaire respiratoire (54). Une atteinte de la PImax sans atteinte de la PEmax est en faveur d'une dysfonction diaphragmatique isolée.

	<b>PImax théorique (cmH<sub>2</sub>O)</b>	<b>Ecart type (cmH<sub>2</sub>O)</b>
<b>Hommes</b>	142 - (1.03 x âge) moyenne : 106	31
<b>Femmes</b>	- 43 + (0.71 x taille) moyenne : 72.9	22

Tableau 1 : valeurs théoriques PImax chez l'adulte selon Wilson et al.(49)

#### 4.4.1.1.3 Avantages et limites

La mesure de la PImax est une manœuvre simple, non invasive et mieux corrélée que la CV à la force musculaire (54). Les appareils de mesure sont

souvent portables permettant une mesure au lit du malade. On dispose de valeurs normales chez l'adulte, l'enfant et le sujet âgé.

Cependant, la manœuvre n'est pas naturelle voir parfois désagréable. Elle est volontaire et dépend donc de la coopération du patient : une valeur basse ne correspond donc pas toujours à une atteinte musculaire. La fermeture de bouche doit être parfaite ce qui n'est pas toujours aisé en cas de maladie neuromusculaire.

#### 4.4.1.2 Pression inspiratoire nasale au reniflement maximal (SNIP ou sniff test)

##### 4.4.1.2.1 Méthode

Le reniflement maximal (sniff) est une inspiration brève et rapide effectuée par une ou deux narines. Sa description remonte à 1927, la manœuvre était alors utilisée en radiologie pour le diagnostic de paralysie diaphragmatique, car le sniff s'accompagne d'une descente du diaphragme chez les sujets sains (55) visible sous scopie.

La pression mesurée lors du sniff au niveau des narines ou de la bouche est un bon reflet de la pression mesurée au niveau de l'œsophage (56, 57). Cette donnée peut être prise en défaut si il existe une gêne à l'écoulement de l'air depuis l'alvéole (pathologies obstructives par exemple) (58, 59).

La technique consiste à introduire un cathéter dans une narine en l'obstruant complètement. Différents types d'interface permettent de relier la narine au capteur de pression (figure 17). Le patient effectue, à la CRF, un reniflement le plus rapide et le plus fort possible par la narine controlatérale qui est laissée libre. La pression mesurée correspond à la pression dans le naso-pharynx reflet de la pression alvéolaire elle-même donnant une approximation de la pression œsophagienne (28).

L'ATS conseille la réalisation d'au moins 10 manœuvres (28) entrecoupée de périodes de repos. En effet Uldry C. et al. (50) ont montré que la valeur du SNIP augmente de manière croissante jusqu'à la 7<sup>e</sup> tentative puis se stabilise. Ce point souligne également l'importance de l'apprentissage pour cette manœuvre.

La mesure peut aussi être faite à la bouche et donne des valeurs similaires (57) mais la réalisation est plus difficile.

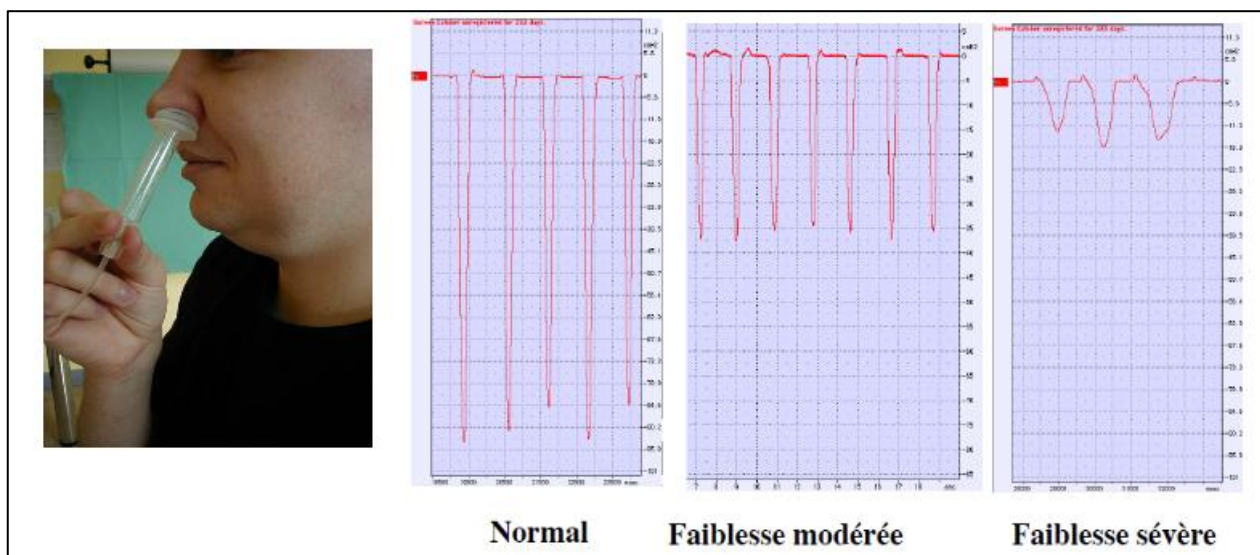


Figure 17 : dispositif de mesure (à gauche), différents tracés de SNIP (à droite) d'après Perez T. (30)

#### 4.4.1.2.2 Avantages

Le reniflement est une manœuvre naturelle donc plus simple à réaliser que la P<sub>I</sub>max. Cette manœuvre produit des valeurs de pressions transdiaphragmatiques souvent plus élevés et plus reproductibles que la mesure de P<sub>I</sub>max (54, 60). Ceci s'expliquerait par un meilleur recrutement des muscles respiratoires pendant le sniff (40). Mais les valeurs du SNIF et de la P<sub>I</sub>max ne sont pas superposables mais complémentaires (50, 56, 61), un test pouvant rattraper l'autre lorsqu'il est pris en défaut par une mauvaise réalisation. Ainsi, Steier et al. (62) ont récemment montré que l'association des 2 tests réduisait de 19.2% le nombre de faux positifs.

Des valeurs normales sont disponibles chez l'adulte (50) et l'enfant (63) avec un écart-type large mais plus faible que pour la P<sub>I</sub>max (voir tableau 2). Une valeur inférieure à - 70 cmH<sub>2</sub>O chez l'homme et - 60 cmH<sub>2</sub>O chez la femme rend l'atteinte musculaire peu probable (54).

	<b>SNIP théorique (cmH<sub>2</sub>O)</b>	<b>Ecart type (cmH<sub>2</sub>O)</b>
<b>Hommes</b>	-0.42 x âge + 126.8	23
<b>Femmes</b>	-0.22 x âge + 94.9	17

Tableau 2 : valeurs théoriques du SNIP selon Uldry C. et al. (50) ; âge en année

Les valeurs du SNIP ne diffèrent pas significativement que le sujet soit assis ou allongé (50) contrairement à P<sub>I</sub>max ce qui peut être utile en cas de pathologie neuromusculaire.

#### 4.4.1.2.3 Limites

Comme la P<sub>I</sub>max, le SNIP est une manœuvre volontaire dépendante de la coopération du patient avec donc un risque de valeurs basses liées à une mauvaise réalisation.

Le reniflement induit des variations de pression rapides, les appareils de mesure doivent donc avoir une réponse en fréquence plus rapide que pour P<sub>I</sub>max et P<sub>E</sub>max.

Comme nous l'avons vu précédemment les résultats peuvent être influencés en cas de pathologie pulmonaire sous-jacente notamment en cas de syndrome obstructif (59).

Enfin la manœuvre est difficile et non fiable en cas d'obstruction nasale ou de déviation de la cloison nasale (56, 61). L'occlusion buccale doit également être parfaite ce qui n'est pas toujours facile à obtenir en cas de pathologie neuromusculaire avec atteinte faciale.

### 4.4.2 Explorations globales des muscles expiratoires

En dehors des maladies neuromusculaires, l'utilisation des explorations expiratoires est moins développée. En effet dans ces pathologies l'atteinte des muscles expiratoires se manifeste par un encombrement bronchique liée à une toux inefficace et donc facilite la survenue d'infection respiratoire basse (64).

#### 4.4.2.1 Pression expiratoire maximale (P<sub>E</sub>max)

##### 4.4.2.1.1 Méthode

La mesure de la P<sub>E</sub>max repose sur le même matériel que la P<sub>I</sub>max, la manœuvre est simplement inversée. On va ainsi demander au patient d'expirer le plus fort possible contre une résistance, l'écoulement gazeux étant bloqué par le dispositif de mesure (équivalent de la manœuvre de Valsalva). La manœuvre s'effectue à la CPT (préférée à la CRF), l'expiration étant d'autant plus facile à obtenir que le volume pulmonaire est élevée (28). L'ATS et L'ERS recommande également l'utilisation de la pression de plateau maintenue 1 seconde plutôt que le pic de pression (figure 18). Là aussi, la participation de la cage thoracique à la mesure n'est pas négligeable puisqu'elle peut atteindre 40 cm H<sub>2</sub>O (28). Mais elle n'est pas prise en compte en pratique clinique.

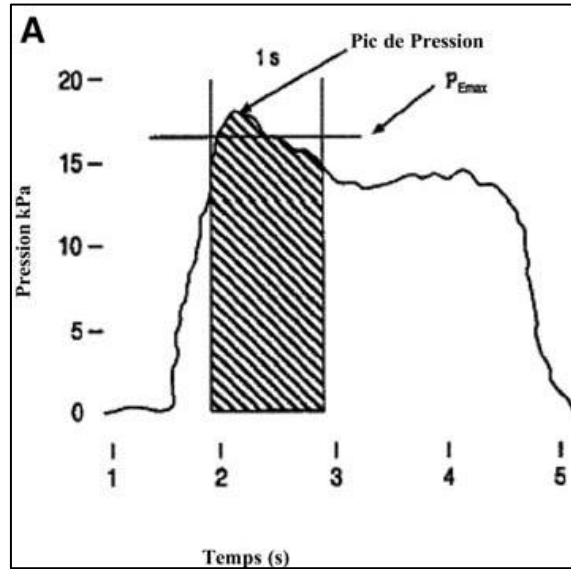


Figure 18 : courbe de  $P_{Emax}$ , la pression moyenne soutenue pendant la première seconde est mesurée à partir de l'air sous la courbe (en hachuré) (28)

#### 4.4.2.1.2 Interprétation

Comme pour la  $P_{Imax}$ , la valeur de  $P_{Emax}$  est dépendante du volume pulmonaire (65) et doit être corrigée en fonction de celui-ci grâce au diagramme de Rochester par exemple (figure 19) (46).

Les valeurs théoriques sont moins nombreuses que pour  $P_{Imax}$ , celles conseillées par l'ATS restent les théoriques de Wilson et al. (tableau 3)(49). L'écart type est important témoignant de la grande variabilité interindividuelle.

	<b><math>P_{Emax}</math> théorique (cmH<sub>2</sub>O)</b>	<b>Ecart type (cmH<sub>2</sub>O)</b>
<b>Hommes</b>	$180 - (0.91 \times \text{âge})$ moyenne : 148	34
<b>Femmes</b>	$3.5 + (0.55 \times \text{taille})$ moyenne : 93	17

Tableau 3 : valeurs théoriques  $P_{Imax}$  chez l'adulte selon Wilson et al.(49) ; âge en année et taille en centimètre

#### 4.4.2.1.3 Intérêts et limites

Ils sont les mêmes que pour P<sub>I</sub>max. La P<sub>E</sub>max est une mesure simple, spécifique et largement répandue (28). Mais la manœuvre n'est pas naturelle et peut être pénible pour certains patients. Elle nécessite également une bonne coopération du malade et une fermeture de bouche parfaite pour être interprétable.

Enfin différentes études ont montré une bonne corrélation entre P<sub>E</sub>max et une toux efficace que ce soit dans la SLA (66) ou dans la maladie de Duchenne (67, 68). Une valeur supérieure à 60 cmH<sub>2</sub>O est en faveur d'une toux efficace (67).

#### 4.4.2.2 Débits de pointe à la toux (DPT)

##### 4.4.2.2.1 Méthode

La toux s'effectue en 4 phases successives : une inspiration, une compression du gaz thoracique (glotte fermée), une expulsion du gaz (nécessitant l'ouverture de glotte et la contraction des muscles expiratoires) et enfin une relaxation. Ainsi la P<sub>E</sub>max n'offre, en théorie, qu'une évaluation partielle de la toux à savoir la contraction des muscles expiratoires.

La technique consiste à réaliser des efforts de toux maximaux successifs après une inspiration maximale. L'enregistrement s'effectue par un pneumotachographe et on mesure le meilleur « pic de toux » (figure 19). Ces pics de débit sont supérieurs aux débits expiratoires forcés simples en condition normale (30).

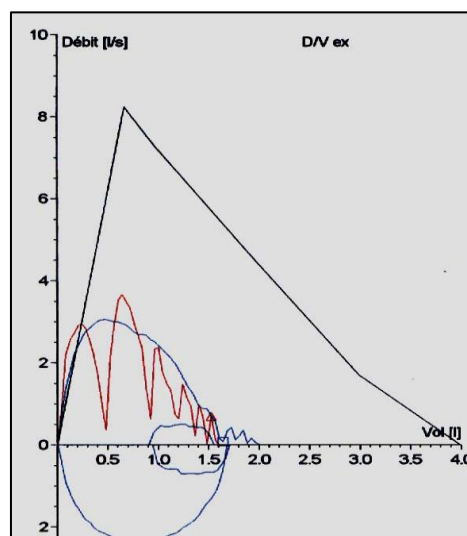


Figure 19 : tracé de DPT (en rouge)(69)

La toux peut également être évaluée par la mesure de la pression gastrique à la toux qui est actuellement la technique de référence (28, 66). La mesure nécessite la mise en place d'un cathéter à ballonnet dans l'estomac, son caractère invasif limite donc son utilisation en routine. Il s'agit surtout d'un examen de seconde intention devant une PEmax diminuée (70).

#### 4.4.2.2 Interprétations et intérêts

Les valeurs normales sont comprises entre 360 et 1000 l/mn. Un DPT supérieur à 160 l/mn est nécessaire pour avoir un drainage bronchique efficace et donc pour envisager un sevrage de l'intubation ou de la trachéotomie chez un patient atteint par une pathologie neuromusculaire (71). Une valeur inférieure à 270 ml est en faveur d'une toux inefficace et d'un risque accru d'infection pulmonaire (72).

Le DPT a l'avantage d'intégrer la fonction glottique à la mesure de la force des muscles expiratoires contrairement à la PEmax.

Il s'agit donc d'un moyen simple et non invasif de surveillance de l'efficacité de la toux, ainsi qu'un bon marqueur de l'efficacité des techniques de désencombrement (73).

### 4.5 Explorations spécialisées des muscles respiratoires

L'ensemble des techniques d'investigation développées précédemment constituent la première ligne de l'exploration des muscles respiratoires. Les explorations développées dans cette partie complètent le bilan initial. Ces examens sont invasifs et ne sont disponibles que dans certains centres spécialisés.

#### 4.5.1 Pression transdiaphragmatique

##### 4.5.1.1 Méthode (28)

La pression transdiaphragmatique (Pdi) se définit comme la différence de pression entre les cavités thoraciques et abdominales. Elle se mesure grâce à des sondes à ballonnet ou à capteur de pression positionnées dans l'œsophage et l'estomac (figure 21). Ces sondes sont introduites par voie nasale après anesthésie locale. La pression œsophagienne (Pes) correspond à la pression intra-thoracique et la pression gastrique (Pga) à la pression intra-abdominale ( $Pdi = Pga - Pes$ ). Seul le diaphragme permet d'obtenir une pression transdiaphragmatique non nulle, car c'est le seul muscle respiratoire capable de faire varier les pressions thoracique et abdominale en sens inverse.

Une fois le matériel installé, on enregistre la différence de pression en respiration calme ou lors de manœuvres de reniflement (sniff), d'inspiration maximale glotte fermée (manœuvre de Müller) ou de toux. Les valeurs obtenus sont supérieures ou égales à celles des mesures à la bouche ou au nez lors des mêmes manœuvres (74).

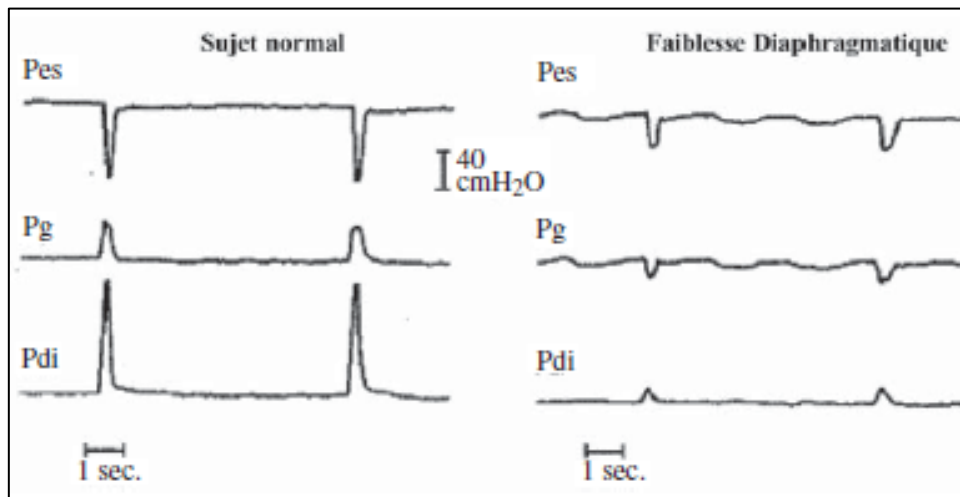


Figure 20 : tracés de pression œsophagienne (Pes), gastrique (Pg) et transdiaphragmatique (Pdi) lors d'une manœuvre de sniff chez un sujet normal à gauche et un sujet ayant une faiblesse diaphragmatique à droite (28).

#### 4.5.1.2 Avantages

Le principal avantage de cette technique, est de pouvoir mesurer spécifiquement la force du diaphragme et de l'isoler des autres muscles respiratoires. Elle permet également de s'affranchir des problèmes de réalisation des manœuvres non invasives : fermeture de bouche imparfaite, obstruction nasale, obstruction bronchique et distension pulmonaire...

#### 4.5.1.3 Limites

Cette technique est invasive (même si les sondes sont fines) et peut se révéler inconfortable pour le malade (nausées, douleurs...). D'autre part, elle nécessite une équipe bien formée car sa mise en œuvre peut être délicate notamment le positionnement des sondes. Enfin cette technique implique une bonne coopération du patient car elle est aussi basée sur des manœuvres volontaires. Certains patients ont des difficultés à contracter volontairement leur diaphragme expliquant la variabilité des valeurs chez les sujets sains et l'existence de faux positifs (28, 74).



#### 4.5.2 La stimulation phrénique (28)

Le nerf phrénique innervant spécifiquement le diaphragme, la stimulation phrénique permet donc une contraction isolée de ce muscle. Elle permet aussi de s'affranchir de la coopération du patient puisque la contraction est secondaire à des stimuli extérieurs. La mesure s'effectue classiquement chez un patient assis, le volume auquel la stimulation à lieu doit être proche de la CRF. L'exploration du diaphragme est possible au plan mécanique (mesure de la pression transdiaphragmatique) mais aussi au plan électromyographique autorisant ainsi la recherche de trouble de la conduction.

Il existe 4 méthodes de stimulations différentes :

- La stimulation électrique transcutanée consiste à appliquer un champ électrique en regard du nerf phrénique provoquant ainsi sa dépolarisation. La stimulation s'effectue par une électrode positionnée au niveau du bord postérieur du sternocléidomastoïdien de manière unilatérale puis bilatérale. L'avantage de cette technique est d'être reproductible et d'obtenir une analyse électrophysiologique précise de la conductance phrénique. Elle nécessite un opérateur expérimenté car l'individualisation du nerf phrénique est parfois compliquée. Enfin la pression importante de l'électrode sur le cou peut être désagréable pour le patient.
- La stimulation magnétique (figure 21) consiste à induire une dépolarisation du nerf phrénique par un champ magnétique grâce à une bobine positionnée en regard de la 7<sup>e</sup> vertèbre cervicale. La stimulation est bilatérale et les valeurs obtenues sont différentes de celle de la stimulation électrique. Cette technique à l'avantage d'être indolore. La localisation du nerf phrénique est également plus aisée qu'avec la stimulation électrique. En revanche elle est moins spécifique puisque elle induit l'activation d'autres racines cervicales. Elle est contre-indiquée chez les patients porteurs d'un pace maker.
- La stimulation à l'aiguille et la stimulation filaire qui sont traumatiques et non recommandées par L'ATS (28).

La stimulation phrénique est donc la technique de référence pour l'exploration du diaphragme puisqu'elle permet de s'affranchir de la coopération du patient et d'isoler le diaphragme de la contraction des autres muscles respiratoires.

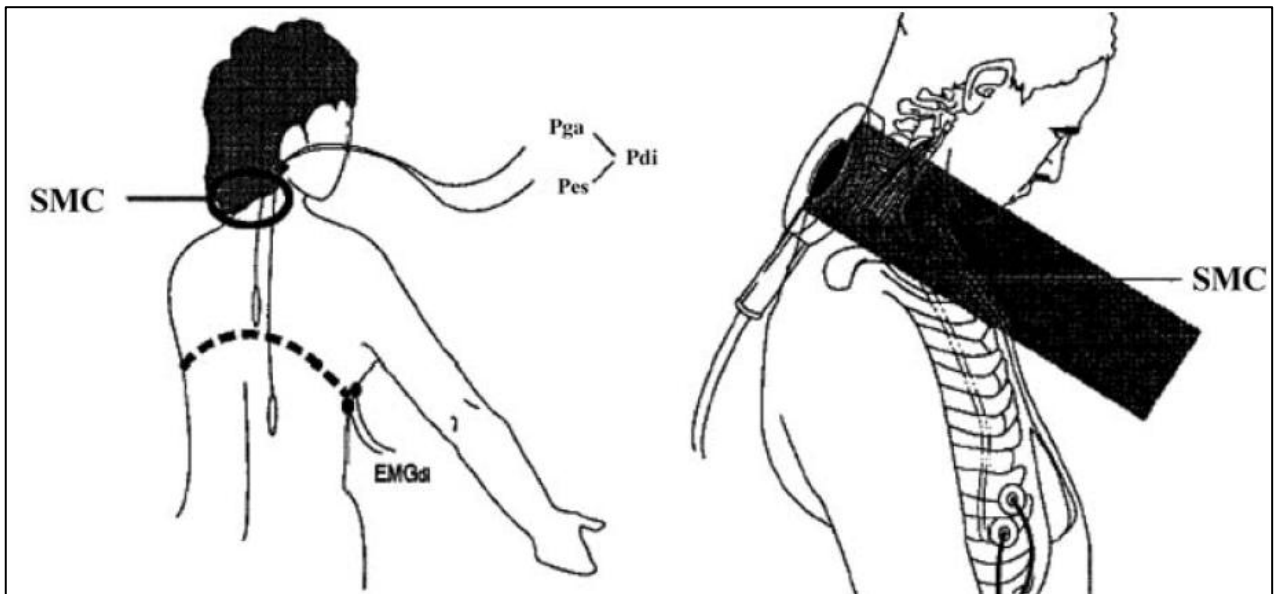


Figure 21 : Mécanisme de la stimulation magnétique cervicale : l'image à gauche montre le dispositif de mesure de pression avec la sonde œsophagienne (Pes) et la sonde gastrique (Pga) permettant de calculer la pression transdiaphragmatique (Pdi), elle montre également les électrodes de surface qui mesurent la réponse électromyographique du diaphragme (EMGdi). Les deux images montrent le positionnement de la bobine de stimulation magnétique cervicale (SMC) (28).

# DEUXIEME PARTIE : ATTEINTE RESPIRATOIRE AU COURS DE LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE

La sclérose latérale amyotrophique (SLA), décrite par J.M. Charcot à la fin du dix-neuvième siècle (75), est une pathologie neuromusculaire de l'adulte qui reste à ce jour incurable. Sa présentation clinique, essentiellement motrice, est liée à l'atteinte des motoneurones centraux et périphériques dont la physiopathologie n'est pas clairement élucidée. L'évolution progressive de la paralysie conduit au décès dans un délai médian d'environ 40 mois avec des extrêmes allant de 6 mois à 15 ans. L'atteinte des muscles respiratoires conditionne de manière importante le pronostic de cette pathologie et sa prise en charge tient donc une place essentielle.

Dans cette deuxième partie, nous décrirons la SLA globalement en insistant dans un second temps sur les manifestations respiratoires et leur prise en charge.

## 5. LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE EN DEHORS DE L'ATTEINTE RESPIRATOIRE

### 5.1 Epidémiologie

#### 5.1.1 Incidence et prévalence

La SLA est une maladie principalement sporadique, les formes familiales représentent seulement 5 % à 10 % des cas (76). On note une prédominance masculine avec un sex-ratio à 1.5 (77), l'écart homme/femme diminue néanmoins au-delà de 70 ans.

Dans les études sur les populations caucasiennes européennes et nord-américaines l'incidence de la SLA est comprise entre 1.5 et 2.5 cas par an pour 100000 habitants avec une prévalence moyenne de 4 cas pour 100000 habitants (78, 79). L'incidence de la maladie dans des populations non caucasiennes est plus faible (80) sauf dans certaines régions du globe où l'incidence est particulièrement forte comme sur l'île de Guam, la péninsule de Kii au Japon ou la partie occidentale de la Nouvelle-Guinée (forme particulière

de SLA associée à une démence et une maladie de Parkinson). Par ailleurs, l'incidence croît avec l'âge pour atteindre un pic entre 70 et 75 ans (environ 8.3 pour 100000 habitants) puis diminue par la suite (79). En Limousin, les données issues du centre SLA de Limoges ont permis d'évaluer l'incidence à 2.5 nouveaux cas par an pour 100000 habitants entre 1997 et 2007 (1).

### 5.1.2 Facteurs de risque

De nombreux facteurs de risque ont été évoqués mais aucun n'a été identifié de manière certaine exceptés l'existence d'antécédents familiaux de SLA et l'âge (81).

Un rôle protecteur du tabac avait initialement été suspecté (82), mais des données récentes tendent à prouver le contraire (83). Ainsi, Gallo et al ont montré que le risque de mourir d'une SLA était presque deux fois plus important chez les fumeurs que chez les non-fumeurs (84).

L'exposition aux métaux lourds (plomb, mercure, fer, aluminium, sélénium, manganèse...) a été largement étudiée mais les données restent contradictoires. Une étude récente suggère que le risque de développer une SLA est multiplié par 1,9 lors d'une exposition chronique au plomb avec un risque croissant avec la durée d'exposition et la dose (85) mais d'autres études sont nécessaires pour confirmer ce point. Il en est de même pour les expositions aux pesticides (suggérée par une augmentation de la fréquence de la SLA chez les travailleurs agricoles (86)) ou aux solvants dont le rôle n'a pas pu être confirmé. Parmi les autres facteurs de risques controversés on peut citer : les antécédents de traumatisme ou d'électrocution, l'activité physique intense (études sur les footballeurs italiens (87)) ou les activités militaires (88).

## 5.2 Physiopathologie

La physiopathologie exacte de l'atteinte neuronale reste à ce jour inconnue. Seulement 5 à 10% des cas de SLA ont une origine familiale, la majorité des anomalies génétiques impliquées se transmettent sur le mode autosomique dominant. On peut citer le gène SOD1 (Super-Oxyde Dismutase 1), dont les mutations représentent 20% des formes familiales (89). Le rôle de facteurs génétiques a été suggéré dans les formes sporadiques notamment des anomalies sur les gènes ATXN2 et SMN1 (90, 91). Certains gènes impliqués dans les formes familiales (SOD1, ANG, TDP-43, FUS...) ont aussi été mis en évidence dans des formes sporadiques (92-95). Ces données laissent supposer l'existence d'une susceptibilité génétique même dans les formes sporadiques.

Différentes hypothèses physiopathologiques ont été évoquées pour expliquer la destruction neuronale. Ces mécanismes ne s'opposent pas mais s'associent probablement à divers degrés faisant de la SLA une pathologie multifactorielle. Les principales hypothèses sont les suivantes :

- L'excito-toxicité est liée à l'accumulation de neurotransmetteur comme le glutamate (96) à des seuils toxiques pour les neurones moteurs. Cette hypothèse est renforcée par l'efficacité du Riluzole qui a une action anti-glutaminergique.
- Le stress oxydatif : le gène SOD1 code pour un métalloenzyme ayant à la fois des propriétés oxydantes et anti-oxydantes. Les mutations de ce gène induirait une augmentation de l'activité pro-oxydante et donc l'accumulation de radicaux libres toxiques (97).
- L'inflammation microgliale : les cellules microgliales sont des cellules du système nerveux central ayant une activité immunomodulatrice et qui participent à la neuro-inflammation constatée dans la SLA. Une fois activées, ces cellules produisent différents médiateurs pro-inflammatoires ainsi que des radicaux libres qui jouent possiblement un rôle dans la destruction neuronale (98).
- Les anomalies du métabolisme musculaire : Il a en effet été démontré que des souris mutées ayant un hypermétabolisme musculaire développent une maladie du motoneurone proche de la SLA (99).
- Les anomalies du cytosquelette : comme il a été démontré chez la souris (100) des modifications dans les neurofilaments pourrait perturber le transport axonal et ainsi participer à la dégénérescence des neurones moteur.
- Les anomalies mitochondriales : une dégénérescence mitochondriale importante est constatée chez les souris mutées SOD1 avant même l'atteinte neuronale (101) et pourrait donc jouer un rôle dans la destruction neuronale.

Ces hypothèses sont en grande partie tirées de travaux portant sur des modèles murins mutés SOD1. L'utilisation de tels modèles est actuellement contestée par certains auteurs, en effet les lésions anatomopathologiques chez l'homme différent entre les «SLA familiales SOD1» et les SLA sporadiques (102). Il semble donc difficile d'extrapoler ces modèles pour expliquer l'intégralité du mécanisme de la SLA sporadique.

## 5.3 Aspects cliniques de la SLA

### 5.3.1 Présentation cliniques typique

La présentation clinique de la SLA est basée sur l'association de deux syndromes :

- Le syndrome neurogène périphérique lié à l'atteinte des neurones moteurs périphériques (NMP) dans la corne antérieure de la moelle et du bulbe.
- Le syndrome pyramidal lié à l'atteinte des neurones moteurs centraux (NMC) des faisceaux pyramidaux et géniculés.

La recherche de signes négatifs est également importante.

Le retard diagnostic est souvent important, de l'ordre de 8 à 9 mois pour les formes bulbaires et de 12 mois pour les formes spinales.

#### 5.3.1.1 Le syndrome neurogène périphérique

A l'étage spinal, ce syndrome se manifeste par un déficit moteur associé à une amyotrophie. L'amyotrophie est classiquement précoce et peut précéder le déficit. A un stade avancé, l'atrophie généralisée de la main donne l'aspect classique de « main de singe ». Le déficit s'accompagne également de fasciculations dont la présence en dehors des territoires déficitaires est encore plus évocatrice. Des symptomatologies douloureuses à type de crampes sont aussi présentes.

A l'étage bulbaire, l'atteinte motrice est marquée par des troubles de la déglutition qui s'accompagnent d'une stase salivaire et de fausses routes à un stade plus avancé. Il s'y associe une dysphonie et une dysarthrie responsables d'une voix nasonnée qui devient peu à peu incompréhensible. On note classiquement une amyotrophie linguale associée à des fasciculations. Le voile du palais est flasque et aréactif.

#### 5.3.1.2 Le syndrome pyramidal

L'atteinte du NMC confère une singularité à l'amyotrophie puisque les réflexes ostéotendineux (ROTs) sont conservés voir vifs et polycinétiques. Il peut s'y associer une hypertonie spastique. Le signe de Babinski n'est présent que dans la moitié des cas et les réflexes cutanés abdominaux sont conservés.

L'atteinte du faisceau géniculé se manifeste par un syndrome pseudobulbaire qui associe : des rires et pleurs spasmodiques, des troubles de la phonation et de la déglutition, une exagération des réflexes nauséux et massétéris, des

bâillements fréquents, un clonus du menton et une dissociation automatico-volontaire du voile du palais.

### 5.3.1.3 Les signes négatifs

La recherche des signes négatifs est fondamentale, car leur présence permet le plus souvent d'exclure le diagnostic de SLA. Les symptômes suivants sont normalement absents en cas de SLA :

- Les troubles sensitifs objectifs (la SLA touche essentiellement les neurones moteurs)
- Une paralysie oculomotrice
- Les troubles vésico-sphinctériens
- Les troubles cognitifs marqués en dehors de formes particulières associant SLA et démence fronto-temporale

## 5.3.2 Formes cliniques évocatrices

### 5.3.2.1 Forme à début brachial

Elle se manifeste le plus souvent par un déficit moteur distal et unilatéral de la main responsable d'une maladresse gestuelle et d'une perte de force de la pince pouce-index. L'amyotrophie touche principalement les éminences thénar et hypothénar et le muscles interosseux. Les fasciculations sont précoces.

### 5.3.2.2 Forme débutant au membre inférieur

L'atteinte est aussi distale et unilatérale avec un steppage et une amyotrophie de la loge antéro-externe de la jambe touchée. Les réflexes achilléens et rotuliens sont conservés voir vifs. Crampes et fasciculations sont fréquentes. L'absence de trouble sensitif et l'extension progressive des lésions permettent d'évoquer le diagnostic de SLA.

### 5.3.2.3 Forme à début bulbaire

L'atteinte bulbaire est inaugurale dans environ 20% des cas réalisant un tableau de paralysie labio-glosso-pharyngo-laryngée d'évolution progressive. Les fasciculations linguales sont un signe évocateur, elles s'accompagnent d'une atrophie des bords externes de la langue.

### 5.3.3 Formes atypiques ou de diagnostic difficile

Certains tableaux initiaux de par leurs caractères atypiques sont sources de retard diagnostic et justifient le recours à des examens complémentaires supplémentaires afin d'éliminer les diagnostics différentiels.

On peut citer :

- La forme pseudo-polynévritique marquée par un déficit distal et bilatéral des membres inférieurs avec amyotrophie et abolition des réflexes achilléens. L'évolution est lente avec apparition secondaire des signes d'atteinte pyramidale.
- La forme spinale qui est caractérisée par un déficit et une amyotrophie des épaules. Là aussi l'apparition des signes pyramidaux dans un second temps permet d'évoquer le diagnostic de SLA.
- Des formes bulbaires partielles (salivation, dysphonie et/ou dysphagie) peuvent faire évoquer une myasthénie ou une pathologie ORL.
- La forme pyramidale se présente sous la forme d'un syndrome tétrapyramidal et pseudobulbaire, le syndrome neurogène périphérique apparaît dans un second temps parfois uniquement sur l'EMG.
- Les formes des sujets âgés sont souvent de diagnostic difficile et retardé, le déclin progressif lié à la SLA pouvant être d'origine multiple chez ces patients.
- Des formes associées à des troubles cognitifs maqués existent. Un lien a en effet été établie entre SLA et démence fronto-temporale (DFT) (103), une étude a ainsi évalué à 15% le nombre de patients SLA réunissant les critères diagnostics de DFT (104). Il s'agirait probablement de formes familiales.
- Les formes familiales ont généralement un début plus précoce (environ 10 ans plus tôt en moyenne), elles débutent souvent par un syndrome neurogène périphérique des membres inférieurs.
- Les formes à début respiratoire sont rares, entre 1 et 3% des cas.
- Les formes « SLA plus » qui se définissent par l'association d'une SLA classique avec des signes normalement absents de la SLA : signes extrapyramidaux, cérébelleux, une démence, une atteinte végétative, oculomotrice ou sensitive.



## 5.4 Le diagnostic positif

Le diagnostic de SLA repose, selon l'HAS (77), sur :

- L'existence de signes d'atteinte du NMC et du NMP qu'ils soient cliniques ou électromyographiques au niveau encéphalique et médullaire
- L'évolutivité des symptômes
- L'absence de signe évocateur d'une autre pathologie c'est-à-dire l'exclusion des diagnostics différentiels

Ainsi le diagnostic peut se révéler difficile au début de la maladie ou en cas de présentation atypique. Cette difficulté est majorée par l'absence d'anomalie paraclinique pathognomonique. Le clinicien devra donc s'efforcer d'étayer le diagnostic grâce à un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques.

### 5.4.1 Critères d'Airlie House (ou critères de El Escorial révisés)

Les critères diagnostiques de El Escorial ont été créés à la fin des années 1980 (105) puis révisés en 1998 (106) (tableau 4). La dernière version classe les patients en 5 stades en fonction des données cliniques et électromyographiques (cliniquement définie, cliniquement probable, cliniquement probable étayée par des examens complémentaires, cliniquement possible et suspectée). Cette classification a été créée pour faciliter le recrutement des patients dans les essais cliniques. Son utilisation est donc limitée en pratique clinique quotidienne.

<b>Critères d'Airlie House (1998) ou El Escorial révisés</b>	<b>Définition clinique</b>
<b>SLA cliniquement définie</b>	Signes d'atteinte du NMC et du NMP dans 3 régions spinales ou bulbaires et 2 régions spinales
<b>SLA cliniquement probable</b>	Signes d'atteinte du NMC et du NMP dans 2 régions avec signes d'atteinte du NMC rostral par rapport aux signes d'atteinte du NMP
<b>SLA cliniquement probable étayée par des examens complémentaires</b>	Signes d'atteinte du NMC et du NMP dans 1 région ou signes d'atteinte du NMC dans 1 région  Et  Signes d'atteinte du NMP par ENMG dans au moins 2 membres
<b>SLA cliniquement possible</b>	Signes d'atteinte du NMC et du NMP dans 1 région  Ou  Signes d'atteinte du NMC dans 2 régions  Ou  Signes d'atteinte du NMC rostral par rapport par rapport aux signes d'atteinte du NMP
<b>SLA suspectée</b>	Signes d'atteinte du NMP dans au moins 1 région  Ou  Signes d'atteinte du NMC dans au moins 1 région

Tableau 4 : critères d'Airlie House (77)

## 5.4.2 Examens paracliniques

### 5.4.2.1 L'électro-neuro-myogramme (ENMG)

L'ENMG est l'examen de référence dans toute suspicion de SLA, il doit être réalisé par un neurologue et selon le protocole standardisé de l'HAS (77). L'exploration doit se faire aux différents niveaux médullaires (cervical, dorsal et lombo-sacré) et bulbaires. Les anomalies constatées à l'ENMG ne sont pas spécifique de la SLA.

L'EMG peut mettre en évidence :

- des signes de dénervation active (fibrillation et ondes lentes positives) dans les territoires déficitaires mais aussi dans les territoires cliniquement sains
- des potentiels de fasciculation
- des potentiels moteurs instables dont la durée et l'amplitude augmentent témoignant de phénomènes de dénervation-réinnervation
- la diminution du nombre de potentiels d'unités motrices recrutées traduisant la perte neuronale
- des vitesses de conduction motrice maintenues au début de la maladie puis qui diminuent secondairement
- l'absence de bloc de conduction moteur
- l'absence de troubles de la conduction sensitive

### 5.4.2.2 Autres examens paracliniques

Le diagnostic de la SLA repose avant tout sur la clinique appuyée par l'ENMG. L'évaluation les potentiels évoqués moteurs par stimulation magnétique transcrânienne peut s'avérer utile pour mettre en évidence l'atteinte du NMC.

Les autres examens (biologiques ou radiologiques) doivent être orientés par la clinique en fonction des diagnostics différentiels à éliminer. Aucune «stratégie diagnostique» n'est actuellement recommandée, néanmoins la consensus HAS 2006 (77) conseille comme bilan de base :

- L'ENMG
- L'IRM médullaire voire cérébrale
- Une biologie standard (hémogramme, VS, CRP, électrophorèse des protéines plasmatiques)

L'analyse du LCR bien que non obligatoire est fortement conseillée au moindre doute diagnostique. Elle est classiquement normale dans la SLA

## 5.5 Evolution et surveillance

L'évolution de la maladie est marquée par une extension et une aggravation progressive du déficit moteur aboutissant à un état tétraparétique avec grabatisation du patient. L'atteinte bulbaire interdit peu à peu la communication orale et les troubles de la déglutition sont à l'origine de fausses routes et de pneumopathies d'inhalation. Parallèlement, une insuffisance respiratoire restrictive secondaire à l'atteinte des muscles respiratoires s'installe. Le décès survient en moyenne au bout de 2 à 3 ans.

### 5.5.1 Mortalité et facteurs pronostics

La durée médiane de survie est comprise entre 30 et 40 mois après le début des symptômes (107-109) avec des extrêmes allant de 5 mois à 15 ans. Il existe donc une survie hétérogène avec des patients ayant un profil évolutif rapide (entre 5 mois et 1 an) et d'autres (environ 10% (110)) évoluant beaucoup plus lentement (survie supérieure à 5 ans).

Cette variabilité évolutive a justifié la recherche de facteurs pronostics dont les principaux sont :

- L'âge : différentes études ont montrés une diminution de la survie avec l'augmentation de l'âge de début des symptômes (107, 110, 111).
- L'atteinte bulbaire initiale qui est associée à un pronostic péjoratif (107, 110, 111).
- L'atteinte respiratoire est associée à un mauvais pronostic que ce soit sa présence au diagnostic ou son déclin ultérieur (2, 108, 111). A l'inverse, l'utilisation de la VNI améliore le pronostic (112).
- Le délai diagnostique : un délai plus long entre les premiers symptômes et le diagnostic de SLA est associé à une meilleure survie (113).
- La dénutrition qui multiplie le risque de décès par 7,7 (114).

### 5.5.2 Le suivi des patients SLA

Une fois le diagnostic de SLA posé, l'évolutivité de la maladie impose une évaluation régulière du déclin clinique et de ses répercussions. En pratique, la conférence de consensus HAS 2005 recommande une évaluation tous les 3 mois (77). Chaque évaluation doit être réalisée au sein d'un centre expert SLA

qui concentre les moyens nécessaires à l'évaluation globale du malade. L'évaluation respiratoire sera traitée ultérieurement.

### 5.5.2.1 Evaluation des fonctions motrices

L'évaluation du déficit moteur est clinique et repose sur l'échelle MRC (Medical Research Council ; tableau 5) qui cote le déficit de 0 (pas de contraction) à 5 (contraction normale). L'application de cette échelle sur 30 muscles donne un score allant de 0 à 150. L'échelle MRC est simple d'utilisation, largement diffusée en médecine physique et en neurologie et reproductible. L'échelle d'Ashworth peut être utilisée pour la l'évaluation de la spasticité.

5 : Force normale
4 : Capacité de lutter contre la pesanteur et contre une résistance
3 : Capacité de lutter contre la pesanteur mais non contre une résistance
2 : Possibilité de mouvement, une fois éliminée la pesanteur
1 : Contraction palpable sans mouvement
0 : Pas de contraction

*Tableau 5 : échelle MRC*

### 5.5.2.2 Evaluation de l'atteinte bulbaire

La détection et la surveillance des troubles de la déglutition est primordiale afin d'anticiper la survenue de complications respiratoires. L'HAS recommande une évaluation orthophonique de la dysarthrie et de la déglutition dès l'apparition des premiers symptômes bulbaires (77).

Différents scores d'évaluation globale sont disponibles comme par exemple le score de Norris bulbaire (115).

### 5.5.2.3 Evaluation des incapacités

L'atteinte motrice va rapidement avoir un retentissement fonctionnel qu'il faut évaluer régulièrement. L'une des échelles utilisées est l'ALS Functionnal Rating Scale (ALS FRS) (116). Elle permet l'évaluation de 10 items cotés de 0 à 4, chacun évaluant une fonction telle que la marche ou l'hygiène. Elle a été révisée en 1999 (ALS FRS-R, voir annexe 2) pour mieux prendre en compte l'atteinte respiratoire avec l'ajout des items dyspnée, orthopnée et insuffisance respiratoire (117). L'utilisation de cette version est recommandée par l'HAS.

#### 5.5.2.4 Evaluation nutritionnelle

La dénutrition dans la SLA est d'origine multifactorielle : troubles de la déglutition, hypermétabolisme (118), troubles salivaires, perte d'autonomie motrice, atteinte respiratoire, psychologique... Or comme nous l'avons vu précédemment la survenue d'une dénutrition conditionne le pronostic ce qui justifie la réalisation d'évaluations nutritionnelles régulières.

La conférence de consensus HAS recommande comme bilan minimal l'enquête alimentaire réalisée si possible par une diététicienne (grade C) et la mesure de la variation de poids et de l'IMC (grade B). Les autres paramètres (pli cutané tricipital, circonférence du muscle brachial ou impédancemétrie) ne font pas l'objet de recommandation.

#### 5.5.2.5 Autres paramètres à évaluer

L'évaluation du retentissement psychologique est indispensable que ce soit celui du patient comme celui des aidants afin qu'un soutien psychologique puisse être mis à disposition.

Enfin, l'utilisation d'une échelle d'évaluation des fonctions exécutives comme la BREF (batterie rapide d'évaluation frontale) peut aider au dépistage et à la surveillance des troubles cognitifs.

## 5.6 Prise en charge thérapeutique

La prise en charge regroupe les traitements médicamenteux étiologiques et symptomatiques mais aussi les soins nécessaires pour pallier à la perte de d'autonomie et maintenir une qualité de vie correcte.

L'organisation du parcours de soin des patients SLA est assurée, en France, par les 18 centres experts SLA. Ces centres regroupent les intervenants médicaux et paramédicaux nécessaires à la prise en charge global et multidisciplinaire des malades. Ils coordonnent les soins à domicile et informent les malades et leurs proches sur la maladie.

### 5.6.1 Traitements médicamenteux

#### 5.6.1.1 Traitements à visée étiologique

Le Riluzole est le seul traitement spécifique ayant montré un gain de survie globale et bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché. Ce médicament module les effets excito-toxiques induits par l'accumulation de glutamate. L'étude Cochrane conclut à un allongement probable de la survie de 2 à 3 mois (119) sans qu'il y ait d'action sur les symptômes moteurs. La posologie est de 100 mg par jour en deux prises. Le traitement doit être instauré dès que la SLA est suspectée car l'efficacité serait plus grande au stade initial de la maladie. Les principaux effets secondaires sont l'asthénie, les nausées et l'élévation des transaminases justifiant une surveillance régulière du bilan hépatique, mais la tolérance est globalement bonne.

L'HAS recommande également la prescription de l'alpha-tocophérol (vitamine E) à la dose de 1000 mg par jour. Ce traitement ne dispose pas d'une AMM, le bénéfice du traitement ayant été jugé insuffisant. Une seule étude a montré un ralentissement de la progression du score ALS FRS sans gain de survie (120).

### 5.6.1.2 Traitements symptomatiques

Le tableau 6 reprend les différents symptômes pouvant être rencontrés dans la SLA et leur prise en charge.

Douleurs	Les douleurs sont liées aux crampes, aux rétractions tendineuses et aux complications de décubitus. Le traitement repose sur les antalgiques standards, dont le choix est basé sur les paliers de l'OMS. Les dérivés de la quinine sont largement utilisés pour les crampes
Spasticité	Les molécules disponibles sont le Baclofène per os ou en intrathécal, la Gabapentine (hors AMM), la Tizanidine (en ATU), les benzodiazépines...
Labilité émotionnelle	Elle est liée au syndrome bulbaire et touche 50% des malades. Son traitement repose sur les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.
Stase salivaire	Traitements locaux : soins de bouche, collyre d'atropine, radiothérapie parotidienne, injection de toxine botulique. Traitements par voie générale : antidépresseurs tricycliques, Scopolamine, Clonidine... les bêtabloquants permettraient de fluidifier la salive.
Xérostomie	Elle est liée à la respiration bouche ouverte et survient surtout la nuit. On peut utiliser des moyens simples comme humidifier la bouche et les soins de bouche citronnés ou des produits pharmaceutiques comme la pilocarpine ou les salives artificielles.
Dépression, anxiété	L'utilisation des antidépresseurs (surtout tricycliques) est à préférer aux benzodiazépines qui sont dépresseurs respiratoires
Troubles du sommeil	On utilise en première intention les antihistaminiques car ils ne sont que faiblement dépresseurs respiratoires et en deuxième intention des hypnotiques (Zopiclone...)
Constipation	Elle est liée à l'immobilité et aux effets secondaires des autres traitements. Son traitement repose sur les règles hygiéno-diététiques et les laxatifs.

Tableau 6 : principaux traitements symptomatiques dans la SLA



## 5.6.2 Prise en charge non médicamenteuse

### 5.6.2.1 La kinésithérapie

La kinésithérapie doit respecter la fatigue du patient (fractionnement des séances). Le renforcement musculaire dans les territoires déficitaires et les techniques d'électrostimulation sont à proscrire. Les objectifs de la kinésithérapie évoluent avec la maladie. Au stade initial l'accent est mis sur l'entretien des territoires sains puis à un stade plus avancé à la prise en charge des complications musculaires, de l'atteinte respiratoire et des phénomènes douloureux. Au stade terminal, la kinésithérapie est axée sur les soins de nursing.

### 5.6.2.2 L'orthophonie

La rééducation orthophonique a pour but de maintenir le plus longtemps possible une communication verbale compréhensible et une déglutition efficace.

### 5.6.2.3 Aides à domicile

La progression de la maladie impose un recours croissant à des aides à domicile (aides-soignantes, aides ménagères, infirmières, famille...) pour l'hygiène, l'habillement, le repas, les transferts... L'adaptation du domicile et la mise en place aides techniques (fauteuil roulant, lit médicalisé, soulève malade...) sont obligatoires pour assurer un maintien à domicile correct.

### 5.6.2.4 Prise en charge psychologique

Un soutien psychologique est souvent nécessaire pour accompagner le malade de l'annonce du diagnostic à la fin de vie. Ce soutien doit également être proposé à la famille du malade.

### 5.6.2.5 Prise en charge nutritionnelle

La prise en charge nutritionnelle des patients SLA est importante car la survenue d'une dénutrition aggrave le pronostic. La dénutrition étant définie par une diminution du poids de 5% ou par un IMC inférieur à 18 (ou inférieur à 20 après 65 ans).

Dans un premier temps, la prise en charge est basée sur le travail des diététiciens qui, en fonction des résultats de l'enquête alimentaire, adaptent la composition des repas afin d'assurer un apport énergétique et protidique suffisant (77). La consistance des aliments doit être modifiée si des troubles de la déglutition existent. Les facteurs favorisants doivent également être pris en

charge (traitement des troubles salivaires, prise en charge orthophonique de la déglutition...). Une aide physique est nécessaire lorsque la perte d'autonomie ne permet plus au patient de manger seul.

Si les apports alimentaires sont insuffisants, des compléments alimentaires oraux hypercaloriques peuvent être prescrits et sont pris en charge à 100 % (77).

La nutrition entérale est proposée quand la dysphagie progresse et quand les mesures précédentes sont insuffisantes pour couvrir la dépense énergétique. La nutrition parentérale n'est pas recommandée dans la SLA (77). L'utilisation d'une gastrostomie est à préférer à la sonde nasogastrique car elle est mieux tolérée et plus efficace. La gastrostomie peut être mise en place par voie endoscopique ou radiologique avec un taux de réussite et de complication superposables aux autres patients.

Il n'existe pas de critères objectifs pour savoir quand mettre en place la gastrostomie, cette décision repose sur un faisceau d'argument comme des apports alimentaires insuffisants, l'allongement de la durée des repas, les difficultés d'alimentation, les fausses routes à répétition et la perte de poids (grade C, (77)). En revanche il est conseillé de poser la gastrostomie avant la survenue de critères de gravité tels qu'un score bulbaire élevé, une CVF inférieure à 50%, une perte de poids de plus de 10%, un IMC inférieur à 18 ou un âge supérieur à 65 ans (grade B, (77)). De la même façon, il n'y a pas de bénéfice à la mise en place d'une gastrostomie au stade préterminal de la maladie.

Pour L'HAS la prise en charge nutritionnelle précoce améliore la qualité de vie et limite la perte de poids voire améliore L'IMC (121), mais il n'y a pas à ce jour de données suffisantes pour affirmer une amélioration de survie.

## 6. L'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE AU COURS DE LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE

### 6.1 Aspects cliniques

La présentation clinique de la SLA sur le plan respiratoire est aspécifique. Le maître symptôme est la dyspnée, initialement à l'effort, mais son apparition est tardive et peut être masquée par le handicap moteur qui restreint les activités (122). Ainsi même si l'atteinte respiratoire est souvent présente dès le diagnostic sur les EFR (35, 122-124), la dyspnée est souvent absente ou discrète. Dans l'étude de Fallat et al. seulement 50% des patients avec une CVF inférieure à 50% de la théorique ressentent une gêne respiratoire (35). Dans un second temps apparaît une dyspnée de repos mais aussi une orthopnée qui est associée à une perte de force diaphragmatique très sévère (de l'ordre de 70% (125)). La dyspnée constitue donc un critère de gravité qui doit pousser à la réalisation d'examens complémentaires respiratoires (126). Elle est aussi associée de manière significative à une diminution des paramètres fonctionnels respiratoires, à un IMC plus bas et à la sévérité de l'atteinte bulbaire (126).

La quantification de la dyspnée pose également des problèmes, les échelles usuelles (NYHA ou Sadoul par exemple) sont inadaptées à cause du handicap moteur. Une étude française a montré que l'échelle de BORG (tableau 7) est utilisable facilement dans la SLA et qu'elle est corrélée de manière significative avec la faiblesse des muscles respiratoires et l'hypoventilation alvéolaire (127) et ce de manière plus importante que l'orthopnée. Une autre étude a également établi un lien entre l'échelle de dyspnée BDI/TDI et la capacité vitale (128). L'échelle de BORG est l'échelle recommandée par la conférence de consensus HAS (77).

<b>Echelle de dyspnée de BORG</b>	
<b>0</b>	Rien
<b>0,5</b>	Très, très légère
<b>1</b>	Très légère
<b>2</b>	Légère
<b>3</b>	Modérée
<b>4</b>	Un peu forte
<b>5</b>	Forte
<b>6</b>	
<b>7</b>	Très forte
<b>8</b>	
<b>9</b>	Très, très forte
<b>10</b>	Maximale

*Tableau 7 : Echelle de dyspnée de BORG (129)*

L'examen physique doit rechercher des signes de faiblesses diaphragmatiques chroniques tels que la respiration abdominale paradoxale notamment en décubitus ou un recrutement des muscles respiratoires extra-diaphragmatiques (contractions des scalènes et des sternocléidomastoïdiens, contraction des abdominaux à l'expiration...). L'auscultation évalue le degré d'encombrement bronchique surtout dans les formes bulbaires qui s'accompagnent de fausses routes. L'efficacité de la toux peut être estimée cliniquement de manière sommaire. L'évaluation de l'atteinte bulbaire est également importante dans la prévention des infections pulmonaires (130).

La recherche d'événements nocturnes doit être systématique, en effet le décubitus, la diminution de la commande motrice et l'absence de participation des muscles respiratoires extra-diaphragmatiques pendant le sommeil paradoxal entraînent la survenue de désaturations et de réveils nocturnes (131, 132). L'hypoventilation nocturne favorise également l'hypoventilation diurne et donc l'hypercapnie en modifiant le niveau de commande des centres respiratoires (21). Les signes de dyssomnie doivent donc être recherchés à chaque évaluation : réveils nocturnes, sensation d'étouffement, ronflements, céphalées matinales (hypercapnie nocturne), somnolence diurne et détérioration cognitive. L'échelle d'Epworth a été validée pour évaluer la somnolence dans la SLA (133).

L'insuffisance respiratoire aiguë est un mode de découverte rare de la SLA qui est associé à un mauvais pronostic nécessitant parfois le recours à une ventilation assistée d'emblée (134-137). Dans l'étude de Shoosmith et al., ce mode de découverte concerne 2,7% des patients avec une nette prédominance

masculine (76%) (138). Parmi les 21 patients concernés seulement 2 (soit 14%) ont nécessité une intubation oro-trachéale en urgence et leur survie n'était pas inférieure (médiane à 30.6 mois) mais 13 patients ont bénéficié d'une VNI. Cette étude suggère donc que ce mode de découverte n'est pas forcément associé à un pronostic péjoratif.

L'insuffisance respiratoire s'aggrave inexorablement parallèlement au déclin moteur. L'atteinte pulmonaire constitue la principale cause de décès dans la SLA avec environ 60% de décès liés à l'insuffisance respiratoire, 14% à des pneumopathies, 3% à des asphyxies suite à l'inhalation de corps étrangers et 2% à des embolies pulmonaires (3, 139).

Pour résumer, l'ensemble des conférences de consensus (américaine, européenne et française) recommandent la recherche systématique et régulière des symptômes et signes respiratoires (tableau 8) (8, 77, 140). Mais leur survenue tardive ne permet pas d'anticiper la mise en œuvre des thérapeutiques respiratoires lourdes (ventilation non invasive et ventilation invasive par trachéotomie) et de préparer le patient à cette éventualité. C'est pour cette raison que des examens complémentaires respiratoires doivent être réalisés régulièrement.

Symptômes	Signes cliniques
Dyspnée pour un effort minime ou à la parole	Tachypnée
Orthopnée	Recrutement des muscles respiratoires extra-diaphragmatiques
Réveils nocturnes fréquents	Respiration abdominale paradoxale
Somnolence diurne	Diminution de l'ampliation thoracique
Fatigue excessive	Faiblesse de la toux
Céphalées matinales	Sueurs
Difficultés à expectorer	Tachycardie
Apathie	Confusion, hallucinations
Perte d'appétit	Perte de poids
Perte de concentration ou de mémoire	Sècheresse buccale

Tableau 8 : symptômes et signes cliniques d'insuffisance respiratoires dans la SLA d'après Leigh et al. (141)

## 6.2 Examens complémentaires

### 6.2.1 L'exploration fonctionnelle respiratoire

L'HAS recommande la réalisation trimestrielle d'une spirométrie avec l'évaluation du débit expiratoire de pointe à la toux et la mesure du SNIP et de la P<sub>I</sub>max (77). La P<sub>E</sub>max même si elle n'est pas citée dans la recommandation est largement utilisée. La mesure de la CVF peut se faire en position allongée car elle serait mieux corrélée à l'atteinte diaphragmatique que la mesure en position assise, en effet sa diminution de 25% est prédictive d'une faiblesse diaphragmatique avec une sensibilité et une spécificité de 100% dans la SLA (142).

Au diagnostic, les EFR sont souvent déjà perturbées. Dans l'étude de Fallat et al. 50% des patients ont une CVF inférieure à la normale (moyenne à 80% de la théorique), il s'y associe une augmentation du VR dans 66% des cas avec une CPT qui reste normale (35). Dans une étude plus récente, la valeur moyenne de la CV au diagnostic est en moyenne à 71% de la théorique (123). Cette diminution initiale est encore plus marquée sur les épreuves musculaires respiratoires avec des valeurs moyennes de P<sub>I</sub>max, P<sub>E</sub>max et SNIP respectivement à 45%, 42% et 52% de la théorique. Ce point souligne la sensibilité supérieure de ces tests pour détecter une atteinte musculaire respiratoire légère à modérée (5, 143).

Le déclin de la capacité vitale est linéaire (144-146) et il est plus rapide dans les formes bulbaires (146). Il en est de même pour P<sub>I</sub>max et P<sub>E</sub>max (147). Schiffman et al. évaluent la diminution de la CVF à -3,5% par mois, de la P<sub>I</sub>max à -2,9 cmH<sub>2</sub>O par mois et de la P<sub>E</sub>max à -3,4 cmH<sub>2</sub>O par mois (147). Celle du SNIP est estimée à -4,2 cmH<sub>2</sub>O par mois (143). Il existe néanmoins une grande variabilité interindividuelle (143).

La diminution de la CVF a été identifiée comme un facteur pronostique majeur dans de nombreuses études (2, 4, 35, 111), qu'il s'agisse de la valeur en pourcentage de la théorique ou de la vitesse de diminution (144, 146). Pour Czaplinski et al. une CVF inférieure à 75% de la théorique, au stade initial, est associée à une survie plus courte (médiane à 2.9 ans contre 4 ans) et à une progression plus rapide de la maladie indépendamment de la mise sous VNI (4). Vender et al. ont montré qu'une vitesse de diminution de la CVF inférieure à 2.4% double le délai avant l'instauration de la VNI ou l'apparition de la dyspnée (144). Dans une autre étude, la vitesse de décroissance est plus sensible que la valeur de la CVF en pourcentage de la théorique pour prédire la survie à 2 ans (148). En revanche la variation de la CV lors du passage de la

position debout à allongée n'est pas associée à la mortalité (148). Il existe également un lien entre le déclin de la CV et les troubles cognitifs (149).

Plusieurs études ont montré que les explorations musculaires respiratoires (PImax, PEmax et SNIP) sont elles aussi associées à la survie des patients SLA (5, 122, 148). Leur valeur pronostique est même plus importante que celle de la CV (5). Par exemple, une PImax ou un SNIP inférieurs à 40 cmH<sub>2</sub>O sont prédictifs d'une survie médiane de 6 mois (5) avec une bonne sensibilité (respectivement 97% et 100%) mais une spécificité plus faible (de l'ordre de 75%). Ce dernier point peut s'expliquer en partie par des efforts sous maximaux (148). La valeur de ces tests serait moins bonne dans les formes bulbaires (123) à cause des difficultés de réalisation liées à l'atteinte faciale et ORL (difficultés de fermeture de bouche, collapsus des VAS...)(130). Parmi les épreuves musculaires non invasives, le SNIP est le mieux corrélé à la survie (5), à l'hypercapnie (123) et aux troubles du sommeil (5, 123). Le SNIP est plus reproductible que la PImax notamment chez les patients bulbaires (5) et plus souvent réalisable à un stade avancé de la maladie (5, 123).

Néanmoins, la correspondance entre SNIP et PImax est souvent mauvaise. Les 2 mesures sont complémentaires, l'une pouvant rattraper la mauvaise réalisation de l'autre. On ne retiendra alors que la meilleure des 2 mesures (150).

La force des muscles expiratoires est évaluée en routine par 2 tests : la PEmax et le DPT. Une PEmax inférieure à 45 cmH<sub>2</sub>O est prédictive d'une toux inefficace (67) mais ce seuil n'a pas été confirmé dans la SLA. La PEmax est corrélée à la toux mais pas à l'hypercapnie (et donc pas à l'hypoventilation alvéolaire), ce test est également souvent pris en défaut par des efforts sous maximaux (66). Pour le DPT, un seuil de 160 ml/mn est classiquement utilisé pour définir l'efficacité de la toux (71). Cependant, la force des muscles ventilatoires diminue lors d'une infection pulmonaire dans les pathologies neuromusculaires (151). A partir de ce fait, il a été démontré qu'un DPT inférieur à 270 l/mn est associé à un risque accru de toux inefficace lors d'infections pulmonaires (152) et que la mise en place d'aide à l'expectoration à ce seuil diminue significativement le nombre de jour d'hospitalisation pour infection (72). L'impossibilité à générer les « pics de toux » est aussi un facteur de mauvais pronostic (153).

### 6.2.2 La gazométrie artérielle

La mesure des gaz du sang artériels ou capillaires est recommandée au moment du diagnostic par l'HAS (77) pour rechercher une hypoventilation alvéolaire ou une hypoxie. La fréquence ultérieure dépend de l'existence de

signes d'alerte cliniques, fonctionnels ou de la présence ou non d'une désaturation nocturne.

L'hypercapnie ( $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ ) qui est un témoin de l'hypoventilation alvéolaire est un critère d'instauration d'une VNI (33). Mais l'hypercapnie diurne est de survenue tardive dans la SLA (123). En effet, dans l'étude de Fallat et al., seulement 1 patient sur les 30 ayant une CVF basse présentait une hypercapnie (35). Par ailleurs l'hypercapnie est corrélée à la faiblesse des muscles respiratoires, sauf dans les formes bulbaires, et aux perturbations du sommeil (123) mais n'est paradoxalement pas associé à la survie (122).

L'hypercapnie nocturne est plus précoce que l'hypercapnie diurne est peut être mise en évidence par l'élévation des bicarbonates (34, 123). Elle peut être également détectée par la mesure de la  $\text{PCO}_2$  transcutané ou par la capnographie mais ces techniques sont encore peu répandues. L'intérêt de la capnographie dans l'évaluation de l'hypoventilation nocturne dans la SLA a été démontré, mais il ne s'agit pas à l'heure actuelle d'un critère de mise sous VNI (154). Une étude française (PTRCO<sub>2</sub>/SLA), à laquelle le CHU de Limoges participe, évalue actuellement l'intérêt de la  $\text{PCO}_2$  transcutanée nocturne (155).

Une hypoxémie sévère, en dehors de pathologie chronique pulmonaire associée, doit faire rechercher une complication (embolie pulmonaire, pneumopathie, atélectasie...).

### 6.2.3 Les explorations du sommeil

Dans la SLA, le sommeil est altéré par l'atteinte musculaire respiratoire, la fréquence des éléments nocturnes étant directement associée à la faiblesse diaphragmatique (156, 157). Il en résulte une diminution voir une disparition du sommeil paradoxal, une fragmentation du sommeil et une altération de la qualité de vie (157). La dyssomnie n'est pas liée à des apnées ou des hypopnées obstructives (qui ne sont pas plus fréquentes que chez des sujets sains), mais à des épisodes d'hypoventilation alvéolaire avec désaturation pendant le sommeil paradoxal (132, 156, 158). Cette rareté des événements obstructifs, même chez les patients bulbaires, pourrait être liée à l'incapacité des muscles respiratoires à produire une pression négative suffisante pour induire un collapsus des voies aériennes supérieures (132, 156).

L'altération du sommeil est parfois présente dès le diagnostic, surtout dans les formes bulbaires (159). L'HAS recommande donc la réalisation d'une oxymétrie nocturne au diagnostic puis de façon semestrielle (77) (grade C). La polysomnographie du fait de sa faible disponibilité n'est conseillée qu'en cas de désaturation nocturne ou de symptômes d'apnée du sommeil.



Plusieurs études ont mis en évidence l'intérêt pronostic des désaturations nocturnes mises en évidence par l'oxymétrie confirmant l'intérêt de cette examen notamment pour l'instauration de la VNI (160, 161). Le problème reste la détermination d'un seuil de désaturation nocturne justifiant la mise en route d'une VNI. Le seuil actuellement recommandé par l'HAS est une saturation inférieure à 90% pendant 5% du temps d'enregistrement qui correspond au seuil employé par Bourke et al. dans leur étude sur l'efficacité de la VNI dans la SLA (162). La conférence de consensus américaine retient le seuil d'une minute cumulée avec une saturation inférieure à 90% (140).

## 6.3 Prise en charge thérapeutique

### 6.3.1 La ventilation non invasive

La ventilation non invasive est actuellement considérée comme le traitement de référence de l'insuffisance respiratoire induite par la SLA. En France, les prescriptions de VNI dans la SLA ont particulièrement augmenté sur les dix dernières années (16% en 2004 contre 51% en 2008 à l'Hôpital de la Salpêtrière), avec une augmentation parallèle de la durée de vie (163). En effet, plusieurs études ont mis en évidence une augmentation significative de la survie chez les patients utilisant la VNI (7, 162, 164-166). Le gain de survie est variable en fonction des études, le tableau 9 reprend les résultats de certaines d'entre elles. L'amélioration de la survie est supérieure lorsque le patient utilise la VNI plus de 4 heures (14,2 mois contre 4,6 mois) (7). En revanche, il n'a pas été mis en évidence de bénéfice de survie dans les atteintes bulbaires sévères (6). La tolérance est également moins bonne que dans les formes spinales (33% contre 67%) (164). L'utilisation de la VNI s'accompagne également d'une amélioration des symptômes, du sommeil et de la qualité de vie (161, 162). Les données de la littérature sur l'impact de la VNI sur la dégradation de la fonction respiratoires sont contradictoires, certaines objectivent un ralentissement du déclin de la CVF (7, 167) et d'autres l'absence de modification voir une accélération (112).

Table 1. Summary of Controlled Studies of Noninvasive Positive-Pressure Ventilation on Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis

First Author, Year	Study Design	Participants and Treatments	Findings
Pinto <sup>31</sup> 1995	Nonrandomized, controlled	9 NPPV 9 standard care	3-year survival higher with NPPV (87.5% vs 22.2%, p < 0.004)
Aboussouan <sup>32</sup> 1997	Observational	39 NPPV 18 intolerant of NPPV	Relative risk of death = 1.7 if intolerant of NPPV
Kleopa <sup>33</sup> 1999	Observational	38 NPPV > 4h/d 32 NPPV < 4h/d 52 refused NPPV	Mean survival 35.5 mo in NPPV users vs 29.5 mo in nonusers (P = 0.01)
Aboussouan <sup>34</sup> 2001	Observational	23 NPPV 24 intolerant of NPPV	Median survival better in NPPV users: 20 mo vs 5 mo (p = 0.002)
Farrero <sup>35</sup> 2005	Observational, comparing use of early respiratory protocol with standard care	49 in early protocol (46 used NPPV) 15 not in protocol (11 used NPPV)	Survival from diagnosis longer in early protocol group: 61 mo vs 35 mo (p = 0.01), when bulbar-involvement patients excluded from analysis
Bourke <sup>36</sup> 2006	Randomized clinical trial	22 NPPV 19 standard care	Median survival 219 d in NPPV users vs 171 d in control patients (p = 0.006). Most NPPV benefit in group with good bulbar function.

NPPV = noninvasive positive-pressure ventilation

*Tableau 9 : résultats d'études évaluant l'impact de la VNI sur la survie des patients SLA (168)*

L'origine de l'amélioration de survie et de la fonction pulmonaire n'est pas connue à ce jour mais plusieurs hypothèses ont été évoquées (7) :

- Diminution de la fatigue musculaire
- Diminution de l'hypoxie
- Diminution des phénomènes de micro-atélectasies et donc amélioration de la compliance pulmonaire
- Diminution de l'hypoventilation alvéolaire est donc normalisation du seuil de tolérance à l'hypercapnie

S'il paraît clair que l'utilisation de la VNI améliore la survie des patients atteints de SLA, il est plus difficile de savoir quel est le moment optimal pour l'instaurer. Les critères de mises en place de la VNI varient en fonction des conférences de consensus (tableau 10). Les premières étaient basées sur des avis d'expert et n'étaient pas spécifiques de la SLA (33).

Les éléments cliniques et gazométriques (PaCO<sub>2</sub> > 45mmhg) ont été utilisés comme critères d'initiation dans les premières études ayant évalué le bénéfice de la VNI (112, 162, 164, 166). Mais même si leur utilisation a été ainsi validée, leur apparition est souvent tardive dans la maladie comme nous l'avons vu précédemment.

Pinto et al ont montrés qu'une instauration de VNI basée sur la désaturation nocturne mesurée par oxymétrie plutôt que sur l'hypercapnie améliore la survie et la tolérance des patients symptomatiques (161).

L'étude de la Kleopa et al. est une des rares études de survie positive à avoir utilisé une CVF inférieure à 50% comme critère de mise sous VNI. Plus récemment, Lechtzin et al. retrouvent une meilleure survie (2.7 ans vs 1.8,  $p < 0.045$ ) chez les patients ayant une CVF supérieure à 65% au moment de la mise sous VNI (169). De la même façon, l'étude de Carratù et al. suggère un bénéfice supérieur en utilisant un seuil de 75% de CVF (170). Ces 2 études indiquent donc qu'une instauration plus précoce se basant sur les EFR pourrait être bénéfique mais aucune étude prospective n'a directement comparé différents seuils de CVF.

D'autre part, une P<sub>Imax</sub> inférieure à 60% de la théorique a été utilisée comme critère d'initiation dans l'étude prospective de Bourke et al (6). La recommandation américaine s'est basée sur cette étude pour déterminer le seuil de P<sub>Imax</sub> inférieur à 60 cmH<sub>2</sub>O.

Enfin le SNIP n'a jamais été évalué à ce jour comme critère d'instauration d'une VNI. Le seuil de SNIP à 40 cmH<sub>2</sub>O des conférences de consensus américaines et européennes a été choisi car il est le mieux corrélé à l'hypercapnie et à la survie (5, 143, 171).

Les facteurs de bonnes tolérances de la VNI sont l'existence d'une orthopnée, l'absence d'atteinte bulbaire, l'absence de détérioration cognitive et une mise en place plus précoce (140).

Le choix du type de ventilation reste libre, aucune étude n'ayant prouvé la supériorité d'une technique sur l'autre. La majorité des études de survie utilisaient néanmoins un mode barométrique en pression positive biphasique (BIPAP). Les machines types CPAP sont déconseillées (77). L'interface doit être adaptée à chaque patient (masque nasal ou bucco-nasal) afin de minimiser l'inconfort, les lésions cutanées et les fuites. Il est recommandé de contrôler l'efficacité de la VNI par des GDS sous et après VNI et par la mesure de la saturation nocturne 1 mois après l'instauration puis, en l'absence de problème, tous les 3 mois (77). Les principales complications de la VNI sont : les érosions cutanées, les conjonctivites, les réactions allergiques au matériel, la rhinite vasomotrice, la distension gastrique, la sécheresse buccale et les infections broncho-pulmonaires.

<b>Données cliniques</b>		<b>Données paracliniques</b>	
<b>Conférence de consensus 1999 de l'ACCP (33)</b>	Présences de symptômes respiratoires (dyspnée, céphalées matinales, asthénie...)	et	Présence de l'un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>- PaCO<sub>2</sub> &gt; 45 mmhg</li> <li>- Désaturation nocturne inférieure à 85% pendant 5 minutes consécutives</li> <li>- PImax inférieure à 60 cmH<sub>2</sub>O ou CVF &lt; 50 % de la théorique</li> </ul>
<b>Conférence de consensus HAS 2005 (77)</b>	Présence de symptômes d'hypoventilation alvéolaires (grade B) diurnes ou nocturnes : dyspnée, orthopnée, fragmentation du sommeil, ronflements, apnées nocturnes, réveil brusque avec sensation d'étouffement, somnolence diurne, fatigue, céphalées matinales, détérioration cognitive inexplicée	et	Présence de l'un des critères suivant (grade C) : <ul style="list-style-type: none"> <li>- PaCO<sub>2</sub> &gt; 45 mmhg</li> <li>- SpO<sub>2</sub> &lt; 90% pendant plus de 5% du temps d'enregistrement nocturne en l'absence de symptômes d'apnées du sommeil obstructif évident et/ou 5 minutes consécutives avec une SpO<sub>2</sub> &lt; 89%,</li> <li>- CV &lt; 50% de la théorique</li> <li>- PImax et SNIP &lt; 60% de la théorique</li> </ul>

<b>Conférence de consensus de l'American Academy of Neurology (AAN) 2009 (140)</b>	orthopnée	ou	Présence de l'un des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Oxymétrie nocturne anormale</li> <li>- CVF &lt; 50%</li> <li>- PImax &lt; 60 cmH2O ou SNIP &lt; 40 cmH2O</li> </ul>
<b>Conférence de consensus 2005 de l'EFNS révisée en 2012 (8)</b>	Présence d'un symptôme de faiblesse des muscles respiratoires (dyspnée, tachypnée, orthopnée, dyssomnie, céphalées matinales, recrutement des muscles accessoires, respiration abdominale paradoxale, somnolence diurne)	et	Présence de l'un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>- PaCO2 &gt; 45 mmHg</li> <li>- Désaturation nocturne</li> <li>- CVF &lt; 80% de la théorique</li> <li>- PImax &lt; 60 cmH2O ou SNIP &lt; 40 cmH2O</li> </ul>

*Tableau 10 : tableau récapitulatifs des critères d'instauration d'une VNI (ACCP : American College of Chest Physician, HAS : haute autorité de santé, AAN : American Academy of Neurology, EFNS : European Federation of Neurological Societies)*

### 6.3.2 La ventilation assistée par trachéotomie

La ventilation mécanique par trachéotomie est actuellement utilisée en seconde intention quand la VNI n'est pas tolérée ou inefficace (figure 22). Néanmoins l'utilisation de la VNI ne doit pas retarder la discussion sur une éventuelle trachéotomie. Cette technique améliore également la survie des patients parfois même de plusieurs années (cas d'un patient ayant vécu 14 ans (172)), ce qui pose le problème éthique du maintien en vie de personnes en situation de « locked-in ». Néanmoins dans l'étude de Chio et al. la survie après trachéotomie reste inférieure à 1 an (médiane de 253 jours) (173). L'emploi de ce mode ventilatoire reste rare et varie selon les pays en fonction de considérations socioéconomiques, culturelles ou religieuses (173, 174). Dans les pays occidentaux, moins de 10% des patients SLA sont trachéotomisés (168, 173) contre 20% au Japon par exemple (175). En Limousin, on estime à 3% le nombre de patient trachéotomisés (88). Dans environ 70% des cas, la trachéotomie est réalisée en situation d'urgence (176, 177), ce qui pose le problème du choix du patient si la question n'avait pas été abordée antérieurement. Les complications sévères (fistule oeso-trachéale, sténose trachéale et trachéomalacie) restent rares (environ 2,5%) (178). Malgré les nombreuses contraintes imposés par la ventilation mécanique invasive, plusieurs études sont en faveur d'un maintien de la qualité de vie des patients (177-179). Dans l'étude de Marchese et al. 83% des patients sont satisfaits d'avoir choisi la ventilation par trachéotomie et 90% choisirait à nouveau cette option, en revanche, seulement 55% des aidants sont satisfaits (178). Il est impératif d'évaluer l'environnement familial du malade avant la trachéotomie car la ventilation invasive à domicile nécessite une surveillance continue. Il se pose également le problème du coût qui est estimé à 153000 dollars par an aux Etats Unis (177). Le tableau 11 reprend les avantages et inconvénients de cette technique.

Avantages	Inconvénients
Augmentation de la survie	Augmentation des sécrétions bronchiques
Facilité d'aspiration	Augmentation du risque d'infections pulmonaires
Meilleure efficacité ventilatoire	Risque de fistule oeso-trachéale, sténose trachéale et trachéomalacie
	Coût élevé
	Surveillance 24H/24
	Augmente la « charge » de la famille

Tableau 11 : tableau récapitulatif des avantages et inconvénients de la ventilation invasive (8)

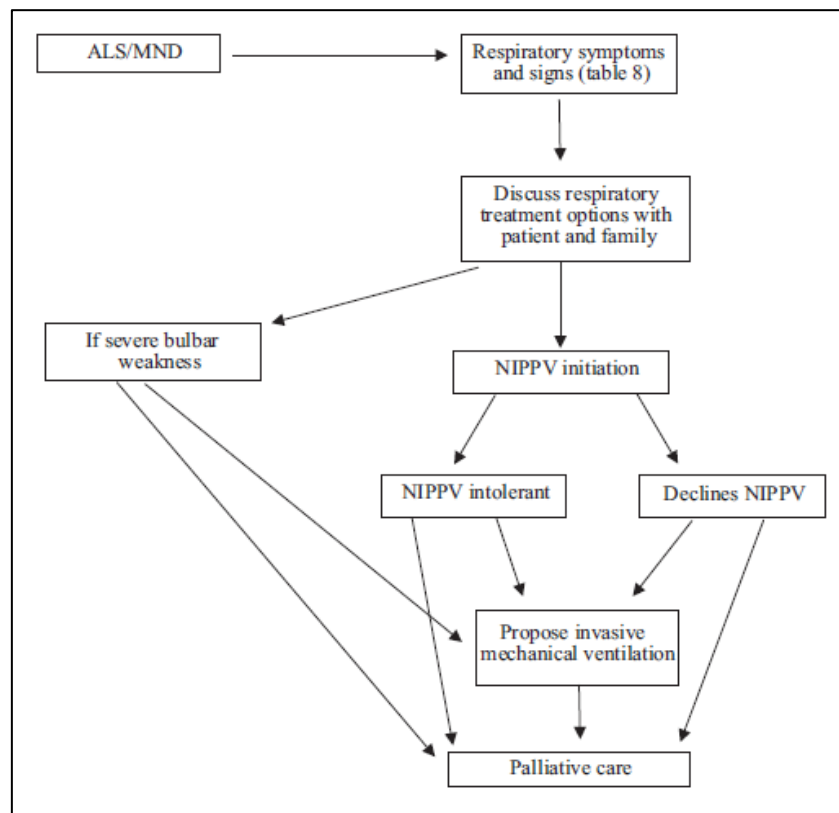


Figure 22 : algorithme décisionnel de l'assistance ventilatoire des patients SLA d'après l'EFNS (8) (NIPPV : VNI)

### 6.3.3 Le désencombrement respiratoire

L'atteinte des muscles expiratoires (mais aussi inspiratoires (66)) entraîne une toux inefficace et un encombrement bronchique auxquels s'ajoutent les fausses routes et la stase salivaire liées à l'atteinte bulbaire. L'aide au désencombrement constitue donc un élément essentiel de la prise en charge permettant une diminution des hospitalisations pour des complications respiratoires (72). L'accumulation de mucus diminue également l'efficacité de la VNI (180) et l'utilisation des techniques de désencombrement en complément de celle-ci améliore la survie (181). Les techniques recommandées sont la toux manuellement assistée par pression abdominale et/ou thoracique éventuellement précédée d'une insufflation mécanique pour un DPT inférieur à 270 L/mn et les techniques d'insufflation/exsufflation mécaniques (type CoughAssist<sup>®</sup>) lorsque le DPT est inférieur à 160 L/mn (77). Ces deux techniques entraînent une amélioration significative du débit de toux en situation calme comme en aigüe, avec une efficacité supérieure pour l'insufflation/exsufflation mécanique (182-184). Les fluidifiants bronchique type N-acétylcystéine et les aérosols de bêta-2-mimétiques ou d'anticholinergique peuvent être utilisés en complément même si ils n'ont jamais été évalués dans cette indication (8).

### 6.3.4 Autres traitements à visée respiratoire

L'oxygénothérapie doit être utilisée avec prudence car elle peut favoriser l'hypercapnie. Elle est réservée aux hypoxémies symptomatiques (8). En cas de dyspnée chronique gênante, un traitement par morphinique peut être instauré à visée symptomatique et palliative sans qu'il semble y avoir d'aggravation de l'hypoventilation (185).

Les embolies pulmonaires consécutives à des thromboses veineuses profondes représentent environ 2% des causes de décès (88), néanmoins les anticoagulants ne sont pas indiqués en prévention primaire (8, 77). Seules les contentions mécaniques sont recommandées.

L'insuffisance respiratoire aiguë est une situation particulière dans une pathologie incurable comme la SLA. Dans l'urgence, le choix entre une intubation orotrachéale (avec un risque de trachéotomie pour le sevrage) ou une sédation encadrée par la loi Leonetti peut s'avérer difficile si la question n'a pas été abordée jusque-là. Il apparaît donc important d'informer le patient sur cette éventualité afin de pouvoir, le cas échéant, respecter ses volontés. Une mise sous VNI transitoire peut permettre de gagner le temps nécessaire pour interroger la famille et prendre une décision collégiale.



La stimulation diaphragmatique intra-abdominale consiste à implanter des électrodes dans le diaphragme par cœlioscopie pour stimuler le nerf phrénique. Cette technique a été validée par l'HAS en 2009 pour les lésions médullaires hautes et l'hypoventilation alvéolaire congénitale (186). L'intérêt supposé de la stimulation phrénique dans la SLA serait de ralentir la détérioration de la fonction diaphragmatique par une action trophique en utilisant des fréquences basses. L'intervention semble sûre, aucun cas d'échec de sevrage du respirateur n'a été rapporté (187, 188). Son efficacité dans la SLA est en cours d'évaluation, une étude préliminaire serait en faveur d'une amélioration du sommeil et d'un ralentissement du déclin de la fonction pulmonaire (189).

# TROISIEME PARTIE : L'ETUDE

## 1. JUSTIFICATION

La sclérose latérale amyotrophique est une maladie neuro-dégénérative caractérisée par une atteinte spécifique des neurones moteurs centraux et périphériques dont l'origine reste à ce jour inconnue. Son incidence annuelle est estimée à 2,5 cas pour 100000 habitants avec un pic de fréquence entre 65 et 75 ans et une prédominance masculine (sex-ratio à 1,5). L'évolution de la maladie est progressive, sans phase de rémission, aboutissant inexorablement au décès environ 30 mois après le début des symptômes. Le seul traitement spécifique de la maladie actuellement disponible est le Riluzole. L'amélioration de survie liée à son utilisation reste modeste, de l'ordre de 2 à 3 mois.

Si plusieurs facteurs pronostics ont été identifiés à ce jour, l'insuffisance respiratoire secondaire à l'atteinte des muscles respiratoires est l'un des plus importants. En effet, la majorité des patients décèdent de complications respiratoires et en premier lieu d'insuffisance respiratoire (3).

La ventilation mécanique par trachéotomie ou non invasive permet de compenser le déclin de la force des muscles respiratoires. La VNI de par sa plus grande facilité de mise en œuvre est actuellement utilisée en première intention. Plusieurs études ont clairement montré que ce traitement améliore de manière significative les symptômes respiratoires, la qualité de vie et la survie.

Le moment optimal pour la mise en place de la VNI n'est pas clairement défini. Le consensus de 2012 de la société européenne de neurologie se base sur l'existence de signes cliniques d'hypoventilation alvéolaire associés à une hypercapnie diurne, une désaturation nocturne ou une altération des EFR (8). Une CVF inférieure à 80%, une P<sub>Imax</sub> inférieure à 60 cmH<sub>2</sub>O ou un SNIP inférieur à 40 cmH<sub>2</sub>O sont les critères EFR qui ont été retenus, néanmoins le niveau de preuve de ces seuils reste faible. Le SNIP, qui est l'élément des EFR le mieux corrélé à l'hypoventilation alvéolaire, n'a jamais été évalué comme critère d'initiation de VNI (140).

A ce jour, il n'y a pas de preuve formelle qu'une mise en route précoce de la VNI améliore la survie. Néanmoins l'étude rétrospective de Lechtzin et al retrouve une meilleure survie (2.7 ans vs 1.8, p<0.045) chez les patients ayant une CVF supérieure à 65% au moment du début du traitement. Les

critères actuels basés sur l'existence de signes cliniques ou d'une hypercapnie peuvent donc sembler tardifs.

Même si les EFR sont réalisés régulièrement comme moyen de surveillance simple et non invasif, nous ne savons pas à ce jour quel test est le plus utile pour instaurer une VNI ni quel seuil doit être employé. L'objectif de ce travail est d'évaluer rétrospectivement les paramètres EFR qui ont motivé la prescription d'une VNI chez les patients suivis au CHU de LIMOGES. Puis, dans un second temps, nous rechercherons des paramètres respiratoires indépendamment associés à la mise en place d'une VNI au moment du diagnostic. Enfin, nous évaluerons l'observance de la VNI dans notre centre.

## 2. MATERIEL ET METHODE

### 2.1 Type d'étude

Le travail de recherche est basé sur une étude épidémiologique de cohorte, réalisée de manière rétrospective. L'étude est monocentrique, elle s'est déroulée uniquement au sein du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges.

### 2.2 Population

L'étude concerne l'ensemble des patients pour lesquels un diagnostic de sclérose latérale amyotrophique a été posé entre le 01/01/2001 et le 31/12/2011 suivi dans le centre expert SLA de LIMOGES. Le lieu où le diagnostic a été établi n'intervient pas dans l'inclusion, seule la date du diagnostic compte. Une période d'inclusion large a été choisie pour avoir la population la plus importante possible tout en limitant le nombre de données manquantes. La liste des patients potentiels a été obtenue à partir la base de données CleanWeb (n=969), ils ont été ensuite triés selon les critères d'inclusion et d'exclusion suivants :

- Critères d'inclusion :

- Patients dont la SLA a été diagnostiquée entre le 01/01/2001 et le 31/12/2012, suivis par la suite au centre expert SLA de Limoges (n=458).
- SLA considérée comme cliniquement définie, cliniquement probable ou cliniquement probable étayée par des examens paracliniques selon les critères d'Airlie House (106) lors du diagnostic ou au cours du suivi (n=358).

- Critères d'exclusion :

- les patients ayant eu une seule EFR au cours du suivi ou avant le début du traitement par VNI ont été exclus (n=68). Un minimum de 2 évaluations a été jugé nécessaire pour analyser l'évolution des paramètres. Ces EFR devaient avoir été réalisés dans le laboratoire d'exploration fonctionnelle du CHU de Limoges d'une part pour faciliter la vérification des données et d'autre part pour minimiser les variations de valeurs liées au changement de matériel de mesure.
- Les patients ayant été appareillés antérieurement à la maladie pour une pathologie pulmonaire chronique ou un syndrome d'apnée du sommeil (n=5) ont été exclus.

## 2.3 Recueil de données

Les données nécessaires à l'étude ont été recueillies rétrospectivement à partir de la base de données. Celle-ci contient des informations exhaustives sur le patient et sa maladie qui sont collectées de manière prospective lors du diagnostic puis à chaque évaluation trimestrielle. CleanWeb a été mis en route fin 2008. Avant cette date, les données ont été rassemblées sur la base Iktrals et ont été secondairement extraites vers CleanWeb.

L'extraction complète des données a eu lieu le 11/06/2012 sous la forme de plusieurs tableaux Excel représentant chacun un module de la base CleanWeb (première visite, surveillance respiratoire, prise en charge thérapeutique...). Le premier travail de tri a consisté à supprimer les données inutiles pour l'étude. Ensuite celles-ci ont été rassemblées dans 4 tableaux en fonction du domaine évalué (données générales, neurologiques ou respiratoires) et de leur caractère évolutif ou non.

Les données manquantes, notamment EFR, ont été récupérées à partir des courriers informatisés issus du programme Crossway ou à partir des dossiers « papiers ».

Les données cliniques respiratoires devaient initialement être prises en compte pour l'étude. Mais devant l'importance des informations manquantes dans la base de données, il a finalement été décidé de ne pas les inclure. Il en est de même pour la gazométrie artérielle qui n'est que rarement réalisée avant la mise en œuvre de la VNI dans notre centre. Ces décisions ont été prises pour favoriser le recueil des paramètres EFR qui sont à la base de cette étude.

L'ensemble des variables recueillies sont rassemblées en annexe 3.

Les données ont été recueillies après accord des chefs de service de Neurologie et d'exploration fonctionnelle respiratoire. Elles ont été saisies et rassemblées à partir du logiciel Excel<sup>®</sup> sur l'ordinateur de l'investigateur puis conservées sur un support amovible confidentiel. Les données ont été anonymisées avant l'analyse statistique. L'étude a été menée dans le respect des règles de déontologie et de bonnes pratiques en épidémiologie (190).

## 2.4 Outils d'évaluation

### 2.4.1 Outils d'évaluation neurologiques

L'évaluation neurologique a été réalisée lors de la consultation trimestrielle par le neurologue en charge du patient. Les scores et outils d'évaluation retenus dans cette étude sont le score d'Airlie house (tableau 4) pour la probabilité diagnostic, l'échelle MRC (tableau 5) pour l'évaluation du déficit moteur, le score de Norris bulbaire et le score ALSFRS (annexe 2) pour l'évaluation du retentissement fonctionnel.

### 2.4.2 L'exploration fonctionnelle respiratoire

Elle est réalisée en général tous les trois mois dans le laboratoire d'exploration fonctionnelle du CHU de Limoges. Elle peut se diviser en 2 parties :

- La spirométrie :

La spirométrie permet la mesure de la CVF, de la CVL, du VEMS, du DEP et du DPT et le calcul des rapports VEMS/CVL et VEMS/CVF. La réalisation des tests a été détaillée dans la première partie de ce travail, elle est conforme aux recommandations communes de l'ATS et de l'ERS (10, 13, 18, 24).

Les mesures ont été faites sur un débitmètre MasterScope Notebook<sup>®</sup> produit par la société JAEGER<sup>®</sup>. Les résultats ont été calculés par le logiciel LabManager<sup>®</sup> V5.3.0 de la même société. L'interface utilisée est un embout cylindrique jetable en polyéthylène de marque COVIDIEN<sup>®</sup> muni d'un filtre électrostatique (DAR<sup>™</sup> Electrostatic Spirometry Filter). Un moule labial en silicone jetable est ajouté en cas de difficultés de fermeture de bouche afin de minimiser les fuites.

En général, 3 manœuvres de CVL et de CVF sont réalisées, parfois moins si le patient est fatigué ou plus en cas de manque de reproductibilité. Seule la meilleure valeur des trois mesures est conservée. Les résultats sont exprimés en pourcentage de la théorique pour cette étude pour permettre les comparaisons interindividuelles. Les valeurs théoriques utilisées sont celles de la CECA (1983) révisées par l'ERS en 1993 (191). La CVF et la CVL sont calculées en pourcentage de la théorique directement par la base de données.

En revanche le VEMS et le DEP ne sont disponibles dans CleanWeb qu'en valeur absolue, les valeurs en pourcentage de la théorique ont donc été calculées à posteriori en fonction du sexe, de l'âge et de la taille.

Pour le DPT, 3 manœuvres sont le plus souvent réalisées, là aussi ce chiffre varie en fonction de la reproductibilité des valeurs et de la fatigue du patient. La valeur la plus haute est celle qui figure sur le compte rendu. Le résultat est exprimé en litre par minute. Il est important de noter que ce test n'est réalisé en routine que depuis avril 2004 dans le laboratoire d'EFR. Il n'a donc pas été mesuré pour une partie de la population.

- L'exploration de la force des muscles respiratoires :

La P<sub>I</sub>max, la P<sub>E</sub>max et le SNIP sont les 3 paramètres mesurés dans notre centre pour la surveillance de la sclérose latérale amyotrophique. Les méthodes de réalisation sont conformes à celles de Black et Hyatt pour P<sub>I</sub>max et P<sub>E</sub>max (41) et à celle d'Heritier et Rham pour le SNIP (56) et ont été décrites en première partie. Les mesures de P<sub>I</sub>max, P<sub>E</sub>max et du SNIP sont effectuées respectivement au volume résiduel, à la capacité totale et à la capacité résiduelle fonctionnelle. Pour P<sub>I</sub>max et P<sub>E</sub>max, nous avons mesuré la pression moyenne maintenue une seconde et non la pression au pic.

Les 3 tests sont effectués par un appareil de mesure de pression (buccale ou nasale) MicroRPM<sup>®</sup> produit par Micro Medical<sup>®</sup>. Le dispositif affiche directement le résultat en cmH<sub>2</sub>O sur un écran à cristaux liquides. L'interface utilisée pour P<sub>I</sub>max et P<sub>E</sub>max est la même que pour la spirométrie. Pour le SNIP, l'interface est une seringue de 10ml sur laquelle est disposé un coussinet Adam<sup>®</sup> pour VNI nasale, ce dispositif a été décrit par Chaudri et al. (192).

En moyenne, il est réalisé à chaque évaluation 3 mesures de P<sub>I</sub>max et de P<sub>E</sub>max et 3 mesures de SNIP par narine. L'ensemble des valeurs en cmH<sub>2</sub>O sont reportées sur le compte rendu papier, seule la valeur la plus élevée pour chaque test est rentrée dans la base CleanWeb. C'est cette dernière qui a été prise en compte pour l'étude.

Les valeurs théoriques utilisées sont différentes entre le laboratoire d'EFR (Wilson puis Hautman pour la P<sub>I</sub>max, Wilson puis Uldry pour la P<sub>E</sub>max et Uldry pour le SNIP) et la base de données CleanWeb (Uldry pour P<sub>I</sub>max, P<sub>E</sub>max et SNIP). Pour uniformiser les résultats il a été décidé de recalculer les valeurs en fonction des théoriques de Wilson et al pour P<sub>I</sub>max et P<sub>E</sub>max (49) et d'Uldry et Fitting pour le SNIP (50). Néanmoins, devant l'absence de consensus sur les valeurs théoriques à employer et les écarts-types souvent importants, il a été décidé d'analyser les mesures en valeur absolue (cmH<sub>2</sub>O) et en pourcentage de la théorique.

## 2.5 Objectifs de l'étude

### 2.5.1 Objectif principal

L'objectif principal de cette étude était de faire un état descriptif des variables spirométriques au moment de l'évaluation qui précède la proposition de mise sous VNI. Nous avons pu ainsi confronter la pratique dans notre centre aux recommandations internationales.

### 2.5.2 Objectifs secondaires

- 1- L'un des objectifs secondaires était de détecter les paramètres fonctionnels respiratoires précoces indépendamment associés avec la mise en place d'une VNI au moment du diagnostic.
- 2- Le deuxième objectif secondaire avait pour but d'évaluer l'observance de la VNI dans notre centre.

## 2.6 L'analyse statistique

L'ensemble des analyses statistiques ont été réalisées à partir du logiciel SAS<sup>®</sup> version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Les analyses descriptives seront réalisées selon la méthode suivante :

- Les variables quantitatives seront décrites selon moyenne  $\pm$  écart type ou/et médiane, intervalle interquartile et extrêmes.
- Les variables qualitatives seront décrites par les effectifs, pourcentages et intervalles de confiance à 95% calculés selon la méthode exacte.

#### ➤ Description des paramètres EFR lors de la proposition de VNI :

Une description des EFR au moment de la proposition de VNI a été réalisée selon les modalités décrites précédemment. La faisabilité de chaque test a également été décrite.

Des comparaisons ont été faites entre forme bulbaires et spinales. Pour les variables qualitatives, nous avons utilisé le test de Fischer ou le test du Chi<sup>2</sup> en fonction de la taille de l'échantillon. Les variables quantitatives, ont été analysées grâce au test de Mann-Whitney (les variables ne suivant pas la loi normale).

➤ Evaluation de la valeur prédictive des EFR ans la mise sous VNI :

Pour commencer, nous avons fait une analyse descriptive des caractéristiques générales, neurologiques et respiratoires des patients au moment du diagnostic.

Une analyse de survie a été menée afin d'identifier les variables significativement et indépendamment associées avec la mise en place d'une VNI au diagnostic. Le temps de base était le délai entre la date de diagnostic et la date de survenue de la VNI. Les patients n'ayant pas eu de VNI ont été censurés à la date de décès ou à la date de la dernière évaluation neurologique (pour les patients vivants ou perdus de vue).

Nous avons utilisé en analyse univariée la méthode de Kaplan Meier et le test du log Rank ainsi que le modèle de Cox univarié. Nous avons préalablement évalué la linéarité du risque pour chaque variable quantitative par la méthode graphique. Les variables non linéaires (SNIP, DPT, PImax en pourcentage de la théorique, score ALSFRS, score bulbaire et l'âge) ont été catégorisés sur la médiane ou à partir de seuils décrits dans la littérature (seuils EFNS pour les variables EFR). Le risque lié aux rapports VEMS/CVL et VEMS/CVF était également non linéaire (augmentation pour les valeurs basses et hautes). Il a donc été décidé de ne pas intégrer ces 2 variables dans les analyses devant la difficulté de déterminer un seuil et leur faible pertinence dans la décision de mise sous VNI. Chaque seuil a été vérifié selon le critère d'information Akaike.

Nous avons utilisé en analyse multivariée le modèle de Cox multivarié. Les variables retenues dans le modèle multivarié initial ont été celles qui présentaient un degré de significativité  $<0,20$  sauf pour certaines variables ayant un intérêt pronostique prouvé dans la littérature. Le modèle a été simplifié selon la méthode pas à pas descendante en recherchant des confusions entre les variables. Le modèle final ne comprenait que les variables présentant un degré de significativité  $<0,05$  et les variables sources de confusion. Les interactions pertinentes ont été recherchées.

➤ Evaluation de l'observance de la VNI :

Premièrement, nous avons fait une analyse descriptive à la première évaluation sous ventilation puis à la dernière évaluation pour les patients ayant plus d'une évaluation. L'analyse descriptive a été réalisée selon les principes décrits ci-dessus. Enfin nous avons réalisé une comparaison entre la première et la dernière évaluation grâce au test t de Student pour les variables paramétriques et le test de Wilcoxon pour celles qui ne le sont pas. Le caractère paramétrique ou non de chaque variable ayant été testé préalablement par le test de Shapiro-Wilk.



## 3. RESULTATS

Sur les 969 patients répertoriés dans CleanWeb, 511 ont été diagnostiqués entre 2001 et 2011 et parmi eux, 358 ont eu un score d'Airlie house compatible au cours de leur évolution. 68 patients ont été exclus car ils ont eu moins de 2 EFR au CHU de Limoges au total ou avant la VNI, 5 parce qu'un traitement par VNI avait été mis en place antérieurement au diagnostic de SLA et 7 pour des données incohérentes ne pouvant être vérifiées. Au final, 278 patients répondaient aux critères d'inclusion et d'exclusion.

### 3.1 Evaluation des paramètres fonctionnels respiratoires au moment de la proposition de VNI

Sur la population globale, 148 patients (53%) ont bénéficiés d'un traitement par VNI. Le délai médian entre la proposition de VNI et sa mise en œuvre est de 17 jours avec des extrêmes allant de 0 à 403 jours. Seulement 6 patients (4%) ont refusés définitivement la VNI.

Parmi les 278 patients, 169 (61%) ont eu une proposition de VNI. 14 patients ont été exclus car le délai entre la dernière EFR et la proposition de la VNI était supérieur à 3 mois. Cette analyse descriptive concerne donc 155 patients.

#### - Description des EFR pour la population et en fonction de la forme clinique :

La description des EFR au moment de la proposition de VNI est regroupée dans le tableau ci-dessous.

La VNI a été proposée à 59% des formes spinales contre 48% pour les formes bulbaires. Des comparaisons ont été effectuées entre les 2 formes cliniques pour la CVF, la PImax, le SNIP et le DPT. Seul le DPT est statistiquement plus faible dans les formes bulbaires ( $p=0,007$ ).

	Population globale	Formes spinales	Formes bulbaires	N manq
<b>Nombre de patient</b>	155 (100%)	113 (73%)	42 (27%)	0
<b>Délai EFR-proposition VNI (jour)</b>	-10 ±23 (-87-0)	-10 ±22 (-84-0)	-8 ±23 (-87-0)	0
<b>CVL %</b>	56 ±2 (11-151)	56 ±22 (11-151)	56 ±22 (21-111)	0
<b>CVF %</b>	53 ±21 (17-122)	54 ±21 (17-122)	52 ±21 (18-111)	1
<b>VEMS %</b>	55 ±20 (22-114)	56 ±21 (22-114)	53 ±20 (23-103)	2
<b>VEMS/CVL</b>	78 ±15 (31-162)	79 ±15 (45-162)	75 ±15 (31-107)	2
<b>VEMS/CVF</b>	83 ±11 (46-100)	84 ±10 (58-100)	82 ±13 (46-100)	2
<b>DEP %</b>	48 ±22 (9-155)	50 ±24 (9-155)	41 ±15 (11-79)	7
<b>DPT (l/mn)</b>	214 ±98 (50-448)	229 ±102 (60-448)	167 ±70 (50-366)	33
<b>PI<sub>max</sub> (cmH<sub>2</sub>O)</b>	26 ±16 (5-118)	26 ±17 (5-118)	23 ±12 (7-56)	45
<b>PI<sub>max</sub> %</b>	35 ±21 (6-137)	35 ±22 (6-137)	32 ±17 (10-72)	44
<b>PE<sub>max</sub> (cmH<sub>2</sub>O)</b>	34 ±19 (6-99)	35 ±19 (8-99)	27 ±17 (6-76)	45
<b>PE<sub>max</sub> %</b>	30 ±15 (7-76)	31 ±16 (8-76)	26 ±15 (7-61)	44
<b>SNIP (cmH<sub>2</sub>O)</b>	26 ±16 (5-135)	27 ±18 (5-135)	24 ±9 (9-39)	34
<b>SNIP %</b>	29 ±16 (6-130)	29 ±18 (6-130)	27 ±10 (9-49)	34

Tableau 12 : description des variables EFR lors de la proposition de VNI ; N manq. : nombre de données manquantes pour chaque variable ; présentation des résultats sous la forme moyenne ± écart-type (minimum-maximum).

Nous avons également décrit la répartition des patients en fonction des seuils recommandés par l'EFNS pour la mise sous VNI et pour l'instauration d'une aide à la toux (pour DPT et PE<sub>max</sub>). La comparaison entre les 2 formes clinique n'est significative que pour le DPT (p=0,0038) et le SNIP (p=0,038).

	Population globale n=155	Formes spinales n=113	Formes bulbaires n=42	Comparaison bulbaire/spinale	N manq.
<b>CVF &lt; 80%</b>	139 (90%)	103 (91%)	36 (88%)	p=0,55	1
<b>CVF &lt; 50%</b>	71 (46%)	52 (46%)	19 (46%)	p=0,97	1
<b>DPT &lt; 270 l/mn</b>	89 (73%)	61 (66%)	28 (93%)	<b>p=0,0038</b>	33
<b>PI<sub>max</sub> &lt; 60 cmH<sub>2</sub>O</b>	107 (97%)	85 (97%)	22 (100%)	p=1,00	45
<b>PE<sub>max</sub> &lt; 45 cmH<sub>2</sub>O</b>	84 (76%)	68 (76 %)	16 (80%)	p=0,78	45
<b>SNIP &lt; 40 cmH<sub>2</sub>O</b>	107 (88%)	79 (85%)	28 (100%)	<b>p=0,038</b>	34

Tableau 13 : répartition des patients en fonction des seuils EFNS

- Description de la faisabilité des tests au moment de la proposition de VNI :

<b>Faisabilité</b>	<b>Population globale n=155</b>	<b>Formes spinales n=113</b>	<b>Formes bulbaires n=42</b>	<b>Comparaison bulbaire/spinale</b>	<b>N manq.</b>
<b>CVL</b>	155 (100%)	113 (100%)	42 (100%)	p=0,27	0
<b>CVF</b>	154 (99%)	113 (100%)	41 (98%)	p=0,27	0
<b>VEMS</b>	153 (99%)	112 (99%)	41 (98%)	P=0,46	0
<b>DEP</b>	148 (98%)	109 (98%)	39 (98%)	P=1,00	4
<b>DPT</b>	124 (83%)	93 (85%)	31 (79%)	P=0,47	6
<b>PImax</b>	110 (72%)	88 (79%)	22 (54%)	<b>p=0,002</b>	2
<b>PEmax</b>	110 (72%)	90 (80 %)	20 (50%)	<b>p=0,0002</b>	3
<b>SNIP</b>	121 (78%)	93 (84%)	28 (68%)	<b>p=0,035</b>	3

*Tableau 14 : évaluation de la faisabilité de chaque test en fonction de la forme clinique.*

Les formes bulbaires ont significativement plus de difficultés pour réaliser PImax, PEmax et le SNIP. Il est important de noter que ces problèmes de réalisation sont à l'origine de la majorité des valeurs manquantes pour les paramètres EFR.

## 3.2 Evaluation de la valeur prédictive des paramètres fonctionnels respiratoires au moment du diagnostic

Parmi les 275 patients, nous avons exclus 102 patients dont le délai entre le diagnostic et la première évaluation neurologique ou la première EFR était supérieur à 3 mois (qui est normalement le délai conseillé entre 2 évaluations). L'évaluation de la valeur prédictive des variables pour la mise sous VNI sera donc évaluée sur 176 patients.

### - Analyse descriptive au moment du diagnostic :

Cette analyse a été effectuée sur les 278 patients initiaux et sur les 176 retenus pour cet objectif. Dans un souci de continuité avec le reste de l'analyse nous exposerons ici seulement l'analyse pour les 176 patients, les résultats pour les 2 populations étant globalement superposables.

		<b>N manq</b>
<b>Age (années)</b>	65 ± 12 (23-93)	0
<b>Sexe</b>		0
- Féminin	98 (56%)	
- Masculin	78 (44%)	
<b>Poids (kg)</b>	67,7 ± 12,3 (41-109)	8
<b>IMC</b>	25 ± 4 (15-39)	8
<b>Perte de poids par rapport au poids de référence (%)</b>	-4,2 ± 6,6 (-26,4-12,0)	19
<b>Délai premiers symptômes /diagnostic (mois)</b>	9,6 ± 8,0 (0,8-48,1)	1
<b>Antécédents respiratoires</b>		
- Tabagisme	58 (32%)	0
- BPCO	7 (4%)	0
- Asthme	2 (1%)	0
- Apnée du sommeil	0	0
<b>Forme familiale</b>	14 (8%)	0
<b>Forme clinique</b>		
- Spinale	119 (68%)	0
- Bulbaire	57 (32%)	0
<b>Probabilité diagnostique (Airlie House)</b>		0
- Forme certaine	19 (11%)	
- Forme probable	62 (35%)	
- Forme probable + paraclinique	40 (23%)	
- Forme possible	55 (31%)	
<b>Scores neurologiques</b>		0
- ALSFRS	35± 6 (15-47)	
- Testing	132 ± 15 (71-150)	
- Score bulbaire	33± 7 (12-39)	
<b>Traitement par Riluzole</b>	176 (100%)	0

Tableau 15 : caractéristiques des patients au diagnostic hors EFR (résultats variables quantitatives sous la forme moyenne ± écart-type (minimum-maximum))

	<b>Moyenne</b>	<b>Ecart-type</b>	<b>Minimum</b>	<b>Médiane</b>	<b>Maximum</b>	<b>N manq.</b>
<b>CVF (%)</b>	94	24	31	93	153	0
<b>CVL (%)</b>	90	25	28	91	157	0
<b>VEMS (%)</b>	93	25	26	93	159	0
<b>VEMS/CVL (%)</b>	78	11	36	78	115	0
<b>VEMS/CVF (%)</b>	82	10	50	82	105	0
<b>DEP (%)</b>	78	28	13	78	155	9
<b>DPT (l/mn)</b>	317	152	32	303	797	51
<b>PImax</b>						
- <b>cmH2O</b>	48	27	8	41	136	34
- <b>%</b>	65	34	11	58	155	33
<b>PEmax</b>						
- <b>cmH2O</b>	59	34	8	55	146	30
- <b>%</b>	53	23	9	51	113	28
<b>SNIP</b>						
- <b>cmH2O</b>	49	26	10	45	170	25
- <b>%</b>	53	26	10	48	151	25

Tableau 16 : paramètres fonctionnels respiratoires au moment du diagnostic exprimés en valeur absolue et/ou en pourcentage de la théorique (%).

La spirométrie a pu être réalisée pour l'ensemble des patients au diagnostic. En revanche, la mesure de PImax, PEmax et du SNIP était impossible respectivement pour 13% (n=21), 9% (n=15) et 5% (n=8) des patients.

- Description survie et du délai de mise en place de la VNI pour les 176 patients :

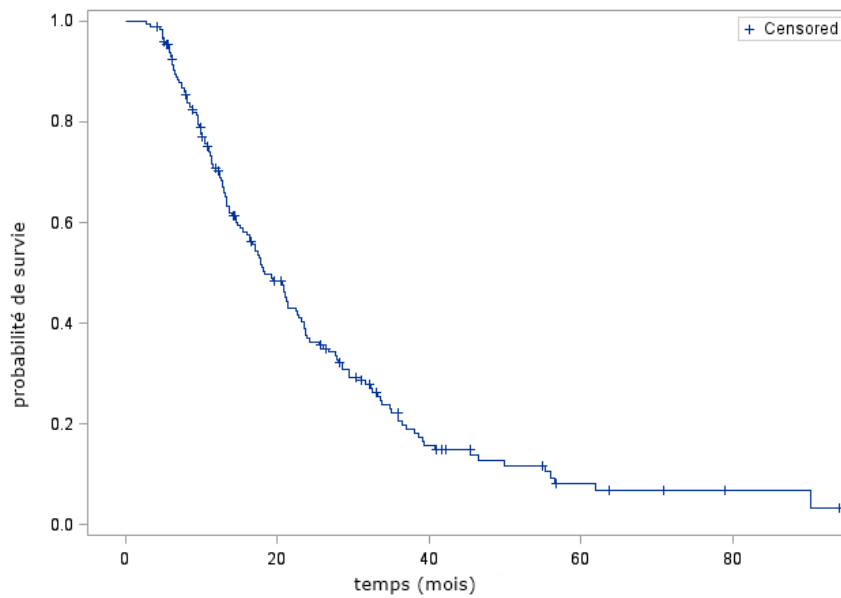


Figure 23 : illustration de la survie des 176 patients

Sur les 176 patients, 138 sont décédés au moment du recueil de données. Les 38 (22%) restants sont vivants ou perdus de vue et ont été censurés à la date de la dernière évaluation neurologique. La médiane de survie est de 18,2 mois à partir de la date de diagnostic.

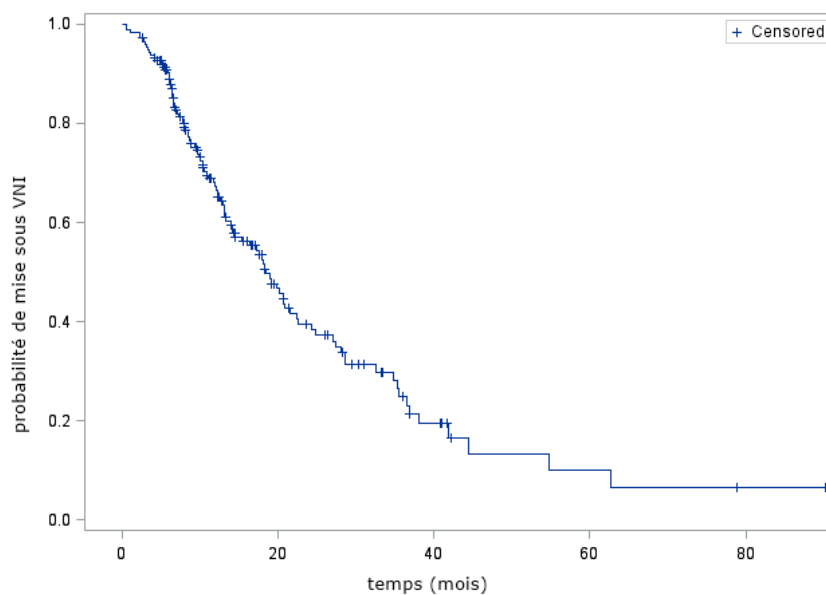


Figure 24 : probabilité de mise sous VNI pour les 176 patients

Sur les 176 patients, 57% (n=100) ont bénéficié d'un traitement par VNI, 4% (n=5) ont refusés définitivement le traitement. Les patients n'ayant pas eu de VNI ont été censurés sur la date de décès (12%) ou la date de la dernière consultation neurologie pour les patients non décédés (31%). La probabilité de mise sous VNI est de 50% à 18,5 mois (IC<sub>95%</sub> [14,1-22,3]). Le délai médian entre la proposition de VNI et sa mise en œuvre est de 15 jours (0-403). Enfin, le délai médian entre la mise en route de la VNI et le décès est de 6,1 mois (0-37,7).

- Analyse des facteurs prédictifs d'une mise en place d'une VNI au moment du diagnostic :

➤ Analyse univariée :

Les résultats complets de l'analyse univariée figurent dans l'annexe 4, seules les variables ayant été utilisées pour le modèle final de l'analyse multivariée sont reprises dans le tableau 17.

Pour les données EFR, toutes les variables analysées en continu (diminution de 10%) sont significatives (voir annexe 4) sauf la PEmax en pourcentage de la théorique (p=0,079). Dans un souci de cohérence avec le SNIP, toutes les variables ont été analysées aux seuils de la conférence de consensus EFNS (8) : CV < 80%, PImax < 60 cmH<sub>2</sub>O, SNIP < 40 cmH<sub>2</sub>O, PEmax < 45 cmH<sub>2</sub>O et DPT < 270 l/mn. Les données significatives sont la CVL (p=0,004), la CVF (p=0,003) et le SNIP (p=0.016).

Les variables non respiratoires significatives sont : l'âge (seuil à 60 ans, p=0,03), le score ALSFRS (seuil à 35, p=0,023), le testing musculaire (p=0.001) et le score de Airlie House (p=0.025).

➤ Analyse multivariée :

Afin de ne pas alourdir le modèle multivarié, nous avons choisi d'intégrer la CVF et non la CVL, les 2 valeurs étant normalement égales en l'absence de syndrome obstructif et la littérature utilisant davantage la CVF dans la SLA. De la même façon, nous n'avons pas pris le DEP et le VEMS bien qu'ils soient significatifs car ils évoluent proportionnellement à la CVF en l'absence d'obstruction bronchique. Pour plus de cohérence avec les variables EFR non linéaires (SNIP), il a été décidé d'analyser les variables à partir des seuils décrits précédemment. Au final, les variables utilisées sont la CVF, la PImax, la PEmax et le SNIP. Le DPT n'a pas été pas inclus (p>0.20).

Les variables d'ajustement retenues (p<0.20) au terme de l'analyse univariée sont : l'âge, les scores ALSFRS et Airlie House et le testing musculaire. Néanmoins, nous avons choisis d'intégrer également les variables dont le rôle

pronostique a été démontré dans la littérature : le sexe, le délai diagnostique, la forme clinique et par extension le score bulbaire.

	Résultats univariés			Résultats multivariés			N manq,
	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p	
<b>Délai diagnostique (augmentation de 3 mois)</b>	0,97	0,89-1,06	0,48	0,88	0,79-0,98	0,019	1
<b>Testing musculaire (augmentation de 10)</b>	1,21	1,05-1,40	0,001	1,32	1,06-1,65	0,012	0
<b>Forme clinique (bulbaire vs spinale)</b>	0,78	0,34-1,78	0,55	2,91	1,27-6,67	0,012	0
<b>Score bulbaire * (supérieur à 35)</b>	0,78	0,52-1,19	0,22				0
<b>CVF (inférieure à 80%)</b>	1,9	1,24-2,92	0,003	2,18	1,26-3,77	0,005	0
<b>SNIP (inférieur à 40 cmH2O)</b>	1,73	1,11-2,71	0,016	2,15	1,61-3,99	0,015	25
<b>PEmax * (inférieure à 45 cmH2O)</b>	1,33	0,83-2,10	0,24				30

*Tableau 17 : modèle multivarié final, les variables non significatives ont été supprimés lorsqu'elles ne provoquaient pas de confusion, \* : variables conservées pour cause de confusion avec une variable significative.*

Les variables non significatives ayant été supprimés progressivement sont : la perte de poids (p=0,87), la PImax (p=0,48), le sexe (p=0,78), le Airlie House (p=0,4) et l'âge (p=0,09). Bien que non significatifs, la PEmax (p=0,28) et le score bulbaire (p=0,53) n'ont pas pu être supprimés à cause de confusion avec, respectivement, le SNIP et la forme clinique. Il n'a pas été mis en évidence d'interaction entre le SNIP, la CVF et la forme clinique.



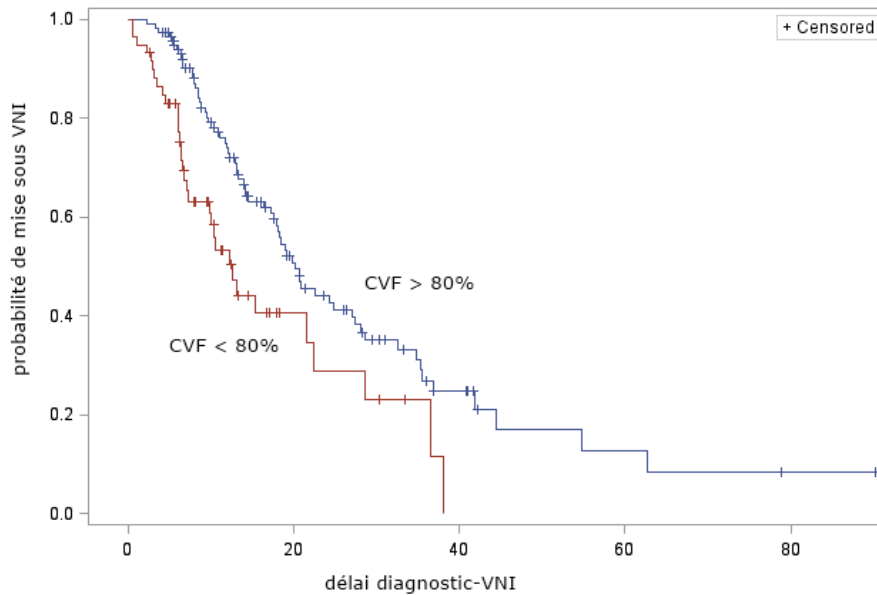


Figure 25 : illustration de la probabilité de mise sous VNI en fonction de la CVF

Le délai médian de mise sous VNI est de 20,0 mois (IC95% [17,5-27,4]) pour une CVF supérieure à 80% contre 12,5 mois (IC95% [7,3-22,3]) lorsqu'elle est inférieure à 80%

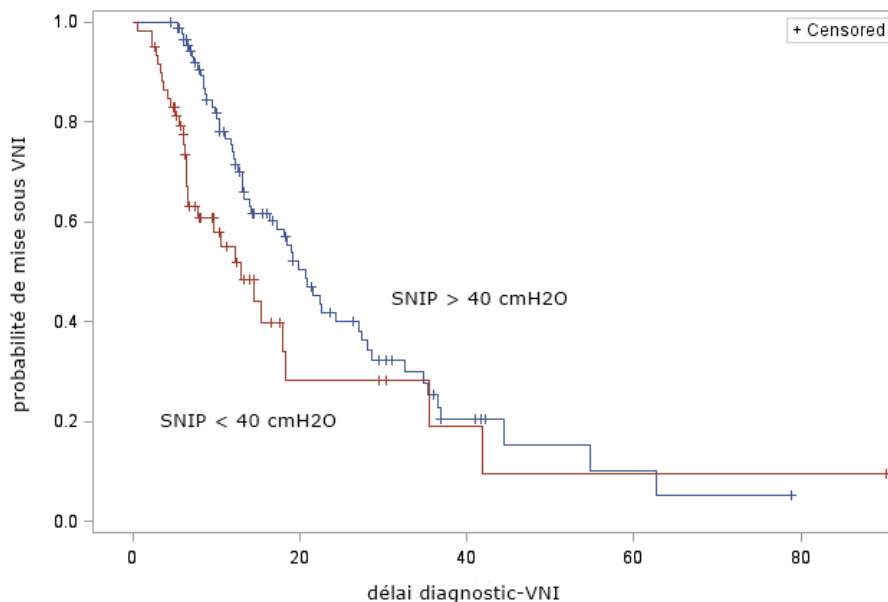


Figure 26 : illustration de la probabilité de mise sous VNI en fonction du SNIP

Le délai médian de mise sous VNI est de 20,6 mois (IC95% [14,1-27,0]) pour un SNIP supérieur à 40 cmH<sub>2</sub>O contre 13,0 mois (IC95% [6,6-18,2]) lorsqu'il est inférieur à 40 cmH<sub>2</sub>O.

### 3.3 Evaluation de l'observance de la VNI

- Analyse descriptive à la première évaluation :

Dans la base de données CleanWeb, 63 patients parmi ceux répondant aux critères de l'étude ont une ou plusieurs évaluations sous ventilation. 4 patients ont été exclus de l'analyse car ils étaient trachéotomisés au moment des évaluations. Au terme de cette première évaluation, la VNI a été arrêtée pour 6% des patients (n=3).

	<b>Moyenne</b>	<b>Ecart-type</b>	<b>Minimum</b>	<b>Médiane</b>	<b>Maximum</b>	<b>N manq</b>
<b>Satisfaction</b>	7,13	1,87	1,00	7,00	10,00	12
<b>Utilisation le jour</b> (heure)	1,23	1,88	0,00	0,00	8,00	11
<b>Utilisation la nuit</b> (heure)	6,04	3,77	0,00	7,00	12,00	6
<b>Utilisation totale</b> (heure)	7,02	4,13	0,00	8,00	16,00	12
<b>PaO2 (mmHg)</b>	78	16	44	77	138	21
<b>Saturation (%)</b>	94	3	83	95	98	21
<b>PaCO2 (mmHg)</b>	42	6.5	28	42	62	21
<b>Bicarbonates</b> (mmol/l)	27,69	2,71	21,70	27,60	36,50	23
<b>PH (mmHg)</b>	7,43	0,04	7,36	7,43	7,53	21

*Tableau 18 : analyse descriptive des variables quantitatives lors de la première évaluation sous ventilation (N manq = nombre de données manquantes pour chaque variable)*

➤ Nombre d'heures d'utilisation de la VNI à la première évaluation :

	<b>Aucune utilisation</b>	<b>Utilisation de 1 à 4 heures</b>	<b>Utilisation 5h et plus</b>	<b>N manq.</b>
<b>Utilisation la journée</b>	56,3 % (n=27)	35,4 % (n=17)	8,3 % (n=4)	11
<b>Utilisation la nuit</b>	18,9 % (n=10)	17,0 % (n=9)	64,1 % (n=34)	6
<b>Utilisation globale</b>	8,5 % (n=4)	21,3 % (n=10)	70,2 % (n=33)	12

Tableau 19 : utilisation de la VNI en nombre d'heure

Environ 44% des patients utilisent la VNI le jour et seulement 17% font plus de 2 heures la journée. L'utilisation se fait majoritairement la nuit (81 % des patients) avec plus de 7 heures de VNI pour la moitié des patients. Au final, 36% (n=14) font moins de 4 heures de VNI par jour, les raisons évoquées sont regroupées dans le tableau ci-dessous :

<b>Causes de non observance</b>	<b>N patients</b>	<b>Pourcentage des non observant (n=14)</b>	<b>Pourcentage global (n=59)</b>
<b>Bénéfice insuffisant</b>	1	7,1	1,7
<b>Intolérance</b>	3	21,4	5,1
<b>Manque de motivation</b>	7	50,0	11,9
<b>Utilisation difficile</b>	1	7,1	3,39

Tableau 20 : raisons évoquées pour expliquer une utilisation de la VNI inférieure à 4 heures

➤ Satisfaction des patients vis-à-vis de la VNI à la première évaluation :

La satisfaction de la VNI a été évaluée grâce à une échelle visuelle analogique (EVA). 74.5% des patients ont une EVA supérieure ou égale à 7 et 17% ont une EVA inférieure à 5.

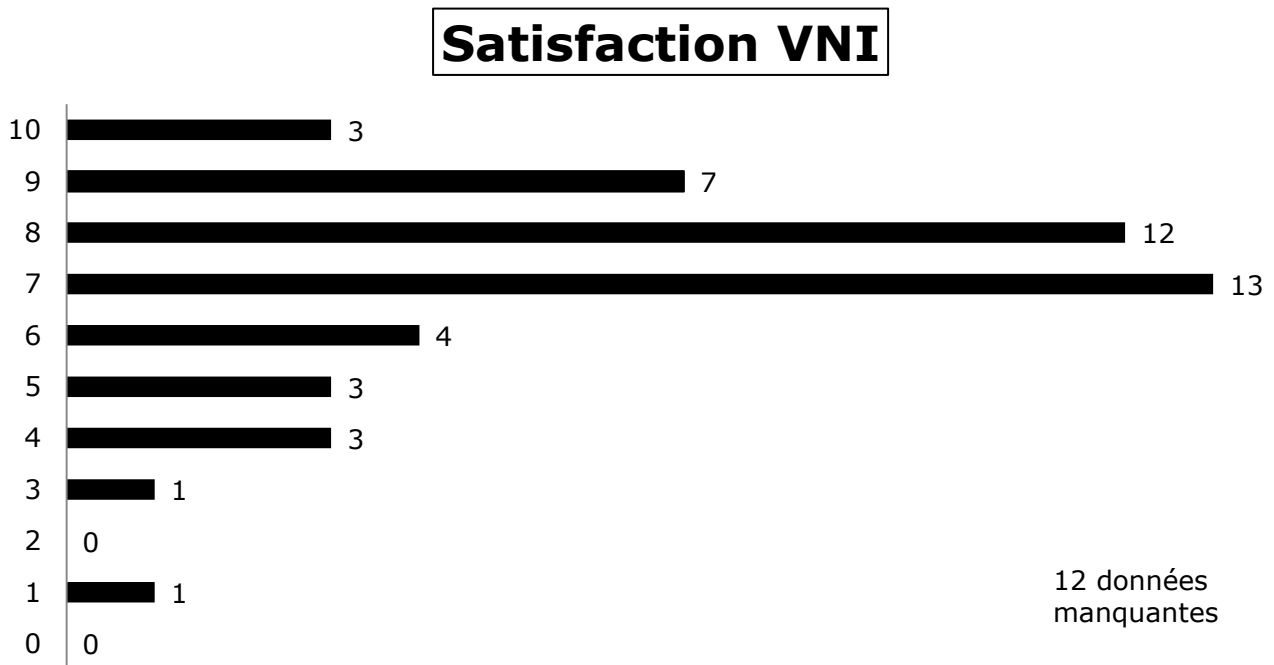


Figure 27 : évaluation satisfaction de la VNI par EVA, 0 étant l'absence de satisfaction et 10 la satisfaction maximale.

- Comparaison observance entre la première et la dernière évaluation :

Parmi les 59 patients décrits ci-dessus, 39 ont eu plus d'une évaluation et ont donc pu être comparés. L'analyse descriptive des variables à la première et à la dernière ont été regroupés en annexe 5.

	Minimum	Quartile inférieur	Médiane	Quartile supérieur	Maximum	N Manq.	p
<b>Evolution satisfaction VNI</b>	-7	-2	0	1	9	10	0,2
<b>Evolution utilisation globale</b>	-7	-1	1	5	19	11	0,07
<b>Evolution SaO2</b>	-4	-2	-1	1	3	17	0,15
<b>Evolution PaO2</b>	-74,9	-13,9	-4,2	0,9	20,2	17	0,04
<b>Evolution PaCO2</b>	-13,2	-0,5	2,0	6,5	21,4	17	0,08
<b>Evolution bicarbonates</b>	-5,2	-0,2	0,9	2,3	8,3	19	0,06
<b>Evolution pH</b>	-3,06	-0,02	0,00	0,04	0,07	18	0,75
<b>Délai entre les 2 évaluations (en mois)</b>	1,6	5,0	7,8	17,6	36,7	0	

*Tableau 21 : évolution des variables quantitatives entre la première et la dernière évaluation*

Le délai moyen entre la première et la dernière évaluation sous VNI est de 11 mois. La VNI a été arrêtée pour 3 patients au terme de la dernière consultation. Le pourcentage de patients utilisant la VNI moins de 4 heures lors de la première évaluation est de 30% (n=9) contre 18% (n=6) à la dernière. L'évolution n'est significative que pour la PaO2 et à la limite de la significativité pour l'utilisation globale, la PaCO2 et les bicarbonates.

## 4. DISCUSSION

### 4.1 Evaluation des paramètres fonctionnels respiratoires lors de la proposition de VNI

Notre travail montre que les EFR ayant motivé la proposition de la VNI sont fortement perturbés avec un déficit ventilatoire restrictif souvent très sévère (CVF moyenne à 53%). La dégradation des explorations de la force musculaire inspiratoire (P<sub>I</sub>max et SNIP) est encore plus marquée. Ce point peut être expliqué par une sensibilité supérieure à la spirométrie standard sans que l'on puisse écarter l'existence d'efforts sous maximaux ou des réalisations imparfaites notamment à un stade avancé de la maladie. Le DEP et le VEMS sont diminués dans des proportions proches de la CVF et n'apportent donc pas d'information supplémentaire dans l'atteinte respiratoire de la SLA sauf en cas de syndrome obstructif associé. Il en est de même pour les rapports VEMS/CVF et VEMS/CVL dont les valeurs moyennes dans notre population sont normales.

Au moment de la proposition de VNI, environ 90% des patients ont des valeurs en dessous des seuils recommandés par l'EFNS (CVF<80%, P<sub>I</sub>max<60cmH<sub>2</sub>O et SNIP<40cmH<sub>2</sub>O) (8). Les valeurs moyennes pour la CVF, la P<sub>I</sub>max et le SNIP sont même nettement inférieures à ces seuils (respectivement 53%, 26 cmH<sub>2</sub>O et 26cmH<sub>2</sub>O). Si on se base uniquement sur les EFR, la VNI aurait pu être proposée de manière plus précoce et ce d'autant plus que Lechtzin et al ont montré une survie supérieure chez les patients ayant une CVF>65% lors de l'instauration de la VNI (169). Néanmoins, le seuil de 80% de CVF n'est recommandé par l'EFNS que depuis 2005 et les consensus français (HAS) et américain conservent un seuil à 50% de la théorique (8, 77) ce qui pourrait éventuellement expliquer la valeur basse de la CVF dans notre étude.

De plus, cette analyse est prise en défaut par l'absence, dans notre étude, des critères cliniques et paracliniques (GDS et oxymétrie nocturne) qui ont également une grande importance dans la décision de mise sous VNI. L'existence de signes cliniques est indispensable dans les recommandations pour prescrire une VNI même si les symptômes n'apparaissent le plus souvent que pour une CVF inférieure à 50% (35). Il est donc logique de constater des EFR à ce point altéré lorsque l'on se base sur des critères cliniques pour prescrire une VNI. La diminution des paramètres EFR pourrait donc être utilisée comme un marqueur plus précoce dans l'indication d'une VNI.

Dans notre étude, les EFR ne sont pas significativement plus perturbés dans les formes bulbaires sauf pour le DPT. Cette diminution du DPT avait déjà été rapportée par Hadjikoutis et al. (130) et indique bien l'importance des voies

aériennes supérieures dans la genèse d'une toux efficace. Une moins bonne réalisation dans les formes bulbaires pourrait aussi expliquer cette différence mais le même problème devrait logiquement être constaté avec les autres tests. D'autres études notamment celle de Lyall et al. avaient mis en évidence une P<sub>I</sub>max significativement plus faible chez les bulbaires que nous n'avons pas retrouvé dans notre étude (123). Mais cette partie de l'analyse ne concernant que les patients ayant eu une proposition de VNI, nous avons probablement sélectionné les atteintes bulbaires les moins sévères ce qui pourrait expliquer l'absence de différence entre les 2 formes cliniques.

Notre étude souligne également l'intérêt de mettre en place les techniques de désencombrement bronchique en même temps que la VNI puisque 76% des patients ont un DPT inférieur à 270 l/mn.

A un stade avancé de la maladie, environ 25% des malades n'arrivent plus à réaliser P<sub>I</sub>max, P<sub>E</sub>max et le SNIP contre un seul patient pour la CVF. Cette donnée va à l'encontre de l'étude de Morgan et al qui retrouve une plus grande faisabilité du SNIP par rapport à la CVF (96% contre 86%) (5). Les problèmes de fermeture de bouche de plus en plus fréquents avec l'évolution de la maladie expliquent très probablement les difficultés de réalisation rencontrés par certains patients étudiés. Le fait que les formes bulbaires réussissent significativement moins à réaliser P<sub>I</sub>max, P<sub>E</sub>max et le SNIP renforce cette hypothèse. D'autre part, la CVF est réalisée avant les épreuves musculaires respiratoires dans notre centre, il est donc également possible que la fatigue des patients joue un rôle dans cette différence.

Entre 2001 et 2012, 53% des SLA suivis à Limoges ont bénéficié d'un traitement par VNI. Le centre expert SLA de l'Hôpital de la Salpêtrière a estimé à 16% en 2004 et à 51% en 2008 le nombre de patients sous VNI (161). Le taux de prescription dans notre centre sur les 10 dernières années est donc supérieur. Le délai de mise en œuvre de la VNI après la proposition nous paraît relativement court (médiane de 17 jours), en sachant que les délais les plus longs sont liés à des patients ayant refusé transitoirement la VNI.

## 4.2 Evaluation de la valeur prédictive des paramètres fonctionnels respiratoires au moment du diagnostic

Cette étude montre que la CVF inférieure à 80% et le SNIP inférieur à 40 cmH<sub>2</sub>O sont les seuls paramètres EFR indépendamment prédictifs d'une mise sous VNI au diagnostic (hazard ratio respectivement à 2,18 IC95%(1,61-3,99) et 2,15 IC95%(1,61-3,99)). Même si il n'y a pas à notre connaissance d'étude similaire, nos résultats sont en accord avec ceux de Czaplinski et al qui montrent que les patients ayant une CVF inférieure à 75% au diagnostic ont un pronostic plus sombre (2,9 ans contre 4) et progressent plus rapidement (4). De la même façon, Morgan et al ont montré qu'un SNIP inférieur à 40cmH<sub>2</sub>O est prédictif d'une mortalité à 6 mois avec une sensibilité à 97% et une spécificité à 79% (5). Chez les patients avec une CVF inférieure à 80% et un SNIP inférieur à 40 cmH<sub>2</sub>O, la VNI est instaurée dans un délai médian d'environ 13 mois après le diagnostic contre 20 mois pour les patients dont l'atteinte respiratoire est moindre au diagnostic. L'implication clinique de la mise en évidence de « facteurs de risques de VNI » peut sembler limitée dans une pathologie où tous les patients (sauf les formes bulbaires sévères) devraient bénéficier d'une VNI dès lors qu'ils remplissent les critères nécessaires. Néanmoins, l'utilisation de la CVF et du SNIP au diagnostic permettraient la détection d'une population à risque de dégradation respiratoire rapide dans une pathologie où l'évolution est très hétérogène (143). Ceux-ci pourraient bénéficier d'une surveillance accrue et d'une prise en charge respiratoire plus précoce, la VNI ayant clairement montré un intérêt en terme de survie, dans le ralentissement du déclin respiratoire et dans l'amélioration de la qualité de vie (6, 7, 167).

D'autre part, il n'existe pas à l'heure actuelle de supériorité prouvée entre les différents paramètres fonctionnels utilisés pour la mise en route d'une VNI. Notre étude montre que le SNIP et la CVF (et à un seuil élevé) sont prédictifs d'une VNI alors que la P<sub>Imax</sub> ne l'est pas que ce soit en analyse univariée ou en multivariée. Ceci peut sembler paradoxal car la sensibilité de la P<sub>Imax</sub> dans l'évaluation de la force des muscles respiratoires est supérieure à la CVF (54). Des réalisations imparfaites plus fréquentes avec la P<sub>Imax</sub> pourraient éventuellement expliquer l'absence de significativité de ce test. En revanche nous sommes en accord avec les études qui retrouvent une supériorité du SNIP sur la P<sub>Imax</sub> pour prédire la survie, l'hypercapnie et les troubles du sommeil (5, 123).

L'analyse des EFR confirme que l'atteinte des muscles respiratoires est présente le plus souvent dès le diagnostic avec des moyennes de P<sub>Imax</sub>, P<sub>E<sub>max</sub></sub> et SNIP respectivement à 48, 59 et 49 cmH<sub>2</sub>O. En revanche,



contrairement à d'autres études notre CVF moyenne est normale (94%) (35, 123). En écartant les patients ayant eu moins de 2 EFR avant l'instauration d'une VNI nous avons certainement sélectionné une population dont l'atteinte pulmonaire au diagnostic est moins sévère. Notre médiane de survie de 18 mois après le diagnostic est donc aussi potentiellement surestimée même si elle est identique à celle décrite par Sorenson et al (193).

### 4.3 Evaluation de l'observance de la VNI

Notre analyse, bien que limitée par un nombre de patient plus faible que pour les objectifs précédents et la fréquence des données manquantes, montre que l'observance de la VNI dans notre centre est plutôt bonne. En effet, environ 70% des patients sous VNI l'utilise plus de 4 heures par jour avec une utilisation majoritairement nocturne. Kleopa et al ont montré que le gain de survie n'était significatif que lorsque les patients utilisaient la VNI plus de 4 heures (7) et dans cette étude seulement 50% des patients le faisaient suffisamment. Plus récemment, Gruis et al ont retrouvé une observance similaire à la nôtre sur une cinquantaine patients (194). La durée d'utilisation pourrait encore être améliorée notamment par l'éducation thérapeutique puisque le principal motif de non observance est le manque de motivation du patient. Nous n'avons pas non plus mis en évidence d'augmentation significative de l'utilisation de la VNI entre la première et la dernière évaluation (augmentation médiane d'une heure) alors qu'il est généralement convenu que la dépendance augmente avec l'évolution de la maladie. Les données d'observance étant disponibles que depuis fin 2008, une partie des patients analysés sont toujours vivants. Il est donc possible que l'augmentation de l'utilisation ait été sous-estimée car certains patients n'ont pas encore atteint le stade terminal de leur insuffisance respiratoire.

Par ailleurs, il a été prouvé que la VNI améliore la qualité de vie de patients (6). Nous retrouvons cette donnée dans notre population avec 75% de patients satisfaits de la VNI (EVA supérieure ou égale à 7). Ce point souligne la bonne acceptation de ce traitement malgré les contraintes qu'il induit.

### 4.4 Limites de l'étude

La principale limite de notre étude est son caractère rétrospectif. Des erreurs ont pu avoir lieu pendant le recueil de données mais elles ont été minimisées par la recherche systématique de valeurs aberrantes au moment de l'analyse statistique. Le nombre de données manquantes est parfois conséquent (objectif sur l'observance) mais elles sont moins fréquentes pour les données les plus pertinentes (EFR notamment).

D'autre part, il est probablement difficile de généraliser les résultats de notre étude. En effet, la majorité des patients de notre centre sont suivis par un seul praticien, il est donc possible que l'analyse des facteurs prédictifs ait pu être influencée par ses habitudes de prescription. Néanmoins, la prescription d'une VNI dans notre centre répond aux mêmes critères nationaux et internationaux qu'ailleurs. L'exclusion des patients ayant eu moins de 2 EFR a probablement induit un biais de sélection en écartant des patients dont la progression est plus rapide. Par ailleurs, pour les 2 premiers objectifs l'absence de données cliniques ou paracliniques (surtout l'oxymétrie nocturne) a probablement restreint notre analyse.

Enfin, il est important de souligner que la bonne réalisation des EFR dépend de la coopération du patient et de la bonne méthodologie de l'opérateur. Des valeurs anormalement basses (« faux positifs ») sont possibles surtout pour P<sub>I</sub>max, P<sub>E</sub>max et le SNIP si la participation est mauvaise ou si l'opérateur n'encourage pas suffisamment le malade. Ainsi, une valeur basse de SNIP au moment du diagnostic ne pourra être interprétée que si elle est cohérente avec les résultats des autres données fonctionnelles respiratoires (P<sub>I</sub>max).

# CONCLUSION

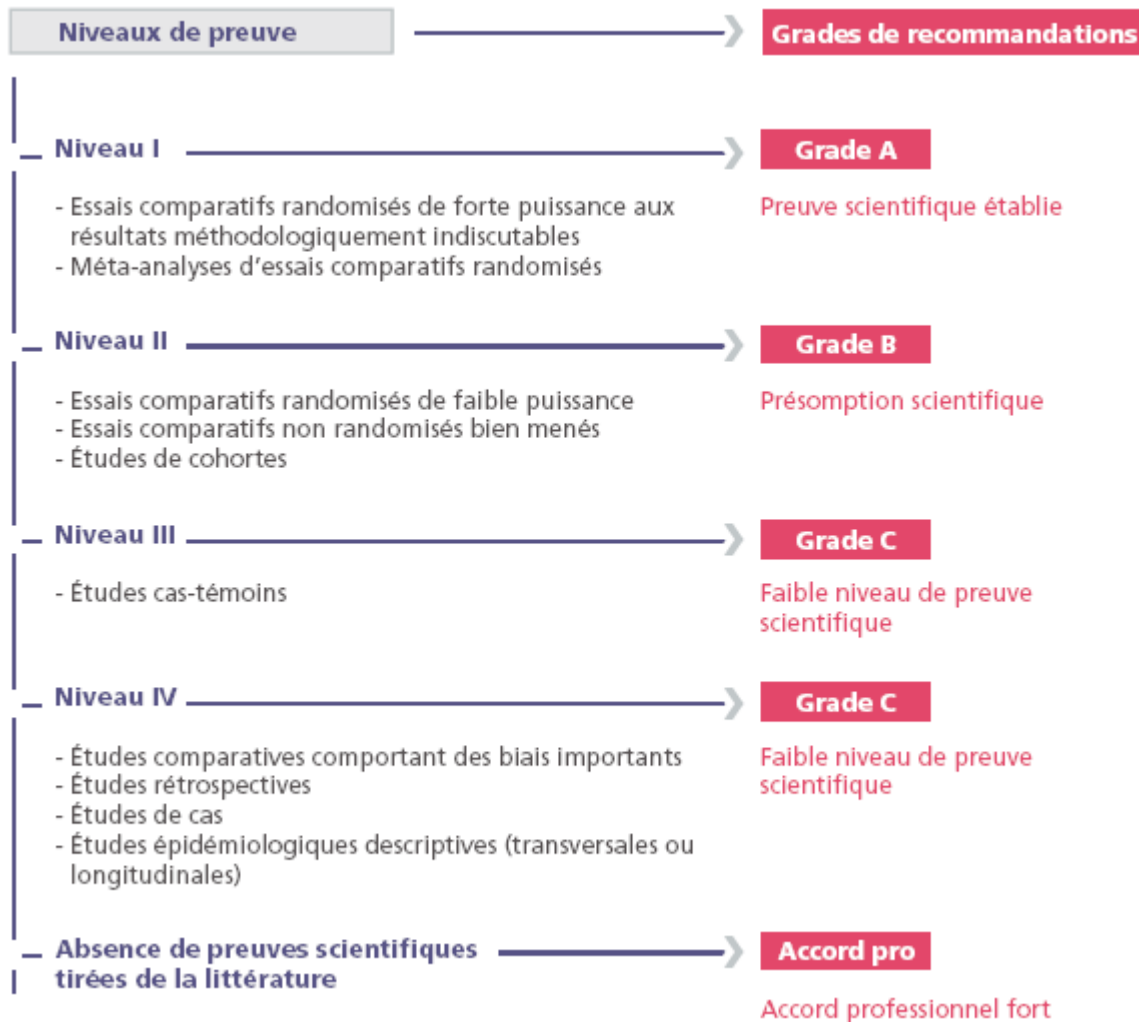
L'utilisation des critères recommandés actuellement pour l'indication de la VNI et notamment les critères cliniques, induit une instauration tardive avec une atteinte souvent déjà majeure de la fonction respiratoire des malades. Ainsi, l'utilisation de critères fonctionnels respiratoires dans l'évaluation des malades dans la SLA a donc un intérêt et doit être la plus précoce possible. En effet, la mise en évidence, au diagnostic, de valeurs fonctionnelles respiratoires prédictives d'une mise sous VNI (CVF inférieure à 80% de la théorique et SNIP inférieur à 40 cmH<sub>2</sub>O), permet la détection de malades susceptibles d'avoir une dégradation ventilatoire plus rapide. Ces patients pourraient alors bénéficier d'une surveillance respiratoire accrue et d'un traitement par VNI plus précoce afin de maintenir une qualité de vie correcte et éventuellement améliorer leur survie. Ce point est d'autant plus important que l'observance et l'acceptation de ce traitement sont relativement bonnes.

Il serait peut-être pertinent d'évaluer dans le cadre d'une étude prospective à venir l'impact de l'utilisation de ces critères sur l'évolution de la maladie.

Enfin, grâce aux données déjà disponibles, nous pourrions comparer la survie des patients sous VNI lorsque celle-ci a été instaurée avec un SNIP supérieur ou inférieur à 40 cmH<sub>2</sub>O.

# ANNEXES

## ANNEXE 1 : grades de recommandation



## ANNEXE 2 : Score ALSFRS

<b>1 Parole</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 – normale</li> <li>3 – perturbations détectables</li> <li>2 – intelligible avec répétition</li> <li>1 – utilise occasionnellement une communication non verbale</li> <li>0 – perte de la parole</li> </ul>
<b>2 Salivation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 – normale</li> <li>3 – hypersialorrhée discrète avec bavage nocturne</li> <li>2 – hypersialorrhée modérée mais permanente</li> <li>1 – hypersialorrhée gênante</li> <li>0 – bavage continu nécessitant l'utilisation d'un mouchoir</li> </ul>
<b>3 Déglutition</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 – alimentation normale</li> <li>3 – quelques fausses routes</li> <li>2 – consistance des aliments modifiée</li> <li>1 – suppléments alimentaires</li> <li>0 – alimentation parentérale exclusive</li> </ul>
<b>4 Écriture</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 – normale</li> <li>3 – lente et imprécise mais compréhensible</li> <li>2 – tous les mots ne sont pas compréhensibles</li> <li>1 – tient un stylo mais incapable d'écrire</li> <li>0 – incapable de tenir un stylo</li> </ul>
<b>5 Hygiène</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 – normale</li> <li>3 – autonome mais avec efficacité diminuée</li> <li>2 – assistance occasionnelle ou substitution</li> <li>1 – assistance d'une tierce personne requise</li> <li>0 – assistance permanente totale</li> </ul>
<b>6a Préparation des aliments</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 – normale</li> <li>3 – lente et maladroit mais seul</li> <li>2 – aide occasionnelle pour couper les aliments</li> <li>1 – les aliments sont préparés mais mange seul</li> <li>0 – doit être nourri</li> </ul>
<b>6b En cas de gastrostomie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 – utilisation normalement autonome</li> <li>3 – maladroit mais toutes les manipulations sont effectuées seul</li> <li>2 – aide nécessaire pour la mise en place</li> <li>1 – fourni une aide minime aux soignants</li> <li>0 – doit être nourri</li> </ul>
<b>7 Mobilisation au lit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 – normale</li> <li>3 – lenteur et maladresse mais autonome</li> <li>2 – ajuste les draps avec difficulté</li> <li>1 – peut bouger mais pas se retourner dans le lit</li> <li>0 – dépendant</li> </ul>
<b>8 Marche</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 – normale</li> <li>3 – difficultés de déambulation</li> <li>2 – marche avec assistance</li> <li>1 – mouvements sans déambulation</li> <li>0 – pas de mouvement des jambes</li> </ul>

<b>9 Montée d'escaliers</b>	<p>4 – normale  3 – lente  2 – fatigue  1 – aide nécessaire  0 – impossible</p>
<b>10 Dyspnée</b>	<p>4 – absente  3 – à la marche  2 – dans une ou plus des situations suivantes : repas, toilette, habillage  1 – au repos, difficultés respiratoires en position assise ou allongée  0 – difficulté importante, envisage l'utilisation d'un appareil de ventilation mécanique</p>
<b>11 Orthopnée</b>	<p>4 – absente  3 – quelques difficultés pour dormir la nuit en raison d'un souffle court, n'utilise habituellement pas plus de 2 oreillers  2 – besoin de plus de 2 oreillers pour dormir  1 – ne peut dormir qu'assis  0 – ne peut pas dormir</p>
<b>12 Insuffisance respiratoire</b>	<p>4 – absente  3 – utilisation intermittente d'une assistance ventilatoire  2 – utilisation continue d'une VNI la nuit  1 – utilisation continue d'une VNI jour et nuit  0 – ventilation mécanique invasive par intubation ou trachéotomie</p>

### ANNEXE 3 : liste des variables recueillies

<b>Données générales</b>	Sexe Date de naissance Date de diagnostic Date d'apparition des symptômes Age du patient au début des symptômes Taille Poids Poids de référence Indice de masse corporel Tabagisme Antécédents de BPCO, d'asthme ou de syndrome d'apnée du sommeil Forme sporadique ou familiale Forme bulbaire ou sporadique Décès (oui/non) et Date de décès Gastrostomie (oui/non) et Date de mise en place Date de la proposition de VNI Réponse du patient à la proposition de VNI Mise en place de VNI (oui/non) et date de survenue Date d'arrêt de la VNI (si elle survient avant le décès) Mise en place oxygénothérapie (oui/non) et date de survenue Réalisation trachéotomie (oui/non) et date de survenue
<b>Données neurologiques rassemblées pour chaque évaluation</b>	Date de l'évaluation Poids Indice de masse corporel Score d'Airlie House Score ALSFRS Testing musculaire MRC Score bulbaire
<b>Données respiratoires rassemblées pour chaque évaluation</b>	Date de l'évaluation Faisabilité de chaque test CVL en pourcentage de la théorique CVF en pourcentage de la théorique VEMS en pourcentage VEMS/CVF en pourcentage VEMS/CVL en pourcentage Débit de pointe en pourcentage de la théorique Débit de pointe à la toux en litres par minute PImax en cmH <sub>2</sub> O et en pourcentage de la théorique PEmax en cmH <sub>2</sub> O et en pourcentage de la théorique SNIP en cmH <sub>2</sub> O et en pourcentage de la théorique

<b>Données d'observance et de tolérance de la VNI pour chaque évaluation</b>	Date de l'évaluation Satisfaction du patient Nombre d'heures d'utilisation diurne et nocturne Les causes expliquant la mauvaise observance Evolution des symptômes sous ventilation Evolution des GDS sous ventilation
--	---

*Tableau 22 : liste des variables recueillies*



## ANNEXE 4 : résultats analyse univariée

	HR	IC 95%	p	n
<b>Variables générales</b>				
- Age * (supérieur à 60ans)	1,60	1,04-2,47	0,03	176
- Sexe (femme vs homme)	0,80	0,54-1,18	0,27	176
- Forme familiale	0,78	0,34-1,78	0,55	176
- Forme clinique (bulbaire vs spinale)	1,14	0,73-1,78	0,56	176
- Délai diagnostique (augmentation de 3 mois)	0,97	0,89-1,06	0,48	175
- Perte de poids * (supérieure à 5%)	1,20	0,80-1,79	0,38	157
- IMC	1,04	0,99-1,08	0,07	174
<b>Variables neurologiques</b>				
- ALSFRS * (supérieur à 35)	0,63	0,43-0,94	0,023	176
- Testing (diminution de 10 points)	1,21	1,05-1,40	0,001	176
- Score bulbaire * (supérieur à 35)	0,78	0,52-1,16	0,22	176
- Airlie House (certain vs probable)	0,59	0,31-1,14	0,025	176
- Airlie House (certain vs possible)	0,39	0,19-0,80	0,025	176
<b>Variables EFR</b>				
- CVL % (diminution de 10%)	1,23	1,12-1,34	<0,001	176
- CVL % (inférieure à 80%)	1,90	1,24-2,92	0,004	176
- CVF % (diminution de 10%)	1,20	1,11-1,30	<0,001	176
- CVF % (inférieure à 80%)	1,90	1,24-2,92	0,003	176
- VEMS % (diminution de 10%)	1,19	1,10-1,29	<0,001	176
- DEP % (diminution de 10%)	1,14	1,06-1,24	<0,001	167
- DPT I/mn * (inférieur à 270 I/mn)	1,36	0,84-2,22	0,21	125
- PImax cmH2O (diminution de 10%)	1,12	1,03-1,21	0,01	142
- PImax cmH2O (inférieure à 60 cmH2O)	1,42	0,89-2,28	0,14	142
- PImax % * (inférieure à 60 %)	1,51	0,98-2,34	0,063	143
- PEmax cmH2O (diminution de 10%)	1,08	1,00-1,16	0,049	146
- PEmax % (diminution de 10%)	1,08	0,99-1,20	0,079	148
- PEmax cmH2O (inférieure à 45 cmH2O)	1,33	0,83-2,10	0,24	146

- <b>SNIP cmH2O * (inférieur à 40 cmH2O)</b>	1,73	1,11-2,71	0,016	151
- <b>SNIP % * (inférieur à 40 %)</b>	2,48	1,53-4,02	0,0002	151

*Tableau 23 : résultats analyse univariée des variables générales, neurologiques et EFR en continu et/ou à partir d'un seuil ; \* : variables quantitatives sans linéarité du risque ; % : valeur en pourcentage de la théorique*

**ANNEXE 5 :** Description des variables quantitatives de la première et de la dernière évaluation sous VNI pour le 39 patients

	Moyenne		Ecart-type		Minimum		Médiane		Maximum		N manq.
<b>Première / Dernière</b>											
Satisfaction (EVA)	7.13	7.14	2.09	2.69	1.00	0.00	7.50	8.00	10.00	10.00	7 4
Utilisation le jour (heure)	0.94	2.80	1.77	3.84	0.00	0.00	0.00	1.00	8.00	12.00	8 4
Utilisation la nuit (heure)	6.34	6.89	3.50	3.99	0.00	0.00	8.00	8.00	12.00	13.00	4 2
Utilisation totale (heure)	6.93	9.26	3.83	6.26	0.00	0.00	8.00	8.00	16.00	24.00	9 5
PaO2 (mmHg)	78	69	17	12	56	47	74	68	138	102	15 7
Saturation (%)	94	93	2	3	89	88	94	94	98	98	15 7
PACO2 (mmHg)	41	44	7	7	28	28	40	44	62	60	15 7
Bicarbonates (mmol/l)	27.23	28.70	2.93	3.20	21.70	22.20	26.80	29.00	36.50	35.00	16 8
PH (mmHg)	7.43	7.34	0.04	7.34	7.36	4.42	7.43	7.44	7.53	7.52	15 8

Tableau : description des variables quantitatives à la première évaluation (à gauche) et la dernière évaluation (à droite) pour les 39 patients ayant plus d'une évaluation sous VNI

# BIBLIOGRAPHIE

1. Marin B, Gil J, Preux PM, Funalot B, Couratier P. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in the Limousin region of France, 1997-2007. *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*. 2009;10(4):216-20. Epub 2009/05/20.
2. Stambler N, Charatan M, Cedarbaum JM. Prognostic indicators of survival in ALS. *ALS CNTF Treatment Study Group. Neurology*. 1998;50(1):66-72. Epub 1998/01/27.
3. Gil J, Funalot B, Verschueren A, Danel-Brunaud V, Camu W, Vandenberghe N, et al. Causes of death amongst French patients with amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2008;15(11):1245-51. Epub 2008/11/01.
4. Czaplinski A, Yen AA, Appel SH. Forced vital capacity (FVC) as an indicator of survival and disease progression in an ALS clinic population. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2006;77(3):390-2. Epub 2006/02/18.
5. Morgan RK, McNally S, Alexander M, Conroy R, Hardiman O, Costello RW. Use of Sniff nasal-inspiratory force to predict survival in amyotrophic lateral sclerosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;171(3):269-74. Epub 2004/11/02.
6. Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullock RE, Shaw PJ, Gibson GJ. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet neurology*. 2006;5(2):140-7. Epub 2006/01/24.
7. Kleopa KA, Sherman M, Neal B, Romano GJ, Heiman-Patterson T. Bipap improves survival and rate of pulmonary function decline in patients with ALS. *Journal of the neurological sciences*. 1999;164(1):82-8. Epub 1999/06/29.
8. Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, de Carvalho M, Chio A, Van Damme P, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)--revised report of an EFNS task force. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2012;19(3):360-75. Epub 2011/09/15.
9. Dancer R, Thickett D. Pulmonary function tests. *Medicine*. 2012;40(4):186-9.
10. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2005;26(1):153-61. Epub 2005/07/05.
11. Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. Interpreting spirometric data: impact of substitution of arm span for standing height in adults from North India. *Chest*. 1999;115(2):557-62. Epub 1999/02/23.

12. Golshan M, Crapo RO, Amra B, Jensen RL, Golshan R. Arm span as an independent predictor of pulmonary function parameters: validation and reference values. *Respirology*. 2007;12(3):361-6. Epub 2007/06/02.
13. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2005;26(5):948-68. Epub 2005/11/03.
14. Bucca CB, Carossa S, Colagrande P, Brussino L, Chiavassa G, Pera P, et al. Effect of edentulism on spirometric tests. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163(4):1018-20. Epub 2001/04/03.
15. Townsend MC. Spirometric forced expiratory volumes measured in the standing versus the sitting posture. *The American review of respiratory disease*. 1984;130(1):123-4. Epub 1984/07/01.
16. Gudmundsson G, Cervený M, Shasby DM. Spirometric values in obese individuals. Effects of body position. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997;156(3 Pt 1):998-9. Epub 1997/10/06.
17. Delaunois L, Delwiche J-P. Exploration fonctionnelle respiratoire. EMC (Elsevier Masson SAS), Pneumologie. 2005;6-000-A-71.
18. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2005;26(2):319-38. Epub 2005/08/02.
19. Wanger J. Exploration fonctionnelle pulmonaire: Une approche pratique. Paris: Masson, Williams et Wilkins; 1997. 273 p.
20. Stocks J, Quanjer PH. Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity. ATS Workshop on Lung Volume Measurements. Official Statement of The European Respiratory Society. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 1995;8(3):492-506. Epub 1995/03/01.
21. Weitzenblum E. L'exploration fonctionnelle respiratoire en pneumologie. Paris: Editions Margaux Orange; 2004. 315 p.
22. Tiffeneau R, Pinelli A. Régulation bronchique de la ventilation pulmonaire. *Journal francais de medecine et chirurgie thoraciques*. 1948;2(3):221-44. Epub 1948/01/01. Regulation bronchique de la ventilation pulmonaire.
23. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
24. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2005;26(3):511-22. Epub 2005/09/02.
25. Dubois AB, Botelho SY, Bedell GN, Marshall R, Comroe JH, Jr. A rapid plethysmographic method for measuring thoracic gas volume: a comparison with a nitrogen washout method for measuring functional residual capacity in normal subjects. *The Journal of clinical investigation*. 1956;35(3):322-6. Epub 1956/03/01.
26. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *The European respiratory journal : official journal*

- of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. 2005;26(4):720-35. Epub 2005/10/06.
27. Guillot S, Beillot J, Meunier C, Dassonville J. Intérêts et difficultés d'interprétation du coefficient de transfert du CO (TLCO/VA). *Revue des Maladies Respiratoires*. 2005;22(5, Part 1):759-66.
  28. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(4):518-624. Epub 2002/08/21.
  29. Perez T, Similowski T. Diaphragme et Maladie de Système : Diagnostic, Exploration et Traitement. *DIU poumon et maladie systémique* 2011. p. 1-9.
  30. Perez T. Comment explorer en première intention les muscles respiratoires ? *Revue des Maladies Respiratoires*. 2005;22(1, Part 2):37-46.
  31. Similowski T. Exploration de la fonction du diaphragme. EMC (Elsevier Masson SAS), *Pneumologie*. 2001;6-000-N-90.
  32. Braun NM, Arora NS, Rochester DF. Respiratory muscle and pulmonary function in polymyositis and other proximal myopathies. *Thorax*. 1983;38(8):616-23. Epub 1983/08/01.
  33. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation--a consensus conference report. *Chest*. 1999;116(2):521-34. Epub 1999/08/24.
  34. Hukins CA, Hillman DR. Daytime predictors of sleep hypoventilation in Duchenne muscular dystrophy. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;161(1):166-70. Epub 2000/01/05.
  35. Fallat RJ, Jewitt B, Bass M, Kamm B, Norris FH, Jr. Spirometry in amyotrophic lateral sclerosis. *Archives of neurology*. 1979;36(2):74-80. Epub 1979/02/01.
  36. Phillips MF, Smith PE, Carroll N, Edwards RH, Calverley PM. Nocturnal oxygenation and prognosis in Duchenne muscular dystrophy. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;160(1):198-202. Epub 1999/07/03.
  37. Laroche CM, Carroll N, Moxham J, Green M. Clinical significance of severe isolated diaphragm weakness. *The American review of respiratory disease*. 1988;138(4):862-6. Epub 1988/10/01.
  38. Vincken WG, Elleker MG, Cosio MG. Flow-volume loop changes reflecting respiratory muscle weakness in chronic neuromuscular disorders. *The American journal of medicine*. 1987;83(4):673-80. Epub 1987/10/01.
  39. Vincken WG, Cosio MG. Flow oscillations on the flow-volume loop: clinical and physiological implications. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 1989;2(6):543-9. Epub 1989/06/01.
  40. Nava S, Ambrosino N, Crotti P, Fracchia C, Rampulla C. Recruitment of some respiratory muscles during three maximal inspiratory manoeuvres. *Thorax*. 1993;48(7):702-7. Epub 1993/07/01.
  41. Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *The American review of respiratory disease*. 1969;99(5):696-702. Epub 1969/05/01.
  42. Hamnegard CH, Wragg S, Kyroussis D, Aquilina R, Moxham J, Green M. Portable measurement of maximum mouth pressures. *The European*

- respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. 1994;7(2):398-401. Epub 1994/02/01.
43. Mayos M, Giner J, Casan P, Sanchis J. Measurement of maximal static respiratory pressures at the mouth with different air leaks. *Chest*. 1991;100(2):364-6. Epub 1991/08/01.
44. Koulouris N, Mulvey DA, Laroche CM, Green M, Moxham J. Comparison of two different mouthpieces for the measurement of Pimax and Pemax in normal and weak subjects. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 1988;1(9):863-7. Epub 1988/10/01.
45. Windisch W, Hennings E, Sorichter S, Hamm H, Crie CP. Peak or plateau maximal inspiratory mouth pressure: which is best? *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2004;23(5):708-13. Epub 2004/06/05.
46. Rochester DF. Tests of respiratory muscle function. *Clinics in chest medicine*. 1988;9(2):249-61. Epub 1988/06/01.
47. Smeltzer SC, Laviates MH. Reliability of maximal respiratory pressures in multiple sclerosis. *Chest*. 1999;115(6):1546-52. Epub 1999/06/23.
48. Aldrich TK, Spiro P. Maximal inspiratory pressure: does reproducibility indicate full effort? *Thorax*. 1995;50(1):40-3. Epub 1995/01/01.
49. Wilson SH, Cooke NT, Edwards RH, Spiro SG. Predicted normal values for maximal respiratory pressures in caucasian adults and children. *Thorax*. 1984;39(7):535-8. Epub 1984/07/01.
50. Uldry C, Fitting JW. Maximal values of sniff nasal inspiratory pressure in healthy subjects. *Thorax*. 1995;50(4):371-5. Epub 1995/04/01.
51. Gaultier C, Zinman R. Maximal static pressures in healthy children. *Respiration physiology*. 1983;51(1):45-61. Epub 1983/01/01.
52. McElvaney G, Blackie S, Morrison NJ, Wilcox PG, Fairbairn MS, Pardy RL. Maximal static respiratory pressures in the normal elderly. *The American review of respiratory disease*. 1989;139(1):277-81. Epub 1989/01/01.
53. Enright PL, Kronmal RA, Manolio TA, Schenker MB, Hyatt RE. Respiratory muscle strength in the elderly. Correlates and reference values. *Cardiovascular Health Study Research Group. American journal of respiratory and critical care medicine*. 1994;149(2 Pt 1):430-8. Epub 1994/02/01.
54. Polkey MI, Green M, Moxham J. Measurement of respiratory muscle strength. *Thorax*. 1995;50(11):1131-5. Epub 1995/11/01.
55. Alexander C. Diaphragm movements and the diagnosis of diaphragmatic paralysis. *Clinical radiology*. 1966;17(1):79-83. Epub 1966/01/01.
56. Heritier F, Rahm F, Pasche P, Fitting JW. Sniff nasal inspiratory pressure. A noninvasive assessment of inspiratory muscle strength. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1994;150(6 Pt 1):1678-83. Epub 1994/12/01.
57. Koulouris N, Vianna LG, Mulvey DA, Green M, Moxham J. Maximal relaxation rates of esophageal, nose, and mouth pressures during a sniff reflect inspiratory muscle fatigue. *The American review of respiratory disease*. 1989;139(5):1213-7. Epub 1989/05/01.
58. Mulvey DA, Elliott MW, Koulouris NG, Carroll MP, Moxham J, Green M. Sniff esophageal and nasopharyngeal pressures and maximal relaxation rates

- in patients with respiratory dysfunction. *The American review of respiratory disease*. 1991;143(5 Pt 1):950-3. Epub 1991/05/01.
59. Uldry C, Janssens JP, de Muralt B, Fitting JW. Sniff nasal inspiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 1997;10(6):1292-6. Epub 1997/06/01.
60. Miller JM, Moxham J, Green M. The maximal sniff in the assessment of diaphragm function in man. *Clin Sci (Lond)*. 1985;69(1):91-6. Epub 1985/07/01.
61. Heijdra YF, Dekhuijzen PN, van Herwaarden CL, Folgering HT. Differences between sniff mouth pressures and static maximal inspiratory mouth pressures. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 1993;6(4):541-6. Epub 1993/04/01.
62. Steier J, Kaul S, Seymour J, Jolley C, Rafferty G, Man W, et al. The value of multiple tests of respiratory muscle strength. *Thorax*. 2007;62(11):975-80. Epub 2007/06/15.
63. Stefanutti D, Fitting JW. Sniff nasal inspiratory pressure. Reference values in Caucasian children. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;159(1):107-11. Epub 1999/01/05.
64. Tobin MJ. Respiratory muscles in disease. *Clinics in chest medicine*. 1988;9(2):263-86. Epub 1988/06/01.
65. Black LF, Hyatt RE. Maximal static respiratory pressures in generalized neuromuscular disease. *The American review of respiratory disease*. 1971;103(5):641-50. Epub 1971/05/01.
66. Polkey MI, Lyall RA, Green M, Nigel Leigh P, Moxham J. Expiratory muscle function in amyotrophic lateral sclerosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;158(3):734-41. Epub 1998/09/10.
67. Szeinberg A, Tabachnik E, Rashed N, McLaughlin FJ, England S, Bryan CA, et al. Cough capacity in patients with muscular dystrophy. *Chest*. 1988;94(6):1232-5. Epub 1988/12/01.
68. Kang SW, Kang YS, Sohn HS, Park JH, Moon JH. Respiratory muscle strength and cough capacity in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Yonsei medical journal*. 2006;47(2):184-90. Epub 2006/04/28.
69. Perez T, Lacroix S, Wambre C. Les ateliers des EFR de la SPLF : L'exploration des muscles respiratoires et du quadriceps. 2012.
70. Man WD, Kyroussis D, Fleming TA, Chetta A, Harraf F, Mustafa N, et al. Cough gastric pressure and maximum expiratory mouth pressure in humans. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;168(6):714-7. Epub 2003/07/15.
71. Bach JR, Saporito LR. Criteria for extubation and tracheostomy tube removal for patients with ventilatory failure. A different approach to weaning. *Chest*. 1996;110(6):1566-71. Epub 1996/12/01.
72. Tzeng AC, Bach JR. Prevention of pulmonary morbidity for patients with neuromuscular disease. *Chest*. 2000;118(5):1390-6. Epub 2000/11/18.
73. Trebbia G, Lacombe M, Fermanian C, Falaize L, Lejaille M, Louis A, et al. Cough determinants in patients with neuromuscular disease. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2005;146(2-3):291-300.



74. De Troyer A, Estenne M. Limitations of measurement of transdiaphragmatic pressure in detecting diaphragmatic weakness. *Thorax*. 1981;36(3):169-74. Epub 1981/03/01.
75. Rowland LP. How amyotrophic lateral sclerosis got its name: the clinical-pathologic genius of Jean-Martin Charcot. *Archives of neurology*. 2001;58(3):512-5. Epub 2001/03/20.
76. Byrne S, Walsh C, Lynch C, Bede P, Elamin M, Kenna K, et al. Rate of familial amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2011;82(6):623-7. Epub 2010/11/05.
77. HAS. Prise en charge des personnes atteintes de sclérose latérale amyotrophique. 2005; Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_409014/prise-en-charge-des-personnes-atteintes-de-sclerose-laterale-amyotrophique?xtmc=&xocr=3](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_409014/prise-en-charge-des-personnes-atteintes-de-sclerose-laterale-amyotrophique?xtmc=&xocr=3).
78. Worms PM. The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies. *Journal of the neurological sciences*. 2001;191(1-2):3-9. Epub 2001/10/26.
79. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chio A, Mitchell D, Swingler RJ, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2010;81(4):385-90. Epub 2009/08/28.
80. Cronin S, Hardiman O, Traynor BJ. Ethnic variation in the incidence of ALS: a systematic review. *Neurology*. 2007;68(13):1002-7. Epub 2007/03/29.
81. Rowland LP, Shneider NA. Amyotrophic lateral sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2001;344(22):1688-700. Epub 2001/06/02.
82. Kamel F, Umbach DM, Munsat TL, Shefner JM, Sandler DP. Association of cigarette smoking with amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology*. 1999;18(4):194-202. Epub 1999/06/12.
83. Armon C. Smoking may be considered an established risk factor for sporadic ALS. *Neurology*. 2009;73(20):1693-8. Epub 2009/11/18.
84. Gallo V, Bueno-De-Mesquita HB, Vermeulen R, Andersen PM, Kyrozi A, Linseisen J, et al. Smoking and risk for amyotrophic lateral sclerosis: analysis of the EPIC cohort. *Annals of neurology*. 2009;65(4):378-85. Epub 2009/04/29.
85. Kamel F, Umbach DM, Munsat TL, Shefner JM, Hu H, Sandler DP. Lead exposure and amyotrophic lateral sclerosis. *Epidemiology*. 2002;13(3):311-9. Epub 2002/04/20.
86. Govoni V, Granieri E, Fallica E, Casetta I. Amyotrophic lateral sclerosis, rural environment and agricultural work in the Local Health District of Ferrara, Italy, in the years 1964-1998. *Journal of neurology*. 2005;252(11):1322-7. Epub 2005/07/05.
87. Chio A, Benzi G, Dossena M, Mutani R, Mora G. Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. *Brain : a journal of neurology*. 2005;128(Pt 3):472-6. Epub 2005/01/07.
88. Gil J, Funalot B, Tornay F, Lacoste M, Couratier P. Facteurs de risque exogènes de la sclérose latérale amyotrophique sporadique. *Revue Neurologique*. 2007;163(11):1021-30.
89. Rosen Dr Fau - Siddique T, Siddique T Fau - Patterson D, Patterson D Fau - Figlewicz DA, Figlewicz Da Fau - Sapp P, Sapp P Fau - Hentati A, Hentati

- A Fau - Donaldson D, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. (0028-0836 (Print)).
90. Blauw HM, Barnes CP, van Vught PW, van Rheenen W, Verheul M, Cuppen E, et al. SMN1 gene duplications are associated with sporadic ALS. *Neurology*. 2012;78(11):776-80. Epub 2012/02/11.
  91. Elden AC, Kim HJ, Hart MP, Chen-Plotkin AS, Johnson BS, Fang X, et al. Ataxin-2 intermediate-length polyglutamine expansions are associated with increased risk for ALS. *Nature*. 2010;466(7310):1069-75. Epub 2010/08/27.
  92. Gellera C, Castellotti B, Riggio MC, Silani V, Morandi L, Testa D, et al. Superoxide dismutase gene mutations in Italian patients with familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis: identification of three novel missense mutations. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2001;11(4):404-10. Epub 2001/05/23.
  93. Greenway MJ, Andersen PM, Russ C, Ennis S, Cashman S, Donaghy C, et al. ANG mutations segregate with familial and 'sporadic' amyotrophic lateral sclerosis. *Nature genetics*. 2006;38(4):411-3. Epub 2006/02/28.
  94. Belzil VV, Valdmanis PN, Dion PA, Daoud H, Kabashi E, Noreau A, et al. Mutations in FUS cause FALS and SALS in French and French Canadian populations. *Neurology*. 2009;73(15):1176-9. Epub 2009/09/11.
  95. Sreedharan J, Blair IP, Tripathi VB, Hu X, Vance C, Rogelj B, et al. TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Science*. 2008;319(5870):1668-72. Epub 2008/03/01.
  96. Rothstein JD, Tsai G, Kuncl RW, Clawson L, Cornblath DR, Drachman DB, et al. Abnormal excitatory amino acid metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of neurology*. 1990;28(1):18-25. Epub 1990/07/01.
  97. Gurney ME. Transgenic animal models of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of neurology*. 1997;244 Suppl 2:S15-20. Epub 1997/05/01.
  98. Hall ED, Oostveen JA, Gurney ME. Relationship of microglial and astrocytic activation to disease onset and progression in a transgenic model of familial ALS. *Glia*. 1998;23(3):249-56. Epub 1998/06/20.
  99. Dupuis L, Gonzalez de Aguilar JL, Echaniz-Laguna A, Eschbach J, Rene F, Oudart H, et al. Muscle mitochondrial uncoupling dismantles neuromuscular junction and triggers distal degeneration of motor neurons. *PloS one*. 2009;4(4):e5390. Epub 2009/05/01.
  100. LaMonte BH, Wallace KE, Holloway BA, Shelly SS, Ascano J, Tokito M, et al. Disruption of dynein/dynactin inhibits axonal transport in motor neurons causing late-onset progressive degeneration. *Neuron*. 2002;34(5):715-27. Epub 2002/06/14.
  101. Kong J, Xu Z. Massive mitochondrial degeneration in motor neurons triggers the onset of amyotrophic lateral sclerosis in mice expressing a mutant SOD1. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1998;18(9):3241-50. Epub 1998/05/09.
  102. Liu HN, Sanelli T, Horne P, Pioro EP, Strong MJ, Rogaeva E, et al. Lack of evidence of monomer/misfolded superoxide dismutase-1 in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of neurology*. 2009;66(1):75-80. Epub 2009/08/12.
  103. Lomen-Hoerth C, Anderson T, Miller B. The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Neurology*. 2002;59(7):1077-9. Epub 2002/10/09.

104. Ringholz GM, Appel SH, Bradshaw M, Cooke NA, Mosnik DM, Schulz PE. Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology*. 2005;65(4):586-90. Epub 2005/08/24.
105. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *Journal of the neurological sciences*. 1994;124 Suppl:96-107. Epub 1994/07/01.
106. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders : official publication of the World Federation of Neurology, Research Group on Motor Neuron Diseases*. 2000;1(5):293-9. Epub 2001/07/24.
107. Preux PM, Couratier P, Boutros-Toni F, Salle JY, Tabaraud F, Bernet-Bernady P, et al. Survival prediction in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Age and clinical form at onset are independent risk factors. *Neuroepidemiology*. 1996;15(3):153-60. Epub 1996/01/01.
108. Norris F, Shepherd R, Denys E, U K, Mukai E, Elias L, et al. Onset, natural history and outcome in idiopathic adult motor neuron disease. *Journal of the neurological sciences*. 1993;118(1):48-55. Epub 1993/08/01.
109. Czaplinski A, Yen AA, Appel SH. Amyotrophic lateral sclerosis: early predictors of prolonged survival. *Journal of neurology*. 2006;253(11):1428-36. Epub 2006/06/15.
110. Zoccolella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Guerra V, Samarelli V, et al. Predictors of long survival in amyotrophic lateral sclerosis: A population-based study. *Journal of the neurological sciences*. 2008;268(1-2):28-32.
111. Chio A, Mora G, Leone M, Mazzini L, Cocito D, Giordana MT, et al. Early symptom progression rate is related to ALS outcome: a prospective population-based study. *Neurology*. 2002;59(1):99-103. Epub 2002/07/10.
112. Aboussouan LS, Khan SU, Banerjee M, Arroliga AC, Mitsumoto H. Objective measures of the efficacy of noninvasive positive-pressure ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & nerve*. 2001;24(3):403-9. Epub 2001/05/16.
113. Louwense ES, Visser CE, Bossuyt PM, Weverling GJ. Amyotrophic lateral sclerosis: mortality risk during the course of the disease and prognostic factors. The Netherlands ALS Consortium. *Journal of the neurological sciences*. 1997;152 Suppl 1:S10-7. Epub 1998/01/07.
114. Desport JC, Preux PM, Truong TC, Vallat JM, Sautereau D, Couratier P. Nutritional status is a prognostic factor for survival in ALS patients. *Neurology*. 1999;53(5):1059-63. Epub 1999/09/25.
115. Couratier P, Torony F, Lacoste M. Échelles fonctionnelles de la sclérose latérale amyotrophique. *Revue Neurologique*. 2006;162(4):502-7.
116. The Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale. Assessment of activities of daily living in patients with amyotrophic lateral sclerosis. The ALS CNTF treatment study (ACTS) phase I-II Study Group. *Archives of neurology*. 1996;53(2):141-7. Epub 1996/02/01.
117. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates

assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *Journal of the neurological sciences*. 1999;169(1-2):13-21. Epub 1999/12/14.

118. Funalot B, Desport JC, Sturtz F, Camu W, Couratier P. High metabolic level in patients with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*. 2009;10(2):113-7. Epub 2008/09/17.

119. Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(1):CD001447. Epub 2007/01/27.

120. Desnuelle C, Dib M, Garrel C, Favier A. A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial of alpha-tocopherol (vitamin E) in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. ALS riluzole-tocopherol Study Group. *Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders : official publication of the World Federation of Neurology, Research Group on Motor Neuron Diseases*. 2001;2(1):9-18. Epub 2001/07/24.

121. Desport JC, Preux PM, Truong CT, Courat L, Vallat JM, Couratier P. Nutritional assessment and survival in ALS patients. *Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders : official publication of the World Federation of Neurology, Research Group on Motor Neuron Diseases*. 2000;1(2):91-6. Epub 2001/07/27.

122. Schmidt EP, Drachman DB, Wiener CM, Clawson L, Kimball R, Lechtzin N. Pulmonary predictors of survival in amyotrophic lateral sclerosis: use in clinical trial design. *Muscle & nerve*. 2006;33(1):127-32. Epub 2005/11/01.

123. Lyall RA, Donaldson N, Polkey MI, Leigh PN, Moxham J. Respiratory muscle strength and ventilatory failure in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain : a journal of neurology*. 2001;124(Pt 10):2000-13. Epub 2001/09/26.

124. Singh D, Verma R, Garg RK, Singh MK, Shukla R, Verma SK. Assessment of respiratory functions by spirometry and phrenic nerve studies in patients of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 2011;306(1-2):76-81. Epub 2011/04/19.

125. Mier-Jedrzejowicz A, Brophy C, Moxham J, Green M. Assessment of diaphragm weakness. *The American review of respiratory disease*. 1988;137(4):877-83. Epub 1988/04/01.

126. Similowski T, Attali V, Bensimon G, Salachas F, Mehiri S, Arnulf I, et al. Diaphragmatic dysfunction and dyspnoea in amyotrophic lateral sclerosis. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2000;15(2):332-7. Epub 2000/03/08.

127. Just N, Bautin N, Danel-Brunaud V, Debroucker V, Matran R, Perez T. The Borg dyspnoea score: a relevant clinical marker of inspiratory muscle weakness in amyotrophic lateral sclerosis. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2010;35(2):353-60. Epub 2009/09/11.

128. Lechtzin N, Lange DJ, Davey C, Becker B, Mitsumoto H. Measures of dyspnea in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & nerve*. 2007;35(1):98-102. Epub 2006/10/10.

129. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and science in sports and exercise*. 1982;14(5):377-81. Epub 1982/01/01.

130. Hadjikitis S, Wiles CM. Respiratory complications related to bulbar dysfunction in motor neuron disease. *Acta neurologica Scandinavica*. 2001;103(4):207-13. Epub 2001/05/01.
131. Bourke SC, Gibson GJ. Sleep and breathing in neuromuscular disease. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2002;19(6):1194-201. Epub 2002/07/11.
132. Ferguson KA, Strong MJ, Ahmad D, George CF. Sleep-disordered breathing in amyotrophic lateral sclerosis. *Chest*. 1996;110(3):664-9. Epub 1996/09/01.
133. Bourke SC, McColl E, Shaw PJ, Gibson GJ. Validation of quality of life instruments in ALS. *Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders : official publication of the World Federation of Neurology, Research Group on Motor Neuron Diseases*. 2004;5(1):55-60. Epub 2004/06/19.
134. Czaplinski A, Strobel W, Gobbi C, Steck AJ, Fuhr P, Leppert D. Respiratory failure due to bilateral diaphragm palsy as an early manifestation of ALS. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2003;9(5):CS34-6. Epub 2003/05/23.
135. de Carvalho M, Matias T, Coelho F, Evangelista T, Pinto A, Luis ML. Motor neuron disease presenting with respiratory failure. *Journal of the neurological sciences*. 1996;139 Suppl:117-22. Epub 1996/08/01.
136. Louwese ES, Visser CE, Bossuyt PMM, Weverling GJ. Amyotrophic lateral sclerosis: mortality risk during the course of the disease and prognostic factors. *Journal of the neurological sciences*. 1997;152, Supplement 1(0):s10-s7.
137. Gautier G, Verschueren A, Monnier A, Attarian S, Salort-Campana E, Pouget J. ALS with respiratory onset: clinical features and effects of non-invasive ventilation on the prognosis. *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*. 2010;11(4):379-82. Epub 2009/12/17.
138. Shoosmith CL, Findlater K, Rowe A, Strong MJ. Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis with respiratory onset. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2007;78(6):629-31. Epub 2006/11/08.
139. Kurian KM, Forbes RB, Colville S, Swingler RJ. Cause of death and clinical grading criteria in a cohort of amyotrophic lateral sclerosis cases undergoing autopsy from the Scottish Motor Neurone Disease Register. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2009;80(1):84-7. Epub 2008/12/19.
140. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forshe D, Johnston W, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2009;73(15):1218-26. Epub 2009/10/14.
141. Leigh PN, Abrahams S, Al-Chalabi A, Ampong MA, Goldstein LH, Johnson J, et al. The management of motor neurone disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2003;74 Suppl 4:iv32-iv47. Epub 2003/12/03.
142. Lechtzin N, Wiener CM, Shade DM, Clawson L, Diette GB. Spirometry in the supine position improves the detection of diaphragmatic weakness in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Chest*. 2002;121(2):436-42. Epub 2002/02/09.

143. Fitting JW, Paillex R, Hirt L, Aebischer P, Schluiep M. Sniff nasal pressure: a sensitive respiratory test to assess progression of amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of neurology*. 1999;46(6):887-93. Epub 1999/12/10.
144. Vender RL, Mauger D, Walsh S, Alam S, Simmons Z. Respiratory systems abnormalities and clinical milestones for patients with amyotrophic lateral sclerosis with emphasis upon survival. *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*. 2007;8(1):36-41. Epub 2007/03/17.
145. Traynor BJ, Zhang H, Shefner JM, Schoenfeld D, Cudkovicz ME. Functional outcome measures as clinical trial endpoints in ALS. *Neurology*. 2004;63(10):1933-5. Epub 2004/11/24.
146. Magnus T, Beck M, Giess R, Puls I, Naumann M, Toyka KV. Disease progression in amyotrophic lateral sclerosis: predictors of survival. *Muscle & nerve*. 2002;25(5):709-14. Epub 2002/05/08.
147. Schiffman PL, Belsh JM. Pulmonary function at diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Rate of deterioration. *Chest*. 1993;103(2):508-13. Epub 1993/02/01.
148. Baumann F, Henderson RD, Morrison SC, Brown M, Hutchinson N, Douglas JA, et al. Use of respiratory function tests to predict survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*. 2010;11(1-2):194-202. Epub 2009/05/20.
149. Kim SM, Lee KM, Hong YH, Park KS, Yang JH, Nam HW, et al. Relation between cognitive dysfunction and reduced vital capacity in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2007;78(12):1387-9. Epub 2007/06/15.
150. Hart N, Polkey MI, Sharshar T, Falaize L, Fauroux B, Raphael JC, et al. Limitations of sniff nasal pressure in patients with severe neuromuscular weakness. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2003;74(12):1685-7. Epub 2003/11/26.
151. Poponick JM, Jacobs I, Supinski G, DiMarco AF. Effect of upper respiratory tract infection in patients with neuromuscular disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997;156(2 Pt 1):659-64. Epub 1997/08/01.
152. Sancho J, Servera E, Diaz J, Marin J. Predictors of ineffective cough during a chest infection in patients with stable amyotrophic lateral sclerosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;175(12):1266-71. Epub 2007/04/07.
153. Chaudri MB, Liu C, Hubbard R, Jefferson D, Kinnear WJ. Relationship between supramaximal flow during cough and mortality in motor neurone disease. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2002;19(3):434-8. Epub 2002/04/09.
154. Kim SM, Park KS, Nam H, Ahn SW, Kim S, Sung JJ, et al. Capnography for assessing nocturnal hypoventilation and predicting compliance with subsequent noninvasive ventilation in patients with ALS. *PloS one*. 2011;6(3):e17893. Epub 2011/04/12.
155. . projet PTRCO2/SLA. Available from: <http://www.antadir.com/fr/recherche-clinique>.

156. Arnulf I, Similowski T, Salachas F, Garma L, Mehiri S, Attali V, et al. Sleep disorders and diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;161(3 Pt 1):849-56. Epub 2000/03/11.
157. Bourke SC, Shaw PJ, Gibson GJ. Respiratory function vs sleep-disordered breathing as predictors of QOL in ALS. *Neurology*. 2001;57(11):2040-4. Epub 2001/12/12.
158. Gay PC, Westbrook PR, Daube JR, Litchy WJ, Windebank AJ, Iverson R. Effects of alterations in pulmonary function and sleep variables on survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*. 1991;66(7):686-94. Epub 1991/07/01.
159. Kimura K, Tachibana N, Kimura J, Shibasaki H. Sleep-disordered breathing at an early stage of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 1999;164(1):37-43. Epub 1999/06/29.
160. Velasco R, Salachas F, Munerati E, Le Forestier N, Pradat PF, Lacomblez L, et al. [Nocturnal oxymetry in patients with amyotrophic lateral sclerosis: role in predicting survival]. *Rev Neurol (Paris)*. 2002;158(5 Pt 1):575-8. Epub 2002/06/20. Oxymetrie nocturne chez les patients atteints de sclerose laterale amyotrophique: analyse de son role predictif sur la survie.
161. Pinto A, de Carvalho M, Evangelista T, Lopes A, Sales-Luis L. Nocturnal pulse oximetry: a new approach to establish the appropriate time for non-invasive ventilation in ALS patients. *Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders : official publication of the World Federation of Neurology, Research Group on Motor Neuron Diseases*. 2003;4(1):31-5. Epub 2003/05/15.
162. Bourke SC, Bullock RE, Williams TL, Shaw PJ, Gibson GJ. Noninvasive ventilation in ALS: indications and effect on quality of life. *Neurology*. 2003;61(2):171-7. Epub 2003/07/23.
163. Gordon PH, Salachas F, Bruneteau G, Pradat PF, Lacomblez L, Gonzalez-Bermejo J, et al. Improving survival in a large French ALS center cohort. *Journal of neurology*. 2012. Epub 2012/01/20.
164. Aboussouan LS, Khan SU, Meeker DP, Stelmach K, Mitsumoto H. Effect of noninvasive positive-pressure ventilation on survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of internal medicine*. 1997;127(6):450-3. Epub 1997/10/06.
165. Chio A, Calvo A, Moglia C, Gamna F, Mattei A, Mazzini L, et al. Non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: a 10 year population based study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2012;83(4):377-81. Epub 2011/10/21.
166. Pinto AC, Evangelista T, Carvalho M, Alves MA, Sales Luis ML. Respiratory assistance with a non-invasive ventilator (Bipap) in MND/ALS patients: survival rates in a controlled trial. *Journal of the neurological sciences*. 1995;129 Suppl:19-26. Epub 1995/05/01.
167. Farrero E, Prats E, Povedano M, Martinez-Matos JA, Manresa F, Escarrabill J. Survival in amyotrophic lateral sclerosis with home mechanical ventilation: the impact of systematic respiratory assessment and bulbar involvement. *Chest*. 2005;127(6):2132-8. Epub 2005/06/11.
168. Lechtzin N. Respiratory effects of amyotrophic lateral sclerosis: problems and solutions. *Respiratory care*. 2006;51(8):871-81; discussion 81-4. Epub 2006/07/27.

169. Lechtzin N, Scott Y, Busse AM, Clawson LL, Kimball R, Wiener CM. Early use of non-invasive ventilation prolongs survival in subjects with ALS. *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*. 2007;8(3):185-8. Epub 2007/06/01.
170. Carratu P, Spicuzza L, Cassano A, Maniscalco M, Gadaleta F, Lacedonia D, et al. Early treatment with noninvasive positive pressure ventilation prolongs survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis patients with nocturnal respiratory insufficiency. *Orphanet journal of rare diseases*. 2009;4:10. Epub 2009/03/17.
171. Carratu P, Cassano A, Gadaleta F, Tedone M, Dongiovanni S, Fanfulla F, et al. Association between low sniff nasal-inspiratory pressure (SNIP) and sleep disordered breathing in amyotrophic lateral sclerosis: Preliminary results. *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*. 2011;12(6):458-63. Epub 2011/07/13.
172. Cazzolli PA, Oppenheimer EA. Home mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis: nasal compared to tracheostomy-intermittent positive pressure ventilation. *Journal of the neurological sciences*. 1996;139 Suppl:123-8. Epub 1996/08/01.
173. Chio A, Calvo A, Ghiglione P, Mazzini L, Mutani R, Mora G. Tracheostomy in amyotrophic lateral sclerosis: a 10-year population-based study in Italy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2010;81(10):1141-3. Epub 2010/07/28.
174. Borasio GD, Shaw PJ, Hardiman O, Ludolph AC, Sales Luis ML, Silani V. Standards of palliative care for patients with amyotrophic lateral sclerosis: results of a European survey. *Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders : official publication of the World Federation of Neurology, Research Group on Motor Neuron Diseases*. 2001;2(3):159-64. Epub 2002/01/05.
175. Ogino M. [End of life care for patients with ALS in Japan]. *Rinsho shinkeigaku = Clinical neurology*. 2008;48(11):973-5. Epub 2009/02/10.
176. Tsou AY, Karlawish J, McCluskey L, Xie SX, Long JA. Predictors of emergent feeding tubes and tracheostomies in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*. 2012;13(3):318-25. Epub 2012/04/27.
177. Moss AH, Casey P, Stocking CB, Roos RP, Brooks BR, Siegler M. Home ventilation for amyotrophic lateral sclerosis patients: outcomes, costs, and patient, family, and physician attitudes. *Neurology*. 1993;43(2):438-43. Epub 1993/02/01.
178. Marchese S, Lo Coco D, Lo Coco A. Outcome and attitudes toward home tracheostomy ventilation of consecutive patients: a 10-year experience. *Respiratory medicine*. 2008;102(3):430-6. Epub 2007/11/21.
179. Vianello A, Arcaro G, Palmieri A, Ermani M, Braccioni F, Gallan F, et al. Survival and quality of life after tracheostomy for acute respiratory failure in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of critical care*. 2011;26(3):329 e7-14. Epub 2010/07/27.



180. Peysson S, Vandenberghe N, Philit F, Vial C, Petitjean T, Bouhour F, et al. Factors predicting survival following noninvasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *European neurology*. 2008;59(3-4):164-71. Epub 2008/01/31.
181. Bach JR. Amyotrophic lateral sclerosis: prolongation of life by noninvasive respiratory AIDS. *Chest*. 2002;122(1):92-8. Epub 2002/07/13.
182. Sancho J, Servera E, Diaz J, Marin J. Efficacy of mechanical insufflation-exsufflation in medically stable patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Chest*. 2004;125(4):1400-5. Epub 2004/04/14.
183. Winck JC, Goncalves MR, Lourenco C, Viana P, Almeida J, Bach JR. Effects of mechanical insufflation-exsufflation on respiratory parameters for patients with chronic airway secretion encumbrance. *Chest*. 2004;126(3):774-80. Epub 2004/09/15.
184. Mustafa N, Aiello M, Lyall RA, Nikolettou D, Olivieri D, Leigh PN, et al. Cough augmentation in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2003;61(9):1285-7. Epub 2003/11/12.
185. Clemens KE, Klaschik E. Morphine in the management of dyspnoea in ALS. A pilot study. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2008;15(5):445-50. Epub 2008/03/22.
186. HAS. Stimulation phrénique implantée : évaluation des dispositifs médicaux et des actes. 2009.
187. Onders RP, Carlin AM, Elmo M, Sivashankaran S, Katirji B, Schilz R. Amyotrophic lateral sclerosis: the Midwestern surgical experience with the diaphragm pacing stimulation system shows that general anesthesia can be safely performed. *American journal of surgery*. 2009;197(3):386-90. Epub 2009/02/28.
188. Onders RP, Elmo M, Khansarinia S, Bowman B, Yee J, Road J, et al. Complete worldwide operative experience in laparoscopic diaphragm pacing: results and differences in spinal cord injured patients and amyotrophic lateral sclerosis patients. *Surgical endoscopy*. 2009;23(7):1433-40. Epub 2008/12/11.
189. Gonzalez-Bermejo J, Morelot-Panzini C, Salachas F, Redolfi S, Straus C, Becquemin MH, et al. Diaphragm pacing improves sleep in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*. 2012;13(1):44-54. Epub 2011/10/26.
190. Recommandations de déontologie et bonnes pratiques en épidémiologie (version France - 2007). *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2008;56(3, Supplement):S121-S48.
191. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *The European respiratory journal Supplement*. 1993;16:5-40. Epub 1993/03/01.
192. Chaudri MB, Liu C, Watson L, Jefferson D, Kinnear WJ. Sniff nasal inspiratory pressure as a marker of respiratory function in motor neuron disease. *The European respiratory journal : official journal of the European*

Society for Clinical Respiratory Physiology. 2000;15(3):539-42. Epub 2000/04/12.

193. Sorenson EJ, Mandrekar J, Crum B, Stevens JC. Effect of referral bias on assessing survival in ALS. *Neurology*. 2007;68(8):600-2. Epub 2007/02/21.

194. Gruis KL, Brown DL, Schoennemann A, Zebarah VA, Feldman EL. Predictors of noninvasive ventilation tolerance in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & nerve*. 2005;32(6):808-11. Epub 2005/08/12.

# TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS .....	6
SOMMAIRE .....	13
INTRODUCTION .....	16
PREMIERE PARTIE : L'EXPLORATION FONCTIONNELLE RESPIRATOIRE .....	18
1. REGLES D'ORDRE GENERAL SUR LA REALISATION DES EFR .....	18
1.1 Contre-indications et limites .....	18
1.2 Caractéristiques du patient .....	19
1.2.1 Age, taille et poids .....	19
1.2.2 Antécédents et traitement .....	19
1.2.3 Préparation du patient .....	19
1.2.4 Position du patient .....	20
1.3 Paramètres du laboratoire d'EFR .....	20
2. MESURE DES VOLUMES, DEBITS ET RESISTANCES .....	21
2.1 Rappels sur les volumes pulmonaires .....	21
2.2 La spirométrie .....	22
2.2.1 Généralités et matériel .....	22
2.2.2 Mesure de la capacité vitale et de ses composantes .....	23
2.2.3 Capacité vitale forcée, VEMS et Courbe débit-volume .....	24
2.2.4 Interprétation des résultats .....	26
2.2.4.1 Validité des résultats .....	26
2.2.4.2 Signification des résultats de la CVL, CVF, VEMS et courbe débit-volume .....	26
2.3 Mesures des volumes pulmonaires statiques .....	27
2.3.1 Dilution d'un gaz inerte .....	27
2.3.2 Rinçage à l'azote .....	27
2.3.3 La pléthysmographie corporelle .....	27
2.3.3.1 Mesure de la CRF .....	27
2.3.3.2 Mesure des résistances des voies aériennes .....	29
2.3.4 Interprétation des volumes pulmonaires statiques .....	29
3. LE TRANSFERT DU MONOXYDE DE CARBONE .....	29

3.1	Principes généraux .....	29
3.2	Principes de la mesure .....	29
3.3	Interprétations des résultats .....	30
4.	EXPLORATION DE LA FORCE DES MUSCLES RESPIRATOIRES .....	31
4.1	Rappels physiologiques et anatomiques .....	31
4.1.1	Généralités .....	31
4.1.2	Le diaphragme .....	31
4.1.3	Les autres muscles inspiratoires .....	32
4.1.4	Les muscles expiratoires.....	33
4.2	Généralités sur l'exploration des muscles respiratoires .....	33
4.3	Explorations non spécifiques des muscles respiratoires .....	34
4.3.1	La gazométrie artérielle.....	34
4.3.2	La spirométrie .....	34
4.4	Explorations spécifiques et non invasives des muscles respiratoires	37
4.4.1	Explorations globales des muscles inspiratoires .....	37
4.4.1.1	Pression inspiratoire maximale (PI <sub>max</sub> ) .....	37
4.4.1.1.1	Méthode .....	37
4.4.1.1.2	Interprétation et valeurs normales .....	38
4.4.1.1.3	Avantages et limites.....	39
4.4.1.2	Pression inspiratoire nasale au reniflement maximal (SNIP)..	40
4.4.1.2.1	Méthode .....	40
4.4.1.2.2	Avantages.....	41
4.4.1.2.3	Limites .....	42
4.4.2	Explorations globales des muscles expiratoires.....	42
4.4.2.1	Pression expiratoire maximale (PE <sub>max</sub> ) .....	42
4.4.2.1.1	Méthode .....	42
4.4.2.1.2	Interprétation.....	43
4.4.2.1.3	Intérêts et limites .....	44
4.4.2.2	Débits de pointe à la toux (DPT) .....	44
4.4.2.2.1	Méthode .....	44
4.4.2.2.2	Interprétations et intérêts.....	45
4.5	Explorations spécialisées des muscles respiratoires .....	45
4.5.1	Pression transdiaphragmatique.....	45
4.5.1.1	Méthode .....	45
4.5.1.2	Avantages.....	46

4.5.1.3	Limites .....	46
4.5.2	La stimulation phrénique (28) .....	47
DEUXIEME PARTIE : ATTEINTE RESPIRATOIRE AU COURS DE LA SCLEROSE		
LATERALE AMYOTROPHIQUE.....		
		49
5.	LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE EN DEHORS DE L'ATTEINTE	
	RESPIRATOIRE .....	49
5.1	Epidémiologie .....	49
5.1.1	Incidence et prévalence.....	49
5.1.2	Facteurs de risque .....	50
5.2	Physiopathologie .....	50
5.3	Aspects cliniques de la SLA.....	52
5.3.1	Présentation cliniques typique .....	52
5.3.1.1	Le syndrome neurogène périphérique .....	52
5.3.1.2	Le syndrome pyramidal.....	52
5.3.1.3	Les signes négatifs .....	53
5.3.2	Formes cliniques évocatrices .....	53
5.3.2.1	Forme à début brachial .....	53
5.3.2.2	Forme débutant au membre inférieur .....	53
5.3.2.3	Forme à début bulbaire.....	53
5.3.3	Formes atypiques ou de diagnostic difficile .....	54
5.4	Le diagnostic positif.....	55
5.4.1	Critères d'Airlie House (ou critères de El Escorial révisés) .....	55
5.4.2	Examens paracliniques .....	57
5.4.2.1	L'électro-neuro-myogramme .....	57
5.4.2.2	Autres examens paracliniques.....	57
5.5	Evolution et surveillance .....	58
5.5.1	Mortalité et facteurs pronostics .....	58
5.5.2	Le suivi des patients SLA .....	58
5.5.2.1	Evaluation des fonctions motrices.....	59
5.5.2.2	Evaluation de l'atteinte bulbaire .....	59
5.5.2.3	Evaluation des incapacités.....	59
5.5.2.4	Evaluation nutritionnelle .....	60
5.5.2.5	Autres paramètres à évaluer .....	60
5.6	Prise en charge thérapeutique.....	61
5.6.1	Traitements médicamenteux .....	61

5.6.1.1	Traitements à visée étiologique.....	61
5.6.1.2	Traitements symptomatiques.....	62
5.6.2	Prise en charge non médicamenteuse .....	63
5.6.2.1	La kinésithérapie.....	63
5.6.2.2	L'orthophonie .....	63
5.6.2.3	Aides à domicile.....	63
5.6.2.4	Prise en charge psychologique .....	63
5.6.2.5	Prise en charge nutritionnelle .....	63
6.	L'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE AU COURS DE LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE .....	65
6.1	Aspects cliniques.....	65
6.2	Examens complémentaires .....	68
6.2.1	L'exploration fonctionnelle respiratoire .....	68
6.2.2	La gazométrie artérielle.....	69
6.2.3	Les explorations du sommeil .....	70
6.3	Prise en charge thérapeutique.....	71
6.3.1	La ventilation non invasive.....	71
6.3.2	La ventilation assistée par trachéotomie .....	76
6.3.3	Le désencombrement respiratoire .....	78
6.3.4	Autres traitements à visée respiratoire .....	78
	TROISIEME PARTIE : L'ETUDE .....	80
1.	JUSTIFICATION .....	80
2.	MATERIEL ET METHODE.....	81
2.1	Type d'étude .....	81
2.2	Population .....	81
2.3	Recueil de données.....	82
2.4	Outils d'évaluation.....	83
2.4.1	Outils d'évaluation neurologiques .....	83
2.4.2	L'exploration fonctionnelle respiratoire .....	83
2.5	Objectifs de l'étude.....	85
2.5.1	Objectif principal .....	85
2.5.2	Objectifs secondaires .....	85
2.6	L'analyse statistique .....	85
3.	RESULTATS .....	87

3.1	Evaluation des paramètres fonctionnels respiratoires au moment de la proposition de VNI .....	87
3.2	Evaluation de la valeur prédictive des paramètres fonctionnels respiratoires au moment du diagnostic.....	90
3.3	Evaluation de l'observance de la VNI .....	96
4.	DISCUSSION .....	100
4.1	Evaluation des paramètres fonctionnels respiratoires lors de la proposition de VNI.....	100
4.2	Evaluation de la valeur prédictive des paramètres fonctionnels respiratoires au moment du diagnostic.....	102
4.3	Evaluation de l'observance de la VNI .....	103
4.4	Limites de l'étude .....	103
	CONCLUSION .....	105
	ANNEXES .....	106
	BIBLIOGRAPHIE.....	114
	TABLE DES MATIERES .....	129
	TABLE DES ILLUSTRATIONS .....	134
	TABLE DES TABLEAUX .....	136
	SERMENT D'HIPPOCRATE .....	138

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : tracé spirométrique .....	22
Figure 2 : spiromètre à cloche et Pneumotachographe .....	23
Figure 3 : Capacité vitale et ses composantes ; CVI : capacité vitale inspiratoire ; CVE : capacité vitale expiratoire .....	24
Figure 4 : manœuvre CVF : courbe volume/temps et courbe débit-volume normale .....	25
Figure 5 : Aspect courbe débit-volume dans le syndrome obstructif....	25
Figure 6 : Aspect courbe débit-volume dans un syndrome restrictif sévère	26
Figure 7 : pléthysmographe corporel, le patient est relié par la bouche à un système de mesure des pressions et débits, un manomètre en bas à droite mesure la pression dans la cabine .....	28
Figure 8 : logigramme d'interprétation du TLCO.....	30
Figure 9 : anatomie du diaphragme .....	31
Figure 10 : fonctionnement diaphragme.....	32
Figure 11 : relation entre PaCO <sub>2</sub> et force musculaire .....	34
Figure 12 : relation capacité vitale et force musculaire.....	35
Figure 13 : courbe débit-volume lors d'une atteinte musculaire respiratoire sévère.....	36
Figure 14 : courbe débit volume « oscillante » .....	36
Figure 15 : réalisation P <sub>I</sub> max.....	38
Figure 16 : principe de correction de la P <sub>I</sub> max et P <sub>E</sub> max selon le volume d'après Rochester.....	39
Figure 17 : dispositif de mesure et différents tracés de SNIP .....	41
Figure 18 : courbe de P <sub>E</sub> max.....	43
Figure 19 : tracé de DPT .....	44
Figure 20 : tracés de pression œsophagienne, gastrique et transdiaphragmatique lors d'une manœuvre de sniff. ....	46
Figure 21 : Mécanisme de la stimulation magnétique cervicale .....	48



Figure 22 : algorithme décisionnel de l'assistance ventilatoire des patients SLA d'après l'EFNS .....	77
Figure 23 : illustration de la survie des 176 patients .....	92
Figure 24 : probabilité de mise sous VNI pour les 176 patients .....	92
Figure 25 : illustration de la probabilité de mise sous VNI en fonction de la CVF .....	95
Figure 26 : illustration de la probabilité de mise sous VNI en fonction du SNIP .....	95
Figure 27 : évaluation satisfaction de la VNI par EVA.....	98

# TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : valeurs théoriques P <sub>Imax</sub> chez l'adulte selon Wilson et al.	39
Tableau 2 : valeurs théoriques du SNIP selon Uldry C. et al. ....	41
Tableau 3 : valeurs théoriques P <sub>Imax</sub> chez l'adulte selon Wilson et al.	43
Tableau 4 : critères d'Airlie House .....	56
Tableau 5 : échelle MRC.....	59
Tableau 6 : principaux traitements symptomatiques dans la SLA.....	62
Tableau 7 : Echelle de dyspnée de BORG .....	66
Tableau 8 : symptômes et signes cliniques d'insuffisance respiratoires dans la SLA d'après Leigh et al. ....	67
Tableau 9 : résultats d'études sur l'impact de la VNI sur la survie des patients SLA (168).....	72
Tableau 10 : tableau récapitulatifs des critères d'instauration d'une ventilation non invasive .....	75
Tableau 11 : tableau récapitulatif des avantages et inconvénients de la ventilation invasive .....	77
Tableau 12 : description des variables EFR lors de la proposition de ventilation non invasive. ....	88
Tableau 13 : répartition des patients en fonction des seuils EFNS.....	88
Tableau 14 : évaluation de la faisabilité de chaque test en fonction de la forme clinique. ....	89
Tableau 15 : caractéristiques des patients au diagnostic hors EFR.....	90
Tableau 16 : paramètres fonctionnels respiratoires au moment du diagnostic. ....	91
Tableau 17 : modèle multivarié final.....	94
Tableau 18 : analyse descriptive des variables quantitatives lors de la première évaluation sous ventilation .....	96
Tableau 19 : utilisation de la VNI en nombre d'heure.....	97
Tableau 20 : raisons évoquées pour expliquer une utilisation de la VNI inférieure à 4 heures.....	97

Tableau 21 : évolution des variables quantitatives entre la première et la dernière évaluation.....	99
Tableau 22 : liste des variables.....	110
Tableau 23 : résultats analyse univariée des variables générales, neurologiques et EFR .....	112

# SERMENT D'HIPPOCRATE

*En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*

*Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.*

*Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.*

*Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.*

*Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.*



SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE :  
INTERET DE L'EXPLORATION FONCTIONNELLE RESPIRATOIRE DANS  
L'INDICATION DE LA VENTILATION NON INVASIVE

---

RESUME

**Objectifs** : L'insuffisance respiratoire est la principale cause de décès dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA). La ventilation non invasive (VNI) en est le traitement de première intention, améliorant la survie et la qualité de vie des malades. Cependant, les critères nécessaires à sa mise en œuvre restent imprécis. Notre étude a décrit les explorations fonctionnelles respiratoire (EFR) des patients lors de la proposition de VNI, recherché des paramètres EFR prédictifs au diagnostic d'un traitement par VNI et évalué l'observance de ce traitement.

**Méthode** : Les EFR de 278 patients diagnostiqués entre 2001 et 2011 et suivis au CHU de LIMOGES ont été analysés.

**Résultats** : 61% des patients ont eu une proposition de VNI, les valeurs moyennes des EFR étaient à ce moment-là : CVF 53 ±21% de la théorique, DPT 214 ±98 l/mn, PImax 26 ±16 cmH<sub>2</sub>O, PEmax 34 ±19 cmH<sub>2</sub>O et SNIP 26 ±16 cmH<sub>2</sub>O. En analyse multivariée, les variables EFR significativement prédictives d'une VNI au diagnostic sont la CVF < 80% de la théorique (p=0,019) et le SNIP < 40 cmH<sub>2</sub>O (p=0,015). L'utilisation moyenne de la VNI était de 7 ±4 heures et la satisfaction moyenne de 7/10 ±2.

**Conclusion** : Si l'on se base sur les recommandations actuelles, les valeurs des EFR des malades SLA sont souvent fortement altérées avant la mise sous VNI. L'utilisation de critères fonctionnels respiratoires prédictifs d'un traitement par VNI permet la détection, dès le diagnostic, de malades ayant un risque accru de dégradation respiratoire rapide. Cette population pourrait alors bénéficier d'une VNI plus précoce dont l'impact en termes de survie et de qualité de vie serait à évaluer.

---

Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

---

Mots-clés : Sclérose latérale amyotrophique - Ventilation non invasive - Exploration fonctionnelle respiratoire

---

Université de Limoges  
Faculté de Médecine  
2, rue du Docteur Marcland  
87025 LIMOGES CEDEX