HAL
open science

Nouvelles méthodes d'exploration de la fonction respiratoire des patients neuromusculaires

Dante Brasil Santos

To cite this version:

Dante Brasil Santos. Nouvelles méthodes d'exploration de la fonction respiratoire des patients neuromusculaires. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Paris Saclay (COmUE), 2016. Français. NNT : 2016SACLV025 . tel-01372536

HAL Id: tel-01372536

https://theses.hal.science/tel-01372536

Submitted on 27 Sep 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

NNT :2016SACLV025

THESE DE DOCTORAT

DE L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY

Préparée à l'Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines

ECOLE DOCTORALE N° 566

Sciences du sport, de la motricité et du mouvement humain (SSMMH)

Spécialité : Sciences du Sport et du Mouvement Humain

Par

M. Dante BRASIL SANTOS

Nouvelles Méthodes d'Exploration de la Fonction Respiratoire des Patients Neuromusculaires

Thèse présentée et soutenue à Paris, le 26/02/2016

Composition du Jury :

M.	N. Terzi	Professeur, Université de Grenoble	Rapporteur
M.	A. Cuvelier	Professeur, Université de Rouen	Rapporteur
M.	B. Eymard	Professeur, Université Pierre et Marie Curie	Président du Jury
M.	Michel Petitjean	Maitre de conférences des Universités-Praticien Hospitalier, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines	Examinateur
Mme.	H.Prigent	Praticien Hospitalier, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines	Codirectrice de thèse
M.	F.Lofaso	Professeur, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines	Directeur de thèse

ÉCOLE DOCTORALE
Sciences du sport, de la motricité et du mouvement humain (SSMMH)

Titre: Nouvelles Méthodes d'Exploration de la Fonction Respiratoire des Patients Neuromusculaires

Mots clés : dysfonctionnement respiratoire des maladies neuromusculaires ; explorations fonctionnelles respiratoires

Résumé : Les maladies neuromusculaires, sont susceptibles d'évoluer vers un syndrome restrictif. La faiblesse des muscles respiratoires ainsi que les déformations rachidiennes et thoraciques associées font entrer les patients dans un cercle vicieux qui aggrave progressivement le syndrome restrictif et mène les patients vers l'insuffisance respiratoire. À cette insuffisance respiratoire peuvent se rajouter d'autres facteurs comme la réduction chronique des mouvements de la cage thoracique, les perturbations du sommeil, le dysfonctionnement bulbaire et l'inefficacité de la toux. En conséquence, la dysfonction du système respiratoire peut être d'origine multiple et impose une évaluation précise et ciblée sur la compréhension des mécanismes physiopathologiques pour chaque maladie non seulement pour proposer pour chacune un traitement adapté mais également pour apprécier les nouvelles thérapeutiques ciblées sur la réparation musculaire en émergence pour certaines pathologies neuromusculaires. Il parait donc nécessaire de mieux connaitre l'évolution de certaines pathologies, avec et sans les traitements classiques, et d'améliorer la compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'insuffisance respiratoire en combinant les outils classiques d'évaluation de la fonction respiratoire avec des nouvelles techniques d'évaluation qui pourraient être complémentaires.

Cette thèse a, par conséquent, pour objectif de renforcer les connaissances sur les dysfonctions respiratoires de certaines pathologies neuromusculaires en utilisant des outils classiques d'évaluation et de proposer nouvelles méthodes d'exploration de la fonction respiratoire des patients neuromusculaires. Ainsi, nous avons exploité les données de deux filières de patients neuromusculaires suivies régulièrement : la Dystrophie Facioscapulohumérale (DFSH) et la Dystrophie Musculaire de Duchenne de Boulogne (DDB). L'analyse de la DFSH nous paraissait importante car l'insuffisance respiratoire est très peu connue et décrite dans cette pathologie. Si, au contraire, l'évolution de la DDB est bien connue, l'effet de la ventilation non-invasive (VNI) sur l'évolution de la fonction respiratoire a été, en revanche, très peu décrit alors que de nouveaux essais thérapeutiques vont bientôt être proposés à ces patients, dont certains sont déjà sous VNI. Ensuite, pour mieux prédire le degré d'amélioration du syndrome restrictif qu'une thérapeutique de réparation musculaire pourrait potentiellement apporter, nous avons développé une mesure des volumes pulmonaires à l'aide d'une assistance des muscles inspiratoire et/ou expiratoire. Nous avons aussi développé et validé une méthode non-invasive et non-volitionnelle de mesure indirecte de la force du diaphragme, de manière à obtenir des résultats indépendants de la motivation du patient, à partir d'un examen indolore pour le patient.

De ce fait, cette thèse a pu faire progresser les connaissances sur l'évolution de la fonction respiratoire de certaines pathologies neuromusculaires grâce à l'analyse des mesures classiques de la fonction respiratoire. Elle a aussi validé des nouvelles mesures d'explorations fonctionnelles indépendantes de la force volontaire du patient.

Key words: respiratory neuromuscular dysfunction; pulmonary function tests

Summary: Neuromuscular disorders are liable to induce a restrictive syndrome. The weakness of respiratory muscles and the associated spinal deformities lead the patients into a vicious circle, which progressively worsens the restrictive syndrome and evolves into respiratory failure. This respiratory failure may be associated to additional factors such as chronic reduction of thoracic cage motion, sleep disordered breathing, bulbar dysfunction and ineffective cough. Therefore, dysfunction of respiratory system may have multiples origins and requires precise evaluations targeted on the comprehension of the physiopathologic mechanisms for each disease, as they may not only allow to adapt specifically treatment, but also to assess the new therapeutics targeted for muscle restoration that are emerging for some neuromuscular diseases. Accordingly, it is essential to acquire knowledge about the specific evolution of the different disorder, with and without classic treatments, and also to improve the understanding of the physiopathologic mechanisms of respiratory failure, combining the classic evaluation tools of respiratory function with new evaluation techniques which could provide additional information.

This thesis aims to increase the knowledge of respiratory dysfunction of some neuromuscular disorders using classic evaluation tools and also to propose new exploration methods of respiratory function for neuromuscular patients.

Thus, we explored data of two specific neuromuscular disorders patients, regularly followed: Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy (FSHD) and Duchenne Muscular Dystrophy (DMD). The analysis of FSHD seemed important as respiratory failure is not well known and described for this disease. On the other hand, while the evolution of DMD is well known, the impact of noninvasive ventilation (NIV) on the evolution of respiratory function has been poorly described, whereas new therapeutic trials will be soon proposed to these patients, some of which are already under NIV.

Next, to better predict the improvement of the restrictive syndrome that could be potentially obtained with muscle repair therapies, we developed a measure of pulmonary volumes, using assistance for inspiratory and/or expiratory muscles.

We also developed and validated a painless, noninvasive, non-volitional and indirect method of measurement of the diaphragmatic force, in order to obtain results independent of patients' motivation.

Hence, this thesis was able to advance knowledge of the evolution of respiratory function of some neuromuscular diseases, using traditional evaluation tools of respiratory function. Moreover, it validated new pulmonary function measures independent of patient's voluntary efforts.

À mon père (in memoriam), à ma mère, à ma sœur.

À mon ami Kenio Dias Botelho (in memoriam) et toute sa famille.

Remerciements

À mon directeur de thèse, Pr Frédéric Lofaso, pour l'amitié, pour avoir m'accueillit à son unité de recherche, pour m'aider à progresser dans le domaine de la recherche de la fonction pulmonaire, et pour tous les échanges pendant cette période qui m'ont permis de conquérir un énorme apprentissage, toute ma reconnaissance.

À ma codirectrice de thèse, Pr Hélène Prigent, également pour l'amitié, pour avoir m'accueillit au service d'explorations fonctionnelles respiratoires, pour tous les échanges, mais surtout pour l'inoubliable balade à moto vers la Pitié-Salpêtrière, merci beaucoup.

À Madame Line Falaize, pour l'amitié, la confiance, et surtout pour le support fondamental pour la collecte des données pendant cette période. Votre aide m'a été précieuse, merci infiniment. Je ne pourrai surtout jamais oublier Madame Marjorie Figere, pour l'offerte, très gentille, de réviser cette thèse, en ce qui concerne mon français, merci beaucoup.

À toute l'équipe des explorations fonctionnelles de Garches : Cathy, Jean Marie, Mariel, Didier, Manuella, Caroline, Luzanari, Urszula et Mickaëlle toute ma gratitude pour les moments agréables et de l'apprentissage que j'ai pu faire en votre compagnie. Je n'oublierai jamais les échanges et le support crucial de Sandrine, Nadège et Émilie au long de ces années. Toute ma gratitude.

Aux mes chers amis, les kinés de Widal : Matthieu, Aurélien, Lorena et Emilio, qui j'ai embêté une centaine de fois pour m'aider à faire les protocoles, mais surtout pour l'amitié, les blagues et les moments de joies et détente qui j'ai eu l'opportunité de vivre avec vous tous. Merci beaucoup.

Au cher ami Éric Azabou, pour tous les échanges, l'apprentissage et l'amitié pendant cette période, merci beaucoup.

Aux chers Adam Ogna, Ghillas Boussaid et Henri Merci, pour le partage d'angoisse, des données, des blagues, des articles et les échanges qui m'ont permis de conclure ma thèse. Votre aide a été fondamentale, toute ma gratitude.

À mes chers Anna Loegel, Nathalie Gouleme et Allistair Crucifix, pour l'amitié sincère, le support, les semi-marathons, les verres, les journées à Roland Garros, et pour l'inquiétude de chaque un de vous avec moi suite aux attentats à Paris, toute ma reconnaissance. Également je n'oublierai pas mon cher ami Joel, qui m'a beaucoup supporté, surtout au départ de cette longe journade. Votre amitié m'a beaucoup aidé pendant cette période de solitude à Paris, j'espère pouvoir rétribuer à la hauteur, à chaque un de vous, votre amitié, merci beaucoup.

À toute ma famille et mes amis du Brésil, qui pendant ces 3 ans de vie à Paris m'ont toujours offris le support, la motivation et l'espoir, merci beaucoup à tous.

À ma cousine Gloria Brasil, son mari Michel Galan, pour m'ouvrir les portes d'entrée en France, et surtout pour les précieuses conseils données sur la vie en société en France, et pour les confidences téléphoniques, malgré la distance. Je vous apprécie énormément, merci.

Aux chers amis du Paris Arc Club, Bernard, Candido, Johnny, Peter, Martina et toutes les autres, pour proportionner les moments le plus conviviaux, le plus joyeux de mon séjour en France. J'ai sur que c'était grâce à vous que j'ai suis arrivé à la fin de ce séjour en pleine santé mentale.

Finalement, à chaque un des patients dont j'ai pu connaitre et qui ont fait partie de mes protocoles de recherche, toute ma reconnaissance pour votre disposition, malgré vos souffrances. Et pour tous les malades, j'attends humblement que les recherches développées pendant ma thèse puissent faire avancer le progrès, le plus vite possible, et qu'ainsi la science puisse arriver au point de guérison de vos souffrances.

Publications associèes à ce travail:

Santos DB, Boussaid G, Stokjovic T, Orlikowski D, Letilly N, Behin A, Butel S, Lofaso F, Prigent, H**. Respiratory muscle dysfunction in facioscapulohumeral muscular dystrophy.** Neuromuscul Disord 2015,25(8): 632-9

Sommaire

Résumé/Summary…… 2
Remerciements…… 4
Publications associées à ce travail…….. 6
Index des illustrations……. 11
Index des tables……... 12
Liste des abréviations…….. 13
Chapitre 1 - Problématique: les maladies neuromusculaires…….. 15
1.1 – Symptômes et signes cliniques les plus fréquents dans les atteints neuromusculaires……. 15
a) La faiblesse musculaire……... 16
b) La fatigue…… 16
c) Les spasmes musculaires……. 16
d) Les altérations des réflexes……. 17
e) Les perturbations somesthésiques……... 18
1.2 – L'évolution de l'atteinte respiratoire dans les cas des pathologies neuromusculaires – Problématique : outils classiques et nouveaux outils d'évaluation…. 18
Chapitre 2 – Un regard sur l'atteinte respiratoire…… 21
2.1 – Physiologie du système respiratoire : le fonctionnement des muscles respiratoires et les mécanismes physiologiques pour expliquer la ventilation, le contrôle de celle-ci, les liens entre le sommeil et cette ventilation, la toux et la déglutition…….. 21
2.1.1 – Physiologie des muscles respiratoires……. 21
2.1.1.1 – les inspiratoires……... 22
a) Le diaphragme……. 22
b) Les muscles scalènes…… 25
c) Les muscles intercostaux…….. 25
2.1.1.2 – les inspiratoires accessoires……. 26
2.1.1.3 – les muscles expiratoires……... 26
2.1.1.4 – les muscles des voies aériennes supérieures (VAS)……... 27
2.1.2 – Le contrôle de la respiration…… 27
2.1.3 – Le sommeil…….. 29
2.1.4 – La toux…… 30

2.1.5 – La déglutition…….. 32
Chapitre 3 - Les évaluations sur le système respiratoire : des mesures classiques à des mesures plus complexes…….. 34
3.1 – Les évaluation sur le système respiratoire et leur périodicité…… 34
3.2 – La polysomnographie et l'évaluation des paramètres nocturnes…….. 34
3.3 – Gazométrie……. 35
3.4 – Les Exploration Fonctionnelles Respiratoires……... 36
3.4.1 – L'analyse des volumes pulmonaires chez les neuromusculaires…… 36
3.4.1.1 – la CV en décubitus comme outil pour l'analyse de faiblesse diaphragmatique... 38
3.4.2 – Pressions statiques maximales à la bouche et pression de reniflement……... 38
3.4.2.1 – pressions statiques maximales mesurées à la bouche……. 38
3.4.2.2 – pression de reniflement (SNIP)……... 39
3.4.2.3 – l'utilité et le caractère complémentaire des mesures de pression……... 39
3.4.2.4 – interprétations et démarches suivantes…… 40
3.5 – Méthodes invasives pour apprécier la force des muscles respiratoires…….. 40
3.5.1 – Tests invasifs volitionnels……... 42
3.5.2 – Tests invasifs non volitionnels…… 42
3.5.2.1 – la stimulation électrique……... 42
3.5.2.2 – la stimulation magnétique…… 43
3.5.3 – Tests non invasifs et non volitionnels……. 46
3.5.4 – Tests invasifs d'exploration des muscles expiratoires…… 47
3.5.4.1 – test volitionnel……. 47
3.5.4.2 – test non volitionnel…….. 47
Chapitre 4 – Remarques physiopathologiques spécifiques des maladies neuromusculaires……. 48
4.1 – Conditions neurologiques aigues avec répercussion sur le système respiratoire : L'exemple du syndrome de Guillain Barré…… 48
4.2 – Conditions neurologiques chroniques avec répercussion sur le système respiratoire 49
4.2.1 – Pathologies sur le système nerveux central (cortex et tronc cérébral)…… 50
4.2.1.1 – les accidents vasculaires cérébraux…….. 51
4.2.1.2 – la sclérose multiple……... 51
4.2.2 – Pathologies sur le système nerveux central (moelle épinière)…… 51
4.2.2.1 – lésion médullaire…….. 51

4.2.3 – Pathologies sur le système nerveux périphérique (nerfs moteurs/cellules de la corne antérieure)……. 52
4.2.3.1 – syndrome Post-poliomyélite…… 52
4.2.3.2 – sclérose latérale amyotrophique…….. 52
4.2.3.3 – Amyotrophie spinale…… 53
4.2.4 – Pathologies sur le système nerveux périphérique (jonction neuromusculaire)…... 53
4.2.4.1 – myasthénie grave…….. 53
4.2.4.2 – myopathies……... 54
a) Maladie de Steinert…….. 54
b) Dystrophie de Duchenne de Boulogne/Becker…… 54
c) Dystrophie Facioscapulohumérale (DFSH)……. 55
d) Maladie de Pompe…… 55
Chapitre 5 – Traitements symptomatiques de l'insuffisance respiratoire chronique des patients neuromusculaires……... 57
5.1 – Traitements mécaniques : remplacement et/ou support à fonction des muscles respiratoires……. 57
5.1.1 - Ventilation mécanique……. 57
5.1.1.1 – Evolution historique……. 57
5.1.1.2 – Assistance ventilatoire dans les maladies neuromusculaires : évolution de l'indication……... 61
5.1.1.3 – Assistance ventilatoire diurne dans les maladies neuromusculaires…… 63
5.1.1.4 – Ventilation Non Invasive (VNI) versus Invasive (VI)……. 64
a) Bénéfices de la VNI chez les patients neuromusculaires……. 64
b) Complications et limites de la VNI chez les patients neuromusculaires…….. 64
5.1.2 – Outils d'aide à la toux……. 66
5.1.2.1 – Outils pour l'aide à la phase inspiratoire…….. 67
a) Respiration glossophragyngeal……. 67
b) L'empilage de l'air (« Air Stacking »)……. 67
c) Insufflation à l'aide d'un relaxateur de pression…….. 68
5.1.2.2 – Outil pour l'aide à la phase expiratoire – toux manuellement assistée…… 69
5.1.2.3 – Outil pour l'aide aux phases inspiratoires et expiratoires – Cough Assist ®….. 69
5.1.3 – Effets sur la fonction respiratoire des outils pour aide à la toux……. 70

Chapitre 6 –Thérapeutiques sur la fonction directe des muscles dans les cas des maladies neuromusculaires…….. 71
6.1 – Traitements pharmacologiques……... 71
6.1.1 – Les corticoïdes……. 71
6.1.2 – Les anticholinestérasiques……... 72
6.2 – La plasmaphérèse / les Immunoglobulines…… 72
6.3 – L'Enzymothérapie de substitution……. 73
6.4 – Thérapie génétique……. 73
6.4.1 – Les transferts de gène…….. 73
6.4.1.1 – Par virus…… 73
6.4.1.2 – Injection directe…… 74
6.4.2 – Saut d'exon et la thérapeutique antisense…… 74
6.5 – L'utilisation des cellules souches……... 75
Chapitre 7 – Projet de recherche……. 77
7.1 – Un exemple de suivi régulier d'une pathologie neuromusculaire mal connue sur le plan respiratoire……... 77
7.2 – Problématique de l'effet des traitements sur la fonction respiratoire……. 87
7.3 – Les changements de paradigme et/ou adaptation des évaluations sur la fonction respiratoire……... 105
7.4 – Une proposition d'évaluation non-volitionnelle et non-invasive du diaphragme…. 131
Chapitre 8 – Conclusions et perspectives…… 157
8.1 – Conclusions…… 157
8.2 – Perspectives de recherche…….. 158
8.3 – Perspectives personnelles…….. 159
Références Bibliographiques…….. 161
Annexe……... 176
Autres références……. 176
Communications orales……... 176
Communications affichées…….. 176

Index des illustrations

Figure 1 – Phases d'une manœuvre de toux physiologique……... 32
Figure 2 – Altérations des volumes pulmonaires chez les patients neuromusculaires….. 38
Figure 3 – Contraction diaphragmatique et perturbations des pressions gastriques, oesophagiennes et principe de mesure de la pression transdiaphragmatique…… 42
Figure 4 – Pièce circulaire et hélicoidale et respectifs placements pour la stimulation magnétique du nerf phrénique……... 45
Figure 5 – Schéma illustratif pour la stimulation magnétique et des mesures pour l'évaluation de la force des muscles respiratoires……. 46
Figure 6 – Concept de ventilation mécanique sur pression négatif……... 59
Figure 7 – Le ventilateur-chambre……. 60
Figure 8 – Le poumon d'acier…… 60
Figure 9 – Air stacking réalisé à l'aide d'un ballon insufflateur manuel…….. 69

Index des tables

Table 1 – Maladies neuromusculaires chroniques pouvant affecter la fonction respiratoire……. 50

Liste des abréviations

AAV - virus adeno-associés

ARNm – Acide Ribonucléique messager

APHP - Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

BPCO - Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive

CaO_2 - concentration artérielle d'oxygène

CI - capacité inspiratoire

CRF - capacité résiduelle fonctionnelle

CPT - capacité pulmonaire totale

CV - capacité vitale

CVF - capacité vitale forcée

DDB - Dystrophie de Duchenne de Boulogne

DDBx - Modèle expérimental de Duchenne de Boulogne

DFSH - Dystrophie Musculaire Facioscapulohumeral

DPT - débit de pointe de toux

HAS - Haute Autorité de Santé

$PaCO_2$ - pression artérielle de dioxyde de carbone

PaO_2 - pression artérielle d'oxygène

Pdi - pression transdiaphragmatique

PdiMax - pression transdiaphagmatique maximale lors d'une manœuvre de Muller

PdiSniff - pression transdiaphagmatique maximale lors d'une manœuvre de reniflement

PEmax - pression expiratoire maximale

Pgas - pression gastrique

PImax - pression inspiratoire maximale

Pmus - pression des muscles respiratoires

Poeso - pression œsophagienne

POE - pléthysmographie optoélectronique

Prs - pression élastique du système respiratoire

$PtcCO_2$ - pression transcutanée du dioxyde de carbone

PtouxGas – pression gastrique de toux

ROT - réflexes ostéo-tendineux

SaO_2 - saturation artérielle d'oxygène

SLA - sclérose latérale amyotrophique

SNP - système nerveux périphérique

SNIP - pression de reniflement

TwPbouche – pression obtenue à la bouche au moment d'une stimulation magnétique

TwPdi – pression diaphragmatique invasive obtenue par la stimulation magnétique

TwPeso - pression œsophagienne invasive obtenue par la stimulation magnétique

VAS - voies aériennes supérieures

VI - Ventilation invasive

VNI - Ventilation non-invasive

VR - volume résiduel

VRE - volume de réserve expiratoire

VT - volume courant

Chapitre 1 - Les maladies neuromusculaires

Les maladies neuromusculaires sont des pathologies résultantes de lésions ou perturbations du système nerveux périphérique (SNP) moteur. Il s'agit donc d'une atteinte d'au moins un des constituants de l'unité motrice. On peut alors trouver des atteintes du motoneurone qu'il s'agisse d'une atteinte primitive de son corps cellulaire (situé dans la corne antérieure de la moelle épinière, ou noyaux moteur des nerfs crâniens, ou les deux) ou de son axone (fibres nerveuses motrices), de la jonction neuromusculaire, ou du muscle lui-même. Les causes peuvent être primitives (génétiques ou auto-immunes) ou secondaires (infection bactérienne ou virale, maladies endocriniennes, exposition à une substance toxique). Ainsi, il y a une très grande diversité de maladies qui peuvent être considérées comme des maladies neuromusculaires.

1.1 - Symptômes et signes cliniques les plus fréquents dans les atteints neuromusculaires

Les maladies neuromusculaires ont, comme caractéristiques communes ou fréquentes, les manifestations cliniques suivantes :

a) une faiblesse des muscles squelettiques ;
b) une grande fatigue ;
c) des spasmes musculaires ;
d) des altérations des réflexes mettant en jeu une contraction musculaire ;
e) des perturbations associées de la fonction sensorielle.

S'ils sont fréquents dans les maladies neuromusculaires, ces signes ne sont pas non plus spécifiques car on peut également les retrouver lors de lésions du système nerveux central. Plusieurs autres caractéristiques peuvent se rajouter, et l'expression clinique est très hétérogène selon l'âge de début, la topographie, l'intensité ou voire même le potentiel

évolutif. Au-delà de l'atteinte de la fonction motrice, peuvent encore se rajouter les troubles des systèmes respiratoire, cardiaque et digestif, ce qui demande généralement une approche holistique de la maladie et donc une prise en charge et un suivi pluridisciplinaire.

a) La faiblesse musculaire

La faiblesse musculaire, par définition, est une condition pour laquelle la capacité d'un muscle à générer la force est altérée. Elle est le signe clinique le plus fréquemment retrouvé dans les cas des maladies neuromusculaires. L'effet variable de la faiblesse musculaire sur l'état fonctionnel peut induire un retard de diagnostic. En effet, il peut s'écouler une longue période entre le début de la maladie et le moment où le patient, ou son entourage, prend conscience de la faiblesse musculaire. Malgré les grandes disparités, l'évolution clinique finale de la plupart des maladies neuromusculaires qui mènent à une faiblesse musculaire mènent aussi à un tableau clinique relativement uniforme, pouvant comprendre une quadriparésie sévère et une diminution ou une absence des réflexes musculaires.

b) La fatigue

La fatigue qui s'aggrave généralement à la fin de la journée ou après des efforts physiques est caractéristique de maladies de la jonction neuromusculaire, comme la myasthénie grave. La faiblesse musculaire peut conduire à un état de fatigue fréquemment décrit. Normalement, la fatigue des maladies neuromusculaires est associée à plusieurs fibres musculaires endommagées, ou en état de dysfonctionnement, ou encore dénervées. Ainsi, les fibres intactes sont fonctionnelles mais travaillent au-delà de leur limite métabolique, phénomène qui explique physiologiquement la fatigue.

c) Les spasmes musculaires

Les spasmes musculaires sont des contractions involontaires des fibres musculaires. Ils sont très fréquents dans certaines pathologies neuromusculaires. Ils sont promoteurs de douleurs chroniques, particulièrement au niveau des membres inférieurs. Dans les maladies neuromusculaires, ils sont favorisés par la combinaison de quelques facteurs comme : des modifications structurales du muscle ; une faiblesse musculaire menant à une incapacité de mobiliser correctement les articulations ; des déséquilibres entre la force des agonistes et celle des antagonistes ; l'immobilité ; des altérations posturales compensatoires pour stabiliser les articulations et ; une localisation anatomique du muscle particulière, comme l'encadrement de plus de deux articulations, rendant la fonction du muscle complexe. En pratique, dans les pathologies neuromusculaires, les spasmes des muscles des membres inférieurs accompagnent et/ou accélèrent la perte de la marche, tandis que les spasmes des muscles des membres supérieurs contribuent à la réduction de la performance des activités de vie quotidienne.

d) Les altérations des réflexes

Le réflexe myotatique déclenché par l'étirement brutal de fuseaux neuromusculaires est apprécié cliniquement par l'évaluation des réflexes ostéo-tendineux (ROT). Ces réflexes sont utiles pour apprécier l'intégrité de l'arc réflexe, constitué successivement de fuseaux neuromusculaires, des fibres sensorielles afférentes qui leur sont associées, et de motoneurones alpha innervant le muscle où le fuseau neuromusculaire excité est situé. Le ROT peut apprécier aussi indirectement le contrôle supra-spinal de cet arc réflexe et donc est une aide au diagnostic des maladies neurologiques en générale, mais aussi des maladies neuromusculaires. Dans les myopathies, les ROT sont conservés, mais la diminution de l'amplitude de ces réflexes suit la sévérité de la faiblesse musculaire, c'est-à-dire, qu'ils sont diminués voire absents dans les cas de faiblesses sévères ou dans les cas d'atrophies musculaires. En revanche, pour les patients porteurs d'une polyneuropathie périphérique

(Guillain-Barré ou l'atrophie musculaire spinale, par exemple) les ROT sont inexistants très précocement.

e) Les perturbations somesthésiques

Il est aussi possible de trouver des perturbations somesthésiques. Celles-ci sont caractéristiques des altérations sur des nerfs sensoriels périphériques ou sur des ganglions dorsaux. Ainsi, on peut trouver des symptômes classifiés comme positifs (paresthésies, dysesthésies) ou négatifs (perte de la sensation, déséquilibre). Ces symptômes et ces signes sensoriels sont très communs dans les neuropathies périphériques. Les manifestations sensorielles peuvent être limitée à un nerf périphérique (mononeuropathie), une racine nerveuse (radiculopathie ou ganglionopathie), ou être plus extensive (polyneuropathie périphérique).

1.2 – L'évolution de l'atteinte respiratoire dans les cas des pathologies neuromusculaires – Problématique : outils classiques et nouveaux outils d'évaluation.

L'atteinte respiratoire observée dans les maladies neuromusculaires concerne de nombreuses pathologies et impacte le pronostic vital. Ainsi, les complications respiratoires sont la première cause de mortalité dans les pathologies neuromusculaires (Miller, Jackson et al. 2009).

Pour certaines maladies neuromusculaires, le suivi de la fonction respiratoire par des méthodes considérées maintenant comme classiques nous permet d'identifier et de caractériser l'évolution spontanée de certaines pathologies et par conséquent, permet d'évaluer si les nouveaux traitements sont susceptibles de ralentir cette évolution spontanée, voire d'améliorer la fonction respiratoire. Ainsi, l'exploration systématique et régulière de la fonction respiratoire est nécessaire non seulement pour prévenir les complications respiratoires par les techniques d'assistance respiratoire et de désencombrement bronchique,

mais aussi pour mieux connaitre l'évolution de ces maladies, et ensuite apprécier l'efficacité des traitements à visée curatrice. Il parait aussi important de souligner que les techniques d'assistance respiratoire proposées aux patients pour prévenir l'insuffisance respiratoire sont aussi susceptibles de freiner la dégradation de la fonction respiratoire (en lien avec l'incapacité de faire des mouvements respiratoires profonds et l'évitement d'infections respiratoires répétées) et de prolonger l'espérance de vie. Donc l'évolution de la fonction respiratoire sous traitement mécanique de l'insuffisance respiratoire doit être aussi bien connue que l'évolution spontanée des patients, qui lorsqu'ils n'ont pas d'assistance ventilatoire sont généralement moins sévères et donc plus jeunes, dans la mesure où l'on souhaite que les patients insuffisants respiratoires puissent ne pas être exclus des essais thérapeutiques curateurs.

Enfin les avancées technologiques, devraient permettre de mettre en place de nouvelles méthodes d'évaluation de ces patients. Ces nouvelles méthodes doivent être utiles soit pour mieux décrire la dysfonction respiratoire, soit pour être mieux tolérées par les patients, ou encore pour que les résultats soient indépendants de la motivation du patient ou de la bonne exécution de l'examen par le patient. En d'autres termes, l'idéal serait que ces nouvelles méthodes soient à la fois très informatives dans un nouveau champ peu exploré par les méthodes classiques, non-invasives et non-volitionnelles pour pouvoir suivre objectivement et avec le moins de contraintes possibles l'évolution des patients et apprécier l'efficacité des traitements sur la fonction respiratoire.

En accord avec cette démarche les objectifs de cette thèse sont de : réviser et d'améliorer les connaissances sur l'atteinte respiratoire d'une maladie neuromusculaire rare (la Dystrophie Musculaire Facio-scapulo-humérale – DFSH) ; déterminer l'influence d'une assistance ventilatoire sur la fonction respiratoire d'une maladie neuromusculaire connue (la Dystrophie de Duchenne de Boulogne – DDB) ; proposer et valider une méthode d'évaluation

capable d'objectiver la part du syndrome restrictif liée à l'atteinte pariétale et/ou parenchymateuse (et donc celle directement liée à la dysfonction musculaire) sur une population de patients neuromusculaires ; et enfin proposer une exploration non-invasive et non-volitionnelle de la fonction diaphragmatique d'une population de patients neuromusculaires.

Avant d'aborder ces études il nous semble utile de faire des rappels de physiologie respiratoire et de physiopathologie des dysfonctions respiratoires observées dans les principales maladies neuromusculaires. Ainsi nous pourrons ensuite mieux introduire est expliquer l'intérêt et la cohérence des études qui font l'objet de cette thèse.

Chapitre 2 - Un regard sur l'atteinte respiratoire

Dans les systèmes nerveux central et périphérique, plusieurs zones de traitements des informations et voies nerveuses sont partagées. Ainsi, à partir de cette organisation, le système respiratoire sera opérationnel pour effectuer différentes fonctions, comme la respiration, la déglutition et la toux. Il nous semble important de rappeler certains fondements physiologiques liés au système respiratoire, avant d'aborder la physiopathologie respiratoire des maladies neuromusculaires.

2.1 – Physiologie du système respiratoire : le fonctionnement des muscles respiratoires et les mécanismes physiologiques pour expliquer la ventilation, le contrôle de celle-ci, les liens entre le sommeil et cette ventilation, la toux et la déglutition.

2.1.1 - Physiologie des muscles respiratoires

Les muscles respiratoires sont des muscles squelettiques qui présentent certaines spécificités : ils sont plus résistants à la fatigue que les autres muscles striés, car ils présentent une capacité oxydative augmentée, une haute densité capillaire et un flux sanguin maximal augmenté. Mais même si ils ont une importante résistance à la fatigue (nécessaire pour maintenir pendant toute une vie une ventilation suffisante), ils sont également capables de présenter des contractions explosives et de forte puissance (nécessaires pour les efforts physiques, les éternuements et la toux). La longueur d'un muscle respiratoire dépend du volume pulmonaire. Pour le diaphragme, par exemple, la longueur optimale pour développer la force la plus élevée est légèrement au-dessous de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) (Epstein 1994). La configuration de la cage thoracique participe également à la détermination de la longueur du diaphragme à tous les volumes pulmonaires (Epstein 1994).

En termes de fonction, quatre groupes majeurs de muscles respiratoires sont identifiés :

* les inspiratoires ;

* les inspiratoires accessoires ;

* les expiratoires ;

* les muscles des voies aériennes supérieures

2.1.1.1 - les inspiratoires

a) le diaphragme

Le diaphragme est le muscle de l'inspiration et son seul travail contribue pour 70% à celui nécessaire pour effectuer le volume courant. Le diaphragme est une cloison musculo-tendineuse, en forme de voûte convexe vers le haut et allongée transversalement, séparant les cavités thoracique et abdominale. Il s'insère sur les côtes inférieures et sur la pointe du sternum pour sa portion costale, et sur des vertèbres lombaires pour sa portion vertébrale. La partie postérieure du diaphragme, verticale, est annexée à la colonne vertébrale et aux dernières côtes : ce sont les piliers du diaphragme. La partie antérieure, horizontale et convexe vers le haut, forme la cloison de séparation entre thorax et abdomen. Ces deux parties ont une origine embryologique différente, et ne fusionnent que secondairement au cours de la vie fœtale, limitant entre elles des orifices pour le passage de différents organes.

Le centre phrénique est une nappe tendineuse en forme de trèfle, composée d'une foliole antérieure et 2 folioles latérales. Les fibres musculaires du diaphragme, partant du centre tendineux, se disposent en rayon, comme le diaphragme d'un appareil photo. Elles ont une orientation verticale et elles s'insèrent en périphérie sur les éléments squelettiques, à une hauteur bien inférieure à celle du dôme qui atteint, au repos, le 6ème espace intercostal à gauche et le 5ème à droite. Ainsi, sur la plus grande partie de leur longueur, les fibres costales sont appliquées contre la face interne du gril costal, sans s'y fixer : cette zone «d'apposition» du diaphragme représente environ 1/3 de la surface totale du gril costal au repos. La zone d'apposition du diaphragme est en rapport, en dedans, avec la cavité abdominale (et non la

cavité thoracique), et en dehors avec la partie inférieure du gril costal. Cet élément est déterminant pour la compréhension de l'action du diaphragme.

Par leurs rôles physiologiques différents, on peut définir deux principales zones diaphragmatiques :

- le cylindre d'apposition, périphérique, correspondant à la portion verticale du muscle, en contact avec la partie interne du gril costal et la partie haute de la cavité abdominale ;

- le dôme diaphragmatique, central et horizontal, séparant à proprement parler le thorax de l'abdomen, au centre duquel se trouve une zone tendineuse d'où partent les fibres musculaires ;

Chaque hémi-coupole diaphragmatique est innervée par un nerf phrénique, qui trouve son origine dans les vertèbres cervicales C3 à C5. Lorsque le diaphragme se contracte, ses fibres musculaires se raccourcissent, ce qui entraîne l'abaissement (en mouvement de « piston ») du tendon central (et plus généralement de la partie horizontale du dôme diaphragmatique) qui vient alors appuyer sur le contenu abdominal. Ce mouvement est inspiratoire d'une part parce qu'il augmente le diamètre céphalo-caudal de la cavité thoracique (on parle de composante insertionnelle de la force diaphragmatique), et d'autre part parce que la pression devient positive dans la cavité abdominale en raison de la nature incompressible de son contenu. Cette pression positive est responsable d'un déplacement vers l'avant de la paroi abdominale, qui est transmise à la partie inférieure du gril costal. L'augmentation de la pression abdominale s'applique aussi sur les côtes inférieures où le diaphragme est directement apposé contre le gril costal. Celui-ci reçoit donc une poussée dirigée vers le dehors (composante «appositionnelle» de la force diaphragmatique).

Toute modification de l'anatomie ou des caractéristiques mécaniques de la paroi thoracique et de l'abdomen peut altérer la fonction du diaphragme, indépendamment de ses

propriétés contractiles intrinsèques. Ainsi, lorsque le compartiment abdominal s'oppose fortement à la descente diaphragmatique (compliance basse), la surface de la zone d'apposition varie peu pendant l'inspiration et la pression abdominale est élevée, d'où une expansion transversale importante de la partie inférieure du thorax, mais une faible augmentation du diamètre crânio-caudal de la cavité pulmonaire. Au contraire, lorsque la compliance de la paroi abdominale est élevée (paroi distendue) la contraction du diaphragme entraîne une descente plus marquée de son dôme, une forte diminution de la zone d'apposition au cours de l'inspiration, et une faible pression intra-abdominale, d'où une expansion thoracique basse d'amplitude limitée. Ces deux forces, insertionnelle et appositionnelle, ne sont pas transmises à la partie supérieure du gril costal. A ce niveau, la dépression intra-thoracique produite par le diaphragme a tendance à déplacer le gril costal vers l'intérieur, donc dans un mouvement paradoxal au cours de l'inspiration qui diminue ses dimensions et en particulier la section thoracique haute.

Ainsi, la contraction isolée du diaphragme a, à la fois, une action inspiratoire sur le gril costal inférieur qu'il distend, et une action paradoxale/expiratoire sur le gril costal supérieur qu'il rétracte en raison de la chute de la pression produite par son abaissement. On désigne sous le terme « distorsion thoracique » la conjugaison d'une expansion de la cage thoracique basse et d'une déflation de la cage thoracique haute sous l'effet d'une contraction diaphragmatique. À cette distorsion correspond une forte hétérogénéité de la pression pleurale lors de l'inspiration : négative dans la partie supérieure du thorax, elle est positive dans le récessus pleural correspondant à la zone d'apposition. On n'observe le mouvement paradoxal correspondant (déflation thoracique supérieure à l'inspiration) que lorsque la contraction diaphragmatique est isolée ou fortement prédominante sur celle des autres muscles inspiratoires (muscles scalènes notamment) qui normalement stabilisent la cage thoracique supérieure, voire provoquent l'expansion. D'où l'importance des autres muscles inspiratoires.

b) les muscles scalènes

Les muscles scalènes sont donc également considérés comme des muscles inspiratoires principaux. Ils sont constitués de 3 faisceaux : antérieur, moyen et postérieur. L'orientation oblique de ses fibres, qui relient les apophyses transverses des 5 premières vertèbres cervicales à la face supérieur de deux premières côtes, font qu'ils présentent un rôle inspiratoire, dû à l'élévation de ces deux premières côtes. Ainsi, leur contraction, permet une augmentation non seulement du diamètre antéro-postérieur de la partie supérieure du thorax, mais aussi, en parallèle avec la contraction du diaphragme, une augmentation du diamètre cranio-caudale de ce compartiment thoracique. Ils sont actifs pendant toute la phase inspiratoire, même au décours d'une respiration calme, facteur qui lui donne la condition de muscle inspiratoire principal, en association avec le diaphragme.

c) les muscles intercostaux

Les muscles intercostaux occupent l'ensemble des espaces intercostaux et peuvent être nommés, selon leur localisation anatomique et leur orientation, en intercostaux externes et intercostaux internes et les intercostaux parasternaux. L'ensemble des muscles intercostaux fonctionnent de manière synergique, pour faire tourner et fléchir le tronc. Au-delà d'un rôle accessoire pendant la respiration, ils sont aussi responsables de la rotation du tronc. Les muscles intercostaux parasternaux pourraient être considérés comme des muscles primaires de l'inspiration, c'est-à-dire, qu'ils sont en permanence mis en jeu même pendant une respiration calme (Epstein 1994) ou au cours du sommeil (Ramsay, Mandal et al. 2015). Ces muscles sont orientés obliquement vers l'extérieur et le bas, à partir du sternum, jusqu' au bord supérieur des côtes, et ils sont donc capables de promouvoir une élévation de la cage thoracique.

De ce fait, la pression intra-pleurale est toujours négative, à cause des interactions mécaniques entre les poumons et la cage thoracique. Malgré que le diaphragme soit considéré

comme relaxé en fin d'expiration, un tonus diaphragmatique est généralement maintenu pour permettre une transition fluide entre l'inspiration et l'expiration (Levitzky 2013).

2.1.1.2 - les inspiratoires accessoires.

Les muscles accessoires de la respiration peuvent assister les autres muscles pendant des situations d'augmentation de demande ventilatoire, comme au cours d'efforts physiques, par exemple.

Les intercostaux externes ont un rôle inspiratoire, du fait de la disposition oblique de ses fibres musculaires, qui commencent en arrière de l'articulation costo-vertébrale et s'arrêtent au niveau de la jonction costo-chondrale, permettant une élévation des côtes.

Le sterno-cléido-mastoïdien a un rôle accessoire pour l'inspiration, car sa contraction permet un déplacement céphalique du sternum et ainsi une expansion du gril costal, facteur qui augmente le diamètre cranio-caudale de la cage thoracique.

Plusieurs autres muscles squelettiques qui présentent une insertion costale, et qui ont un rôle plutôt posturale, peuvent également présenter un rôle inspiratoire accessoire, à savoir : le petit pectoral, les trapèzes, le grand dentelé, le sous scapulaire, le grand dorsal, et les petits dentelés supérieurs.

2.1.1.3 - les muscles expiratoires

Les muscles intercostaux internes, jouent un rôle pendant l'expiration, ainsi que les abdominaux. Il est important de souligner que les muscles abdominaux servent pour plusieurs fonctions, à la fois inspiratoires, et expiratoires, mais ils sont considérés comme les muscles primaires de l'expiration. L'action expiratoire de ces muscles est observée, par exemple, dans les situations de hauts volumes pulmonaires. Ainsi, c'est au niveau de la capacité pulmonaire totale (CPT) que la relation longueur/tension des abdominaux est optimale.

2.1.1.4 - les muscles des voies aériennes supérieures (VAS)

Les muscles des voies aériennes supérieurs qui maintiennent la perméabilité de ces voies pendant un cycle respiratoire sont également des muscles de la respiration**.** Par exemple, comme le diaphragme, le génioglosse a une activité inspiratoire phasique qui est proportionnelle à l'augmentation de la pression artérielle en CO_2 ($PaCO_2$) (Lo, Jordan et al. 2006). De ce fait, une ventilation efficace est associée à une coordination correcte entre les muscles inspiratoires de la cage thoracique et les muscles des voies aériennes supérieures. Ainsi, les muscles abducteurs du larynx et le génioglosse se contractent avant la contraction des autres muscles inspiratoires, et cette contraction persiste pendant toute l'inspiration, gardant la stabilité et la perméabilité de voies aériennes supérieures (Epstein 1994). Les muscles adducteurs et tenseurs du larynx, permettent en revanche un rapprochement des cordes vocales au cours de l'expiration pour, avec l'activité post inspiratoire des muscles inspiratoires, freiner l'expiration et éviter le collapsus de certaines régions bronchiques au cours de celle-ci. Ce rapprochement des cordes vocales est aussi utilisé pour la fonction phonatoire.

2.1.2 - Le contrôle de la respiration

La commande de tous les muscles respiratoires est faite au niveau du système nerveux central. Une respiration efficace nécessite une coordination des muscles respiratoires, consistant au début de l'inspiration en une contraction des muscles dilatateurs des voies aériennes, dont les premiers sont les muscles des ailes du nez, suivie d'une contraction des muscles inspiratoires de la cage thoracique. À son tour, l'expiration au repos est caractérisée ensuite par un relâchement progressif des muscle inspiratoire, puis par l'absence d'activité de tout muscle de la paroi thoracique (Epstein 1994). Lorsque que les besoins ventilatoires augmentent, comme au cours de l'exercice, les muscles expiratoires sont alors activés. Des récepteurs neuraux, de plusieurs types et en plusieurs localisations, envoient les signaux aux

centres respiratoires, situés au niveau du bulbe, qui déterminent le comportement à avoir. A tout moment ce contrôle automatique par les centres respiratoires peut être relayé par un contrôle volontaire provenant du cortex moteur, et comme tout muscle squelettique, les muscles respiratoires peuvent être commandés volontairement pour assurer d'autres fonctions comme parler, embrasser, rire, nager en apnée… Lors d'une apnée prolongée une compétition existe entre le cortex moteur et les centres respiratoires et le fait que les vrais noyés ont toujours de l'eau dans les alvéoles, suggère que les centres respiratoires peuvent avoir le dernier mot sur le cortex moteur.

Le niveau de ventilation est contrôlé par des nécessités homéostatiques. Les principaux paramètres régulés sont la $PaCO_2$ et le pH artériel qui sont d'ailleurs étroitement liés. Les chémorécepteurs sont périphériques (aortiques et carotidiens) et centraux, et sont dits sensibles à ces deux paramètres. Les chémorécepteurs périphériques sont aussi sensibles à l'oxygène, et des réductions sur la pression artérielle d'oxygène (PaO_2) peuvent augmenter l'activité des corpuscules carotidiens. Les chémorécepteurs aortiques sont sensibles à la concentration artérielle en O_2, ce qui explique que l'anémie peut entrainer une hyperventilation. Dans tous les cas les récepteurs périphériques ne permettent pas de réguler la PaO_2 ou la concentration artérielle d'oxygène (CaO_2) mais sont plutôt des mécanismes d'alerte mis en jeu lorsqu'une hypoxémie franche est présente.

Les récepteurs centraux sont des cellules situées dans les centres respiratoires au niveau du bulbe rachidien qui projettent des dendrites, qui entrent directement en contact avec le liquide céphalorachidien. Ces dendrites sont stimulées par les ions H^+, mais comme seul le CO_2 passe facilement la barrière hémato-méningée, contrairement aux ions H^+, c'est seulement la $PaCO_2$ qui influe sur le pH du liquide céphalorachidien. Il est donc classique de dire que les chémorécepteurs centraux sont sensibles au CO_2 alors qu'au niveau cellulaire ce n'est pas le cas. (Johnson and Kazemi 1994).

Au-delà de cette régulation chimique, d'autres facteurs peuvent influencer le contrôle de la ventilation ou plutôt le mode ventilatoire, qui se traduit en pratique plus par une modification du spirogramme que par une modification de la ventilation alvéolaire. Ces facteurs sont : la température corporelle ; et un certain nombre de récepteurs mécaniques situés dans le parenchyme pulmonaire, les voies aériennes, les vaisseaux pulmonaires, les muscles de la cage thoracique et le diaphragme ; et d'autres sites périphériques comme les muscles squelettiques et des articulations (Johnson and Kazemi 1994). Nous ne développerons pas plus cette partie assez éloignée de notre sujet de thèse.

2.1.3 - Le sommeil

Chez les sujets normaux, le sommeil suit un cycle circadien, responsable de l'équilibre et de la consolidation de plusieurs processus physiologiques. Alors même qu'il s'agit d'un événement naturel, le sommeil peut s'altérer et devenir nocif pour homme. Physiologiquement nous savons que la $PaCO_2$ augmentera alors entre 2 et 4 mmHg au cours du sommeil. Les causes sont multiples:

a) la diminution du volume courant (VT) ;

b) une diminution de la fréquence respiratoire ;

c) une diminution de l'activité des centres respiratoires qui sont sous l'influence de la vigilance et plus précisément activé par la formation réticulée activatrice ;

d) une activité réduite des muscles dilatateurs des voies aériennes supérieures.

L'un des facteurs les plus importants est la diminution du tonus musculaire au cours du sommeil paradoxal (sommeil REM), qui réduit la contribution de la cage thoracique au VT d'environ 19 %. Cette altération lors du sommeil paradoxal est due en partie à une inhibition du système Gaba-glicynergique, mais aussi à une réduction de l'excitation des motoneurones

respiratoires. À ce stade de sommeil, cette réduction de l'excitation des motoneurones se manifeste surtout sur les neurones des muscles intercostaux, et sur les muscles du pharynx et du larynx. En revanche, afin de compenser ces altérations, l'activité du nerf phrénique est maintenue voire augmentée. Ainsi, le diaphragme assume presque seul la respiration (Aboussouan 2015). De plus, le diaphragme est moins efficace au cours du sommeil paradoxal (Lopes, Tabachnik et al. 1983). Le diaphragme, qui parfois peut présenter une grande faiblesse dans certaines pathologies neuromusculaires (comme dans la maladie de Pompe), sera alors incapable de maintenir une ventilation suffisante au cours de ce stade de sommeil, d'où l'importance d'explorer la respiration au cours du sommeil des pathologies neuromusculaires susceptibles d'avoir une dysfonction musculaire respiratoire.

2.1.4 - La toux

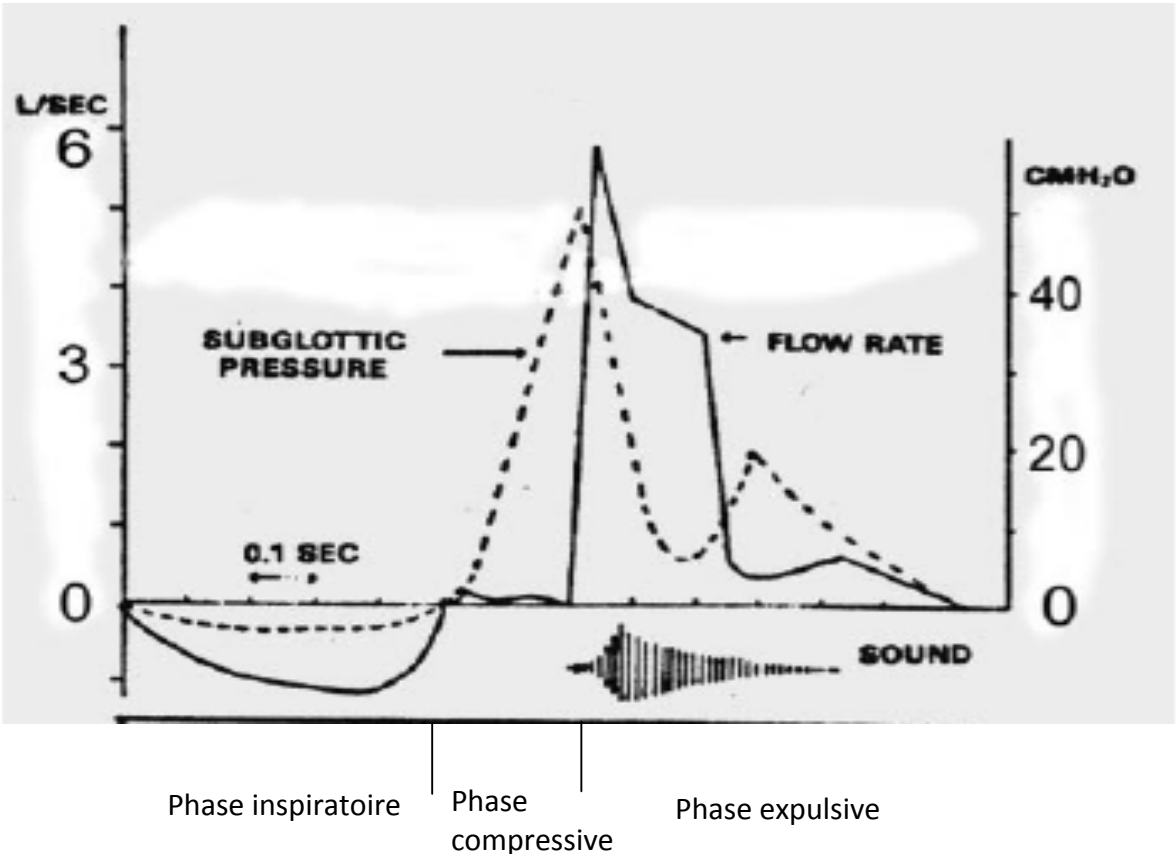
La toux sert à éliminer des secrétions des voies aériennes quand il y a trop d'éléments inhalés, ou s'il y a une grande quantité de mucus, ou encore suite à des grandes quantités de sécrétions anormalement produites au décours d'une infection microbienne respiratoire (McCool 2006).

La génération d'une manœuvre de toux efficace dépend de la capacité des muscles respiratoires à augmenter la pression intra thoracique et à réaliser une compression dynamique des voies aériennes. L'information sensitive qui mène à la toux est transportée par des fibres nerveuses broncho pulmonaires vagales. Ces fibres diffèrent entre elles par des réponses dues à une agression chimique ou mécanique. Les fibres sont stimulées à partir de plusieurs médiateurs chimiques (inhalés ou localement produites), qui peuvent activer ou sensibiliser des récepteurs connectés aux terminaisons nerveuses (Canning, Chang et al. 2014).

Les centres régulateurs de la toux sont situés en trois zones : le tronc cérébral, qui organise les informations afférentes ; un réseau de contrôle du tronc cérébral (comprenant des

fibres vagales afférentes qui entrent dans le tronc cérébral et font synapse avec des inter-neurones) ; et le cerveau (avec des circuits corticaux et subcorticaux) pouvant être responsable d'une toux volontaire et de la perception et de l'émotion que peut produire la toux. Le fonctionnement de ces centres régulateurs conduit à une mécanique de la toux appropriée, de telle manière qu'il y aura un contrôle sur les 3 phases de la toux : sur la durée de l'inspiration, sur les phases compressives et expulsives. Le contrôle des centres régulateurs servira également à ajuster l'effort des muscles respiratoires pendant la toux. La figure 1 illustre le fonctionnement physiologique des 3 phases de la toux

Figure 1 : Phases d'une manœuvre de toux physiologique.



Source: McCool FD ; Global Physiology and Pathophysiology of Cough – ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines ; Chest 2006 ;129 ;48S-53S (McCool 2006)

La phase inspiratoire se caractérise par une grande inspiration, qui peut être variable et atteindre 80% de la capacité vitale (CV). Plus l'inspiration sera profonde, plus le débit maximal de toux sera élevé. De plus, l'inspiration profonde permet d'ajuster la longueur des muscles expiratoires à sa valeur optimale pour assurer la meilleure contraction.

La phase compressive est caractérise par la fermeture glottique, immédiatement suivie d'une contraction des muscles expiratoires. La fermeture glottique permet la compression du volume pulmonaire pendant l'augmentation de la pression intra thoracique, tandis qu'une contraction isométrique des muscles expiratoires se développe (McCool 2006).

La phase expiratoire, crée par l'ouverture glottique alors que les muscles expiratoires sont pleinement activés, permet de hauts débits expiratoires. Après l'ouverture glottique, il y aura un débit turbulent et bref (que dure de 30 à 50 millisecondes). Ce début de la phase expiratoire est dû au volume d'air expulsé du parenchyme distal et à la décompression du volume d'air situé dans les voies aériennes centrales. Tout de suite après cette partie initiale de la phase expiratoire, il y aura une période de temps, plus longue (200 à 500 millisecondes) ou le sujet termine son expiration à l'image de ce que nous pouvons observer dans une manœuvre permettant une mesure de la capacité vitale forcée.

2.1.5 - La déglutition

Manger et déglutir sont des taches complexes, qui incluent des activités volitionnelles et réflexes, avec la participation de plus de 30 muscles et nerfs (Jones 2003). La déglutition a comme rôle la protection des voies aériennes supérieures, à partir d'une vidange de l'oropharynx, et de la fermeture de nasopharynx et larynx (évitant l'inhalation de salive ou de nourriture). Le processus global de déglutition a un autre rôle important qui est la création d'une propulsion du bolus alimentaire, et est sous le contrôle du centre de la déglutition, localisé au niveau du bulbe rachidien.

La déglutition peut être découpée en plusieurs étapes: une phase orale ; une phase pharyngée ; et une phase œsophagienne. Au cours d'une déglutition normale, le palais mou se lève et empêche le passage des aliments vers le nez. Ensuite le larynx s'élève, et l'épiglotte bascule en arrière et en bas pour fermer l'orifice laryngé et orienter le bol alimentaire. Les phases orale et pharyngée durent entre 0,6 et 1 seconde.

Comme les voies aériennes et digestives sont communes au niveau de l'oropharynx et du larynx, la déglutition impose une période transitoire de pause ventilatoire pendant le déroulement de la phase oropharyngée. Ainsi, la respiration persiste jusqu'au moment où le bolus alimentaire est transféré de l'oropharynx à l'œsophage. Normalement, la phase pharyngée de la déglutition se termine par une expiration (Shaker, Li et al. 1992). Cette séquence peut être un mécanisme protecteur pour permettre une clairance des résidus du pharynx avant l'inspiration suivante. Cela est considéré comme l'un des mécanismes par lequel les voies respiratoires sont protégées de l'inhalation lors de la déglutition. L'autre raison est que pour assurer une bonne déglutition il faut que la pression sous glottique soit positive, ce qui est possible tant que le système respiratoire est au-dessus de la capacité résiduelle fonctionnelle et que les muscles inspiratoire sont relâchés, ce qui devrait mettre automatiquement le sujet en condition d'expiration lorsque la phase oropharyngée de la déglutition est terminée.

Chapitre 3 – Les évaluations sur le système respiratoire : des mesures classiques à des mesures plus complexes

3.1 – Les évaluations sur le système respiratoire et leur périodicité

L'hypoventilation nocturne et d'autres troubles respiratoires au cours du sommeil peuvent être identifiés comme les premiers signes cliniques dans les cas des maladies neuromusculaires. L'évolution et l'aggravation de l'état général des maladies entraineront l'apparition d'autres signes cliniques, principalement associés à ces troubles du sommeil dont principalement: les réveils fréquents, les céphalées matinales, les troubles de concentration, la somnolence diurne. Cela implique que le suivi de ces patients doit être fait périodiquement et de la manière la plus complète possible, incluant des enregistrements des paramètres respiratoires au cours du sommeil, de manière à détecter les anomalies respiratoires nocturnes et à les corriger par une ventilation mécanique nocturne dès que nécessaire.

Par la suite la Haute Autorité de Santé (HAS) (Santé 2006), sur la base des concepts de Chabot (Chabot, Cornette et al. 2001), propose une première visite systématique 1 mois âpres la mise en route d'une assistance ventilatoire. Ensuite, les prochaines visites suggérées par l'HAS sont à 3, 6, 12 mois, puis si les conditions des patients sont satisfaisantes, une visite annuelle est proposée. Un consensus américain (Finder, Birnkrant et al. 2004), concernant l'évaluation des myopathies de Duchenne de Boulogne, considère que le bilan respiratoire devrait être effectué tous les 6 mois, dès que le patient est obligé de circuler en fauteuil roulant, et/ou qu'il présente des valeurs de CV inférieures à 80% de la théorique, et/ou après l'âge de 12 ans.

3.2 – La polysomnographie et l'évaluation des paramètres nocturnes

Au cours du sommeil, chez les patients neuromusculaires la polysomnographie est l'examen le plus précis pour détecter les anomalies respiratoires au cours du sommeil, et les

troubles du sommeil qui en découlent. Ces anomalies sont essentiellement des apnées, des hypopnées et des épisodes d'hypoventilations alvéolaires. L'oxymétrie nocturne pourrait être une alternative et donner une indication sur les perturbations respiratoires pendant le sommeil, mais elle peut également sous-estimer les apnées/hypopnées et l'hypoventilation nocturne. Surtout si les poumons des patients sont normaux et qu'ils ne présentent pas une PaO_2 diurne basse. Donc une oxymétrie nocturne normale n'élimine rien, sachant surtout qu'il est classique de retrouver une hypercapnie nocturne sans une hypoxémie dans cette population (Paiva, Krivec et al. 2009, Nardi, Prigent et al. 2012).

Il convient donc d'associer le monitorage de la saturation artérielle d'oxygène (SaO_2) nocturne par celui de la pression transcutanée du dioxyde de carbone ($PtcCO_2$) (American Thoracic Society/European Respiratory 2002). L'objectif est d'identifier un éventuel état d'hypoventilation alvéolaire chez les patients neuromusculaires (Nardi, Prigent et al. 2012). Les signes d'hypoventilation nocturne ainsi que les altérations des gaz du sang matinaux justifient d'autant plus l'évaluation de la $PtcCO_2$ (American Thoracic Society/European Respiratory 2002).

3.3 – Gazométrie

Comme nous venons de le voir normalement, la PaO_2 est rarement anormale dans les maladies neuromusculaires chroniques. En revanche, une diminution de la PaO_2 en situation aiguës (American Thoracic Society/European Respiratory 2002), doit faire penser à des atélectasies ou des épisodes d'infection bronchique.

Nous savons que chez les patients qui présentent une faiblesse chronique des muscles respiratoires, la réponse ventilatoire à certains stimuli est diminuée. Quand les muscles sont chroniquement touchés et faibles et que la $PaCO_2$ augmente pendant la journée, deux hypothèses sont possibles : soit les muscles respiratoires sont tellement faibles qu'ils ne sont

pas capables de maintenir la ventilation alvéolaire ; soit il y a des anomalies du contrôle central respiratoire (ce qui favorise les augmentations de la $PaCO_2$) (American Thoracic Society/European Respiratory 2002). Dans certaines maladies neuromusculaires, il y a une perturbation du contrôle central de la $PaCO_2$, qui évolue insidieusement, observée par exemple dans la myopathie de Steinert, la maladie de Pompe et d'autres myopathies congénitales (American Thoracic Society/European Respiratory 2002).

Pour compléter le monitorage nocturne, une analyse matinale des gaz du sang peut être faite. Elle permettra d'identifier les conséquences des épisodes d'hypoventilation pendant la nuit, sur l'excès de base matinale (Weinberg, Klefbeck et al. 2003). Il est aussi envisageable de proposer une analyse de gaz du sang en fin de journée afin de fournir les éléments indicatifs sur l'évolution circadienne de la $PaCO_2$. En effet, lorsque l'hypoventilation alvéolaire est uniquement nocturne au début et non traitée, les gaz du sang s'améliore au cours de la journée. En revanche, plus tard, lorsque l'insuffisance respiratoire s'aggrave et que la ventilation alvéolaire s'installe dans la journée, dès que la ventilation nocturne est interrompue on observe une altération des gaz du sang dans la journée et il est alors nécessaire d'ajouter une assistance ventilatoire diurne.

3.4 – Les Explorations Fonctionnelles Respiratoires

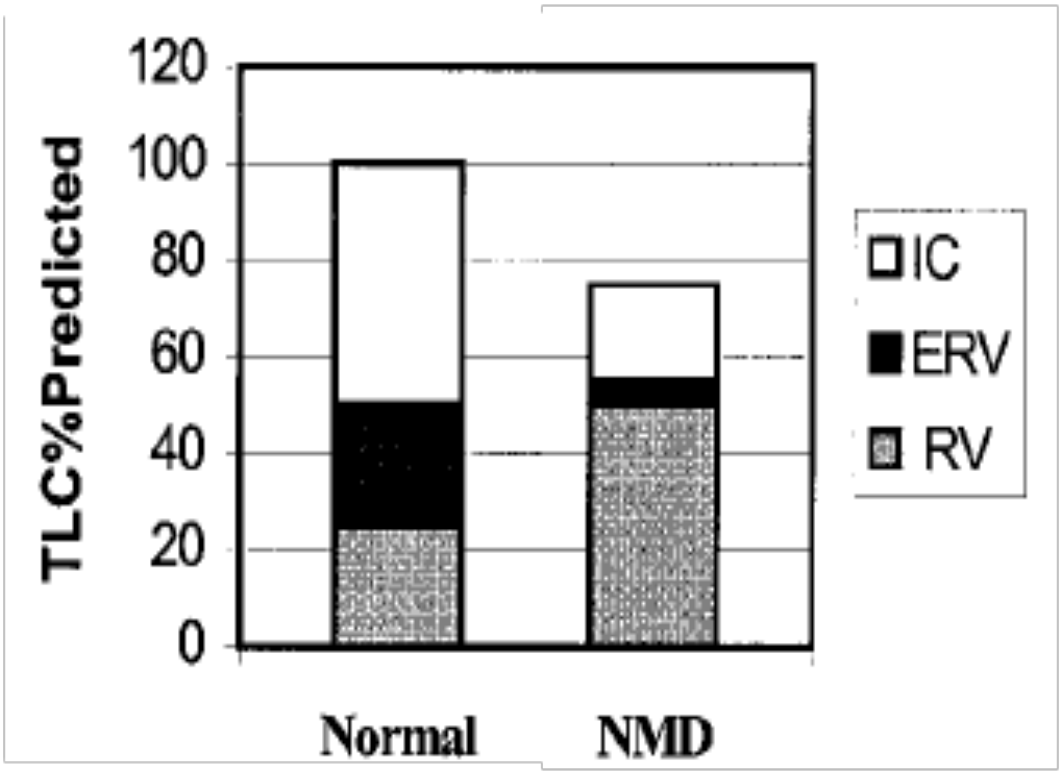
Dans ce sous chapitre seront décrites les démarches cliniques habituelles simples, nécessaires pour apprécier la fonction respiratoire d'une maladie neuromusculaire.

3.4.1 – L'analyse des volumes pulmonaires chez les neuromusculaires

L'analyse des volumes pulmonaires chez les patients neuromusculaires retrouvera quelques aspects particuliers, mais qui ne seront jamais totalement spécifiques. Les conséquences d'une mobilisation incomplète de l'ensemble poumon-cage thoracique se traduit par une diminution de la CV qui est le plus grand volume mobilisable, représenté par

la somme de la capacité inspiratoire (CI) (dépendant principalement des muscles inspiratoires) et le volume de réserve expiratoire (VRE) (dépendant principalement des muscles expiratoires). Ces volumes peuvent être mesurés par une simple spirométrie, mais si la sensibilité de ce test est bonne la spécificité est faible. Une mesure de la capacité résiduelle fonctionnelle CRF permet d'obtenir la CPT et de vérifier l'existence d'un syndrome restrictif, souvent moins sévère que le laissait présager la chute de la CV, car dans une atteinte musculaire pure la CRF reste longtemps normale. Finalement une atteinte des muscle expiratoires montre une augmentation du volume résiduel (VR) au dépend de la diminution du VRE (Figure 2).

Figure 2 : Altérations des volumes pulmonaires chez les patients neuromusculaires



Source : Perrin C, Unterborn JN, D'Ambrosio C, Hill NS ; Pulmonary Complications of Chronic Neuromuscular Diseases and Their Management ; Muscle Nerve 2004 ;29 : 5-27

3.4.1.1 - la CV en décubitus comme outil pour l'analyse de faiblesse diaphragmatique

Une éventuelle faiblesse diaphragmatique peut être détectée à partir de la mesure de la différence de la CV en position assise et couchée. En effet, en décubitus, un diaphragme peu fonctionnel ne résiste pas bien aux pressions hydrostatiques abdominales, qui le refoulent vers le thorax, et réduisent les volumes mobilisables. Ainsi, une chute de CV en position couchée supérieure à 25% par rapport à la mesure en position assise suggère une faiblesse diaphragmatique (American Thoracic Society/European Respiratory 2002), sachant que chez les sujets normaux, la différence se situe entre 5 et 10% (Fromageot, Lofaso et al. 2001).

3.4.2 - Pressions statiques maximales à la bouche et pression de reniflement

Dans l'ensemble des épreuves fonctionnelles respiratoires, la mesure des pressions statiques maximales à la bouche et la pression nasale de reniflement sont essentielles pour la construction d'une image de l'état actuel des muscles respiratoires chez les patients neuromusculaires.

3.4.2.1 - pressions statiques maximales mesurées à la bouche

Les pressions générées par le système respiratoire contre un circuit connecté aux voies aériennes, mais fermé, sont le résultat d'une interaction entre l'action des muscles respiratoires, la cage thoracique et la paroi abdominale. Ainsi, la mesure des pressions statiques maximales à la bouche démontre l'action synergique des muscles respiratoires (Pmus), et de la pression élastique du système respiratoire (Prs), c'est-à-dire de l'ensemble poumon-paroi thoracique. De ce fait, à la CRF, qui est le point d'équilibre du système respiratoire, les valeurs des pressions mesurées à la bouche ne représentent que les des pressions exercées par les muscles respiratoires (inspiratoires ou expiratoires). En revanche si la mesure est effectuée à partir du VR, la pression mesurée est la résultante de la pression développée par les muscles respiratoires et la pression d'expansion élastique du système

respiratoire, qui peut atteindre jusqu'a -30 cmH_2O, et donc influencer significativement la mesure de la pression inspiratoire maximale (PImax). De manière identique, à la CPT, la pression de rétraction élastique peut atteindre jusqu'à +40cmH_2O, et la pression expiratoire maximale (PEmax) est la somme de cette pression de rétraction élastique, et de la pression générée par les muscles expiratoires.

Ces efforts respiratoires étant effectués en situation isométrique (circuit fermé) on parle de *manœuvre de Muller* lorsque l'effort est inspiratoire maximal et de *Valsalva* lorsqu'il est expiratoire maximale

3.4.2.2 - pression de reniflement (SNIP)

À son tour, la pression de reniflement mesurée au niveau du nez, c'est-à-dire « *sniff nasal inspiratory pressure* » en anglais (SNIP), a comme principe physiologique le fait que les pressions mesurées au niveau d'une narine lors d'une manœuvre de reniflement correspondent avec les variations des pressions observées au niveau de l'œsophage (Heritier, Rahm et al. 1994) dans la mesure ou la narine libre à tendance à se collaber, et que donc elle est presque fermée. La SNIP est mesurée à partir de la CRF. Spécifiquement, la pression mesurée dans narine représente la pression du nasopharynx, qui à son tour représente correctement la pression alvéolaire. Par ailleurs, Fitting et al. (Fitting, Paillex et al. 1999) ont démontré dans le cas des maladies neuromusculaires, comme dans la sclérose latérale amyotrophique, SNIP est une mesure reproductible et sensible pour apprécier la force des muscles respiratoires.

3.4.2.3 - l'utilité et le caractère complémentaire des mesures de pression

Dans le domaine de la physiopathologie respiratoire il est reconnu qu'il y a une relation curviligne entre le volume inspiré et la pression qui génère ce volume (American Thoracic Society/European Respiratory 2002, Perez 2006, Fiorenza, Vitacca et al. 2011).

Cette curvilinéarité suggère que les pressions exercées par les muscles diminuent avant l'apparition d'une diminution des volumes pulmonaires.

3.4.2.4 - interprétations et démarches suivantes

Si les pressions maximales exercées par les muscles respiratoires sont normales, le diagnostic de faiblesse des muscles respiratoires est écarté. En revanche, face à des valeurs basses de pression maximales, les muscles respiratoires concernés peuvent être altérés, ou alors les efforts n'étaient pas maximaux En effet, il est possible de trouver des faux-négatifs car ce sont des examens non invasifs mais volitionnels. Ainsi, un apprentissage est nécessaire pour la bonne réalisation des PImax (Terzi, Corne et al. 2010). Les autres raisons peuvent être le manque de compréhension ou de motivation des patients, d'éventuelles faiblesses des muscles buccaux (qui empêchent que les patients puissent tenir correctement une pièce buccale), ou une obstruction nasale empêchant une mesure correcte du SNIP.

Une évaluation plus précise de la force des muscles respiratoires peut alors se justifier et une exploration spécifique du diaphragme peut aussi être nécessaire, car PImax et SNIP ne dépendent pas que de la force du diaphragme (Maillard, Burdet et al. 1998). On passe alors à des mesures un peu invasives.

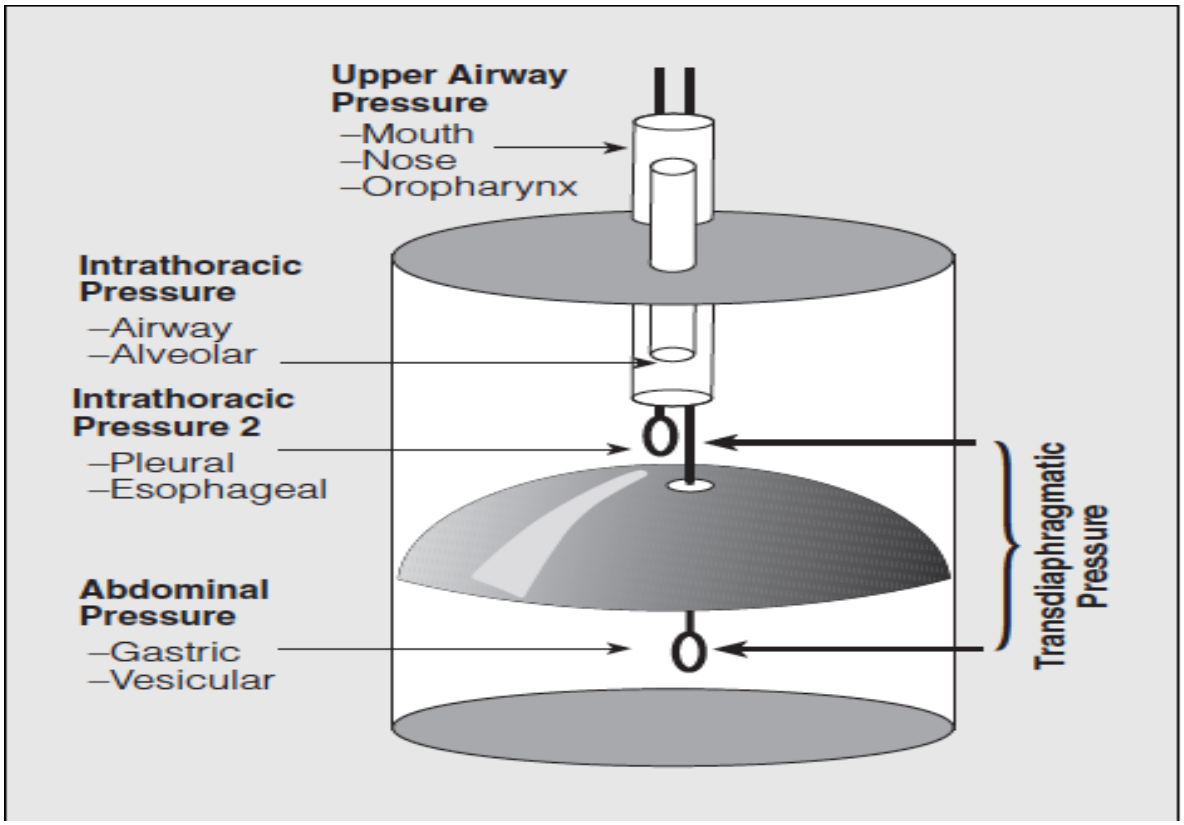
3.5 – Méthodes invasives pour apprécier la force des muscles respiratoires

Les mesures invasives sont estimées comme les plus précises et les plus fiables pour l'évaluation de la force des muscles inspiratoires. Comme elle est invasive, complexe et oblige le patient à être à jeun, la mesure des pressions transdiaphragmatiques (Pdi) a des indications plus limitées que PImax et SNIP, et est donc proposée en deuxième intention lorsque ces dernières sont basses. Cet examen consiste en l'utilisation d'un cathéter muni de capteurs de pression, qui vont mesurer la pression gastrique (Pgas) et la pression œsophagienne (Poeso). Ce cathéter est introduit par voie nasale après anesthésie locale et est

positionné de manière à ce qu'un capteur de pression soit dans l'estomac (reflet de la pression abdominale), et que l'autre soit dans la 1/3 inférieur de l'œsophage (reflet de la pression pleurale).

Une fois que les valeurs de Pgas et Poeso sont obtenues, nous pouvons obtenir la différence de pression, de part et d'autre du diaphragme, dénommée pression transdiaphragmatique (Pdi) (Figure 3). La contraction du diaphragme diminue la Poeso et augmente simultanément la Pgas et ainsi fait varier cette Pdi (Figure 3).

Figure 3 : Contraction diaphragmatique et perturbations des pressions gastriques, œsophagiennes et principe de mesure de la pression transdiaphragmatique.



Source : Martínez-Llorens J, Coronell C, Ramírez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Espadaler JM, Gáldiz JB et al; Determination of Maximal Diaphragm Strength in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Cervical Magnetic Stimulation Versus Traditional Sniff Maneuver; Arch Bronconeumol 2006;42(10): 509-515 (Martinez-Llorens, Coronell et al. 2006)

3.5.1 - Tests invasifs volitionnels

L'évaluation débute par une mesure des variations de Pdi au cours de la ventilation spontanée. Elle permet d'identifier une éventuelle respiration paradoxale du diaphragme, c'est-à-dire, un mouvement du diaphragme vers le thorax au cours de l'inspiration, se traduisant par une diminution de la Pgas pendant l'inspiration. Ensuite, nous obtiendrons la pression transdiaphagmatique maximale lors d'une manœuvre de Muller (PdiMax) comme nous l'avons décrit pour la mesure de PImax, ou lors d'une manœuvre de reniflement (PdiSniff) comme nous l'avons décrit pour mesurer le SNIP. Comme nous l'avons souligné pour PImax et SNIP, ses manœuvres sont volitionnelles et donc PdiMax et PdiSniff dépendent aussi de la coopération et de la motivation du patient. Toutefois, PdiSniff semble être une mesure plus fiable que PdiMax (Polkey, Green et al. 1995, Syabbalo 1998) car le reniflement est plus facile à bien effectuer que la manœuvre de Muller.

3.5.2 - Tests invasifs non volitionnels

Les tests invasifs et non volitionnels sont obtenus à partir d'une stimulation (électrique ou magnétique) d'un nerf moteur ou d'une voie motrice afin de permettre une contraction non volontaire du ou des muscles respiratoires correspondant(s) à ce nerf ou cette voie motrice.

3.5.2.1 - la stimulation électrique

La stimulation électrique peut être produite par des électrodes posées sur la peau (électrodes de surface) en regard du nerf ciblé, ou à partir d'électrodes à aiguille. Ces dernières exigent la localisation précise du trajet du nerf phrénique pour l'obtention d'une stimulation correcte du diaphragme. L'utilisation des électrodes à aiguilles est douloureuse, peu acceptée par les patients et présente aussi des risques de blessures et infections. En ce qui concerne les électrodes de surface, elles sont ajustées pour assurer une stimulation correcte du nerf. La conséquence négative est que cette stimulation active aussi les

nocicepteurs cutanés et est donc douloureuse. De toute façon même en augmentant l'intensité et la durée de stimulation qui devient alors plus douloureuse, la stimulation du nerf concerné reste le plus souvent faible (non seulement due à l'atténuation des courants électriques sur les tissus avant d'atteindre le nerf, mais aussi dus à une difficulté de localisation du trajet du nerf phrénique).

3.5.2.2 - la stimulation magnétique

L'une des premières descriptions d'une stimulation magnétique sur les nerfs phréniques a été faite en 1989 par Similowski et al (Similowski, Fleury et al. 1989). Le stimulateur magnétique est une unité génératrice de courants forts, grâce à un condensateur, qui produira un champ magnétique bref et de haute intensité (1 à 4 Tesla) (Jalinous 1991). La pénétration de la stimulation á travers les différentes structures dépend de plusieurs facteurs: l'intensité de la stimulation, le modèle et la forme de la bobine, les nuances anatomiques (Man, Moxham et al. 2004).

Si le champ induit présente une durée et amplitude suffisante pour créer une dépolarisation, les tissus nerveux sont stimulés, comme à travers une stimulation électrique (Man, Moxham et al. 2004). Ainsi, la stimulation magnétique du nerf phrénique peut être réalisée de plusieurs façons. La stimulation cervicale centrale présuppose l'utilisation d'une pièce circulaire de 90 millimètres, placée autour de l'apophyse épineuse de la septième vertèbre cervicale, qui réalisera la dépolarisation au niveau des nerfs phréniques (Figure 4A). Cette pièce circulaire peut encore stimuler, au niveau de la partie haute du sternum, les nerfs phréniques (portion antérieure) (Figure 4B), et permet une stimulation bilatérale alors que les patients sont en décubitus dorsal. Une autre manière d'effectuer la stimulation en position couchée, consiste en l'utilisation d'une pièce en format hélicoïdal (deux anneaux de 45 mm de diamètre reliés pour faire un 8), qui permet de stimuler le nerf phrénique dans sa portion

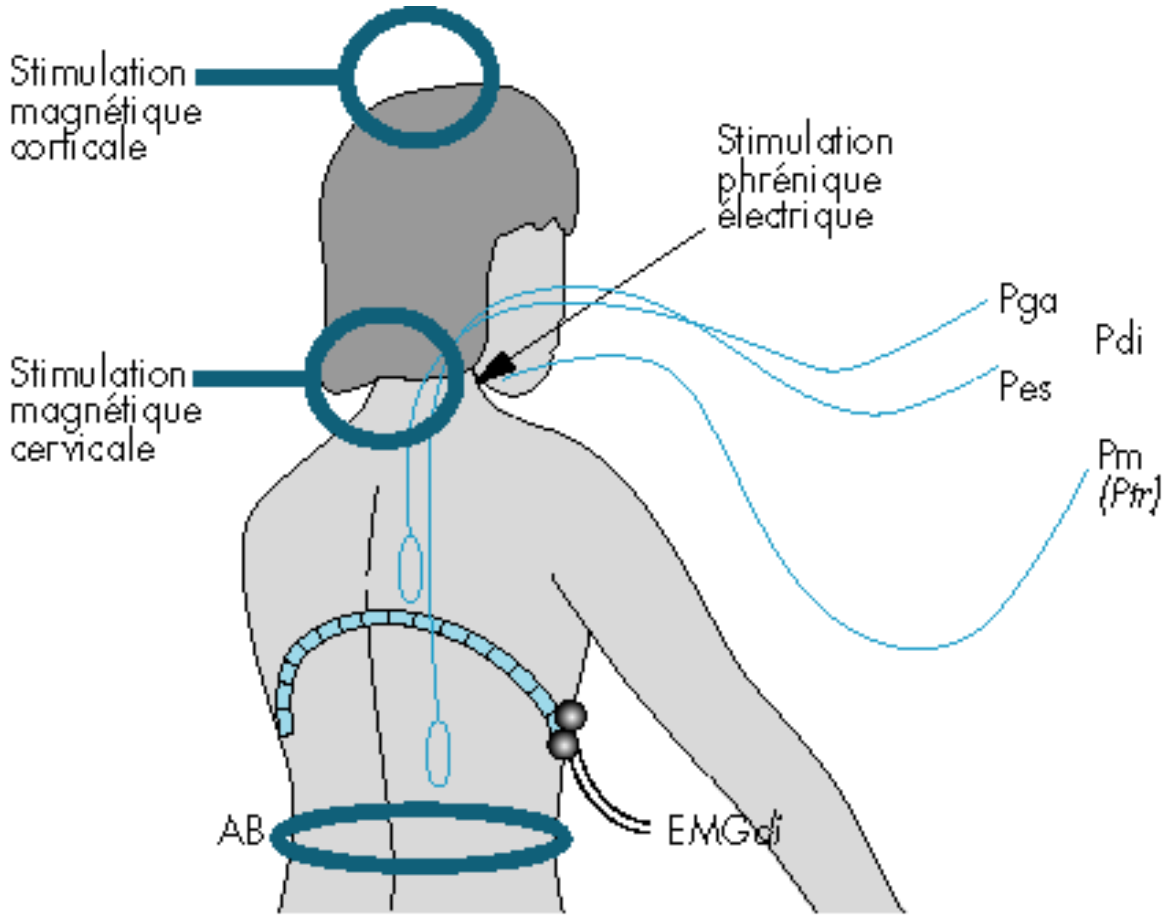
cervicale (Cattapan, Laghi et al. 2003, Rafferty, Mustfa et al. 2005). Dans ce cas, la stimulation pourra être faite de manière unilatérale ou bilatérale (Figure 4C et 4D) ce qui permet l'évaluation d'une seule, ou des deux, hémi-coupoles diaphragmatiques.

Figure 4 : Pièce circulaire et hélicoïdale et respectifs placements pour la stimulation magnétique du nerf phrénique.

Source : Man WDC, Moxham J, Polkey MI; Magnetic stimulation for the measurement of respiratory and skeletal muscle function; Eur Respir J 2004;24: 846-860 (Man, Moxham et al. 2004)

La Figure 5 illustre schématiquement la stimulation magnétique (corticale et cervicale) et les possibilités de mesures associées pour l'évaluation de la force des muscles respiratoires et du diaphragme.

Figure 5 : Schéma illustratif pour la stimulation magnétique et des mesures pour l'évaluation de la force des muscles respiratoires



(Source :http://www.jle.com/fr/revues/met/e-docs/stimulation_phrenique_implantee_180235/article.phtml?tab=images - accédé en 22/09/2015)

L'objectif, soit de la stimulation électrique, soit de la stimulation magnétique, est de produire un courant sur les tissus nerveux, conduisant à une dépolarisation. La Twitch Pdi (TwPdi) correspond à l'amplitude de cette réponse induite par la stimulation. Autrement dit, la TwPdi présentera la transformation de la force du diaphragme en pression, et pour cela il dépend de la force du diaphragme et d'autres paramètres dont principalement la compliance de la cage thoracique et de la paroi abdominale (American Thoracic Society/European Respiratory 2002). Ainsi, les mesures non volitionnelles et invasives des muscles respiratoires

(TwPdi et TwPoeso) ont été validés chez les sujets normaux et en pratique clinique (American Thoracic Society/European Respiratory 2002, Man, Moxham et al. 2004).

3.5.3 - Tests non invasifs et non volitionnels

La réponse diaphragmatique secondaire à la stimulation magnétique des nerfs phréniques, que nous venons de décrire, peut induire une dépression pleurale qui se transmet à la bouche. Si on part du principe que, lorsque l'on occlut le circuit connecté aux voies aériennes, les variations de la pression alvéolaire ou de la pression œsophagienne sont transmises à la bouche, la mesure de la pression à la bouche au moment de la stimulation magnétique (TwPbouche) est un reflet de TwPoeso (Laghi and Tobin 1997, Syabbalo 1998, American Thoracic Society/European Respiratory 2002). Il n'est donc plus nécessaire d'être invasif pour obtenir une information non volitionnelle de la force du diaphragme.

L'interprétation de TwPbouche doit être appréciée avec prudence, car, d'éventuelles fuites peuvent diminuer TwPbouche. Pour cette raison, les patients que ne sont pas capable de tenir correctement l'embout buccal ne peuvent pas bénéficier de cette technique de mesure. L'autre difficulté est d'être certaine que la bouche reste en communication avec les alvéoles lors de la mesure. Hors, la dépression générée dans les voies aériennes lors de la stimulation peut provoquer un collapsus des voies aériennes supérieures et fausser la mesure.

La littérature décrit, des techniques de plus en plus sophistiquées pour éviter ce collapsus. Windisch et al (Windisch, Kabitz et al. 2005) ont proposé différentes techniques de déclenchement de la stimulation magnétique. En comparant un déclenchement par seuil de débit inspiratoire, un par seuil de pression inspiratoire et un par seuil de pression expiratoire, ils ont observé que la technique par seuil de pression inspiratoire produisait des valeurs plus importantes de TwPbouche. Depuis cette constatation Kabitz et al (Kabitz, Walker et al. 2007) ont pu montrer que les meilleures corrélations entre TwPbouche et TwPeso étaient

obtenues pour un seuil de pression inspiratoire de -5 cmH_2O. Plus récemment, Hua et al (Hua, Lin et al. 2014) ont aussi utilisés plusieurs seuils de pression inspiratoire et ont pu montrer que, chez les BPCO, le seuil de déclenchement de -2 cmH_2O, comparé à -1 cmH_2O, donnait une meilleure corrélation entre TwPbouche et TwPeso.

3.5.4 - Tests invasifs d'exploration des muscles expiratoires

Selon les mêmes principes décrits précédemment pour mesurer la force des muscles inspiratoires, il est également possible de mesurer la force des muscles expiratoires en utilisant les outils invasifs déjà décrites pour mesurer la Pgas et la Poeso.

3.5.4.1 - test volitionnel

La pression gastrique, mesurée au moment d'une toux, est équivalente à la pression gastrique de toux (PtouxGas). C'est une évaluation de grande utilité chez les patients neuromusculaires, surtout pour ceux qui ont une atteinte bulbaire. Son inconvénient est l'obligation de mettre en place un cathéter gastrique (Man, Moxham et al. 2004). C'est une mesure fiable de la force des muscles expiratoires et il a été démontré une corrélation significative entre la PEmáx et la PtouxGas. (Man, Moxham et al. 2004 , Steier, Kaul et al. 2007).

3.5.4.2 - test non volitionnel

Les muscles expiratoires peuvent également être évalués à partir d'une mesure invasive et non volitionnelle. Ainsi, Polkey et al (Polkey, Luo et al. 1999), ont démontré que la stimulation magnétique était capable de produire des débits expiratoires importants chez les sujets normaux.

Chapitre 4 – Remarques physiopathologiques spécifiques des maladies neuromusculaires

Etant donnée la diversité des maladies neuromusculaires, avec des présentations cliniques et des évolutions très différentes, il convient de les identifier, les explorer (à travers des recherches innovantes) afin de connaitre l'évolution spécifique de chacune d'entre elles.

La classification des différentes myopathies est complexe, avec plusieurs approches possibles. Elle peut prendre en compte les caractéristiques cliniques, que sont : les différentes répartitions topographiques de l'atteinte motrice ; l'âge du début ; l'existence de signes cliniques précis ; les caractéristiques histologiques ; et les caractéristiques génétiques.

De plus l'approche clinique est différente selon que la maladie est congénitale ou acquise, qu'elle survient de manière aigue ou est plutôt d'installation lente et progressive.

4.1 - Conditions neurologiques aigues avec répercussion sur le système respiratoire : L'exemple du syndrome de Guillain Barré

Le syndrome de Guillain-Barré, aussi nommé syndrome Landry-Guillain-Barré-Strohl, est une maladie présentant un déficit principalement moteur, et est la cause la plus commune de paralysie aigue des muscles respiratoires. Elle est causée par une démyélinisation ou une dégénération axonale des nerfs périphériques, et peut être précédée par une infection bactérienne ou virale. Son évolution peut progresser en quelques heures, en une insuffisance respiratoire sévère peut apparaitre pour les formes les plus graves (Hahn 1998).

L'insuffisance respiratoire va se manifester principalement par l'apparition progressive d'une faiblesse des muscles inspiratoires. La conséquence objective sera une diminution des volumes pulmonaires (et donc de la CV), et une toux inefficace, favorisant l'encombrement bronchique et l'apparition d'atélectasies. La mise en jeu des muscles

respiratoires accessoires et d'autres éléments comme l'apparition d'une dyspnée de décubitus ou d'une respiration paradoxale abdominale sont les signes d'alarme évocateurs d'une dysfonction diaphragmatique menaçant le pronostic vital et nécessitant une prise en charge en réanimation.

L'autre pathologie la plus fréquente pouvant entrainer une insuffisance respiratoire aigüe est la myasthénie.

4.2 - Conditions neurologiques chroniques avec répercussion sur le système respiratoire

Plusieurs maladies neuromusculaires, d'évolution chronique, peuvent affecter la fonction respiratoire. En 2013 Benditt et Boitano (Benditt and Boitano 2013) ont classé ces différentes pathologies selon la localisation de la dysfonction. La table 2 table ci-dessous, résume leur classification.

Table 1 - Maladies neuromusculaires chroniques pouvant affecter la fonction respiratoire

a) système nerveux central (cortex et tronc cérébral)	**b) système nerveux central (moelle épinière)**	**c) système nerveux périphérique (nerfs moteurs / cellules de la corne antérieure)**	**d) système nerveux périphérique (jonction neuromusculaire)**	**e) systéme nerveux périphérique (myopathies)**
Accident Vasculaire Cérébral	Traumatisme	Maladie du motoneurone	Myasthénie grave	Dystrophies musculaires
Néoplasme	Infarctus ou hémorragie	syndrome Post-polio	Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton	Poly et dermatomyo-site

Dégénération cérébrale	Maladie démyélinisante	Sclérose latérale amyotrophi-que	Drogues (antibiotiques, inhibiteurs anticholinesté-rasiques, corticostéroïdes, quinidine, lithium, anti rhumatismes)	Maladies de stockage du glycogène (Pompe*, maladie de McArdle et de Tarui)
Saisie	Compression discale	Atrophie musculaire spinale		Myopathie des filaments
Chorée et dyskinésies	Syringomyélie	Sclérose latérale primaire		Myopathie mitochondriale
Hypoventilation alvéolaire centrale	Néoplasme	Maladie de Charcot-Marie-Tooth		Myopathie à corps (némaline)
Atteinte Bulbaire Progressive		Vascularites		
		Métaboliques (porphyrie, diabéte, urémie)		

4.2.1 - Pathologies sur le système nerveux central (cortex et tronc cérébral)

Plusieurs conditions neurologiques peuvent désordonner les voies de conduction nerveuses, qui lient les centres de contrôle volontaire respiratoire du cortex aux neurones

moteurs spinaux, et ainsi peuvent altérer la commande ventilatoire. Bien qu'elles ne fassent pas vraiment partie des maladies neuromusculaires, les problématiques respiratoires sont proches. Nous en parlerons donc.

4.2.1.1 – les accidents vasculaires cérébraux

Les accidents vasculaires cérébraux peuvent provoquer des altérations des mouvements volontaires de la cage thoracique et du diaphragme, en fonction de l'emplacement et de leur extension, situation qui conduira à un syndrome restrictif. Les formes les plus pures sont celles responsables d'un *Locked-in syndrome* (lésion au niveau de l'artère basilaire), ou les patients présentent une capacité de ventilation automatique (sous le contrôle des centres respiratoires), mais ne peuvent pas volontairement influer sur celle-ci.

4.2.1.2 – la sclérose multiple

La sclérose multiple, condition primaire qui présente des démyélinisations dans certaines régions du système nerveux central, peut présenter une faiblesse des muscles respiratoires, un dysfonctionnement bulbaire, des évènements obstructifs du sommeil et une dysfonction du contrôle respiratoire. De même, les anomalies de la commande des muscles bulbaires et respiratoires peuvent conduire à des épisodes d'atélectasie, d'aspiration et de pneumonie.

4.2.2 – Pathologies sur le système nerveux central (moelle épinière)

4.2.2.1 – lésion médullaire

La condition plus fréquente d'atteinte respiratoire à partir des pathologies de la moelle épinière est, sans aucun doute, secondaire à des traumatismes médullaire. Les lésions au niveau cervical ou même thoracique peuvent perturber la capacité ventilatoire et l'efficacité de la toux. Les lésions cervicales hautes (C1-C2) et cervicales moyennes (C3-C5) mènent à des paralysies du diaphragme, des muscles intercostaux, des scalènes et des abdominaux. Les

lésions cervicales basses (C6-C8) et thoraciques hautes (T1-T6) dénervent les muscles intercostaux et les abdominaux, mais la fonction diaphragmatique reste intacte. Une fois faibles ou atrophiques, les muscles abdominaux ne seront plus capables de maintenir une pression correcte sur les viscères, facteur qui déplace caudalement le diaphragme à la fin d'une expiration.

4.2.3 - Pathologies sur le système nerveux périphérique (nerfs moteurs / cellules de la corne antérieure)

4.2.3.1 – syndrome Post-poliomyélite

Le syndrome Post-poliomyélite consiste en une aggravation de la faiblesse musculaire plusieurs années après une période stable et séquellaire de la poliomyélite. Le déficit des muscles respiratoires, associé à une incidence élevée de scoliose, d'obésité et d'apnées du sommeil, implique des situations ou le patient aggrave sa dyspnée et sa dysfonction respiratoire. Cette aggravation sur le plan respiratoire est plus souvent retrouvée chez les patients qui ont bénéficiés d'une assistance ventilatoire pendant la crise aigüe de poliomyélite, et également chez les patients ayant contracté la maladie après l'âge de 10 ans (Dean, Ross et al. 1991).

4.2.3.2 – sclérose latérale amyotrophique

La sclérose latérale amyotrophique est une maladie neurodégénérative, qui touche surtout les motoneurones au niveau de la corne antérieur de la moelle épinière. Cette maladie se caractérise en fait par l'atteinte simultanée des neurones supérieurs (premiers motoneurones) et inférieurs (deuxièmes motoneurones), et la mortalité est normalement associée à l'état de la fonction respiratoire. Au cours de l'évolution de cette maladie, l'occurrence de la faiblesse diaphragmatique et des muscles intercostaux sera commune. Ces patients peuvent présenter aussi des troubles du sommeil, une orthopnée, une dyspnée d'effort

et de repos, et des épisodes de céphalées matinales. La trachéotomie peut augmenter la survie de ces patients, mais est sans effets sur la progression de la maladie (Rabkin, Ogino et al. 2013). La ventilation non invasive a également montré son efficacité sur la durée de survie. Le *riluzole* est le seul traitement pharmacologique dont l'efficacité sur la survie est reconnue à ce jour mais les bénéfices sont seulement de l'ordre de quelques mois.

4.2.3.3 – Amyotrophie spinale

Les amyotrophies spinales sont un groupe hétérogène de maladies qui touchent les neurones moteurs inférieurs, résultant d'une faiblesse musculaire et d'une atrophie. Les muscles intercostaux sont plus affectés et le diaphragme est relativement épargné. Comme conséquence, on retrouve un mouvement paradoxal de la cage thoracique vers l'intérieur au cours de l'inspiration. Les complications respiratoires sont le plus souvent liées à une inefficacité de la toux et sont caractérisées par des épisodes d'infection pulmonaires répétés, un développement anormal de la cage thoracique et des poumons (comme elle est le plus souvent infantile) et des troubles du sommeil.

4.2.4 - Pathologies sur le système nerveux périphérique (jonction neuromusculaire)

4.2.4.1 – myasthénie grave

La myasthénie grave est maladie chronique la plus commune qui touche la transmission neuromusculaire. Il s'agit d'une maladie auto-immune qui mène à la faiblesse de plusieurs groupes musculaires, y compris des muscles respiratoires. Une crise myasthénique est caractérisée par des épisodes de paralysie bulbaire et respiratoire qui mettent en jeu le pronostic vital. Ainsi, pendant ces crises, l'insuffisance respiratoire peut se développer en 3 jours à partir des premiers symptômes de faiblesse des muscles bulbaire, squelettiques ou respiratoires (Thomas, Mayer et al. 1997).

4.2.4.2 - myopathies

a) maladie de Steinert

La dystrophie myotonique type 1 (ou maladie de Steinert) est une maladie autosomique dominante. Elle est caractérisée par une relaxation retardée après une contraction volontaire, automatique ou induite. Malgré la dénomination de "dystrophie myotonique", c'est une pathologie qui touche plusieurs systèmes et organes : le cœur, les muscles lisses, les yeux, le cerveau, le système endocrinien, et d'autres tissus (Meola 2000).

Aux premiers stades de la maladie, la faiblesse des muscles expiratoires est plus importante par rapport aux muscles inspiratoires, facteur qui conduit à une toux inefficace et à des épisodes d'infection respiratoire fréquents (Begin, Mathieu et al. 1997). Les dysfonctions des centres respiratoires bulbaires pourraient aussi contribuer à l'hypoventilation alvéolaire pour un tiers des patients (Zifko, Hahn et al. 1996). Les décès sont les plus souvent dus à l'insuffisance respiratoire, à des épisodes de pneumonie, et moins fréquemment à des troubles cardiovasculaires ou néoplasiques (Mathieu, Allard et al. 1999).

b) Dystrophie de Duchenne de Boulogne / Becker

Caractérisée depuis le XIXe siècle par un médecin français, Mr Guilaume Benjamin Duchenne de Boulogne, la dystrophie musculaire de Duchenne (ou également Duchenne de Boulogne) est la plus commune des dystrophies de l'enfance. C'est une pathologie de présentation clinique hétérogène, et l'âge d'apparition des premiers symptômes est index prédictif de l'évolution de l'atteinte motrice, respiratoire et la survie de ces patients (Humbertclaude, Hamroun et al. 2012).

La faiblesse des muscles respiratoires mènent à des diminutions progressives des volumes pulmonaires. Dans différentes cohortes de patients, la vitesse de déclin annuel de la

de la CV allait de 4 à 8.6% de la théorique (Jenkins, Bohn et al. 1982, McDonald, Abresch et al. 1995), avec une accélération de la vitesse du déclin à la fin de la deuxième décennie. En l'absence de prise en charge respiratoire, le décès est dû à l'insuffisance respiratoire, qui commence à se manifester à la fin de l'adolescence.

La dystrophie musculaire de Becker est une forme tardive de dystrophie musculaire liée au chromosome X. Elle est considérée comme une forme bénigne de dystrophie musculaire par rapport à celle de Duchenne de Boulogne. Pour la plupart des patients les symptômes sont légers avant l'âge adulte et l'évolution est beaucoup plus lente. De même, la sévérité de l'atteinte respiratoire n'est pas aussi importante que pour la myopathie de Duchenne de Boulogne.

c) Dystrophie Facioscapulohumérale (DFSH)

Egalement appelée maladie de Landouzy-Dejerine, la DFSH se caractérise par son évolution lente et relativement bénigne et sa grande hétérogénéité clinique. L'atteinte de la fonction respiratoire est habituellement modérée, mais devrait être systématiquement recherchée. Ainsi, dans les formes plus sévères, il est possible de trouver la présence de troubles du sommeil (Della Marca, Frusciante et al. 2009, Della Marca, Frusciante et al. 2013), de la déglutition (Wohlgemuth, de Swart et al. 2006) et une insuffisance respiratoire (Wohlgemuth, van der Kooi et al. 2004). Dans la littérature pertinente, un seul article a montré une fréquence d'insuffisance respiratoire chronique (nécessitant une prise en charge par VNI) autour de 1% (Wohlgemuth, van der Kooi et al. 2004).

d) maladie de Pompe

La forme adulte de la maladie de Pompe, également appelée glycogénose de type II, est une pathologie lysosomale due à un déficit de la protéine alpha-glucosidase. L'insuffisance respiratoire, est liée à une dysfonction des muscles respiratoires et surtout du

diaphragme. L'insuffisance respiratoire peut être la première manifestation clinique de la maladie. Il est fréquent d'observer des épisodes d'infection respiratoire, d'orthopnée et de troubles du sommeil. Comme l'insuffisance respiratoire peut déclarer la maladie, elle peut être encore dissociée de l'évolution motrice périphérique (Pellegrini, Laforet et al. 2005). Il existe une grande variabilité interindividuelle de la vitesse d'évolution de l'atteinte respiratoire, et certains patients peuvent progresser rapidement vers une insuffisance respiratoire sévère, nécessitant une assistance ventilatoire précoce.

Chapitre 5 : Traitements symptomatiques de l'insuffisance respiratoire chronique des patients neuromusculaires.

Du fait de l'altération de la mécanique respiratoire et de la faiblesse des muscles respiratoires, il est essentiel de minimiser la charge imposée aux muscles respiratoires en les assistants voire les remplaçant dans leur fonction. Pour cela, l'assistance ventilatoire mécanique, non-invasive (VNI) ou invasive (VI), est la technique pour prévenir ou traiter l'insuffisance respiratoire. Selon la gravité du dysfonctionnement des muscles respiratoires, les outils d'aide à la toux seront également proposés pour aider et/ou remplacer les muscles respiratoires impliqués dans cette fonction.

5.1 – Traitements mécaniques : remplacement et/ou support à fonction des muscles respiratoires

5.1.1Ventilation mécanique

5.1.1.1 - Evolution historique

Les premières descriptions des principes de ventilation mécanique ont été proposées par Andreas Vesalius (Vesalius A. De humani corporis fabrica 1543), au XVI siècle, qui a suggéré qu'une pression positive appliquée aux poumons d'un animal serait capable de le maintenir en vie. L'une des premières descriptions sur l'importance de renouveler l'air dans les poumons a été faite par Robert Hooke au XVIII siècle (Hooke 1967), qui a précisé que l'absence de ce renouvellement pouvait entrainer le décès. Au XIX siècle, James Leroy d'Etiolles remarque le premier effet délétère de la ventilation mécanique par pression positive : la susceptibilité de provoquer un pneumothorax en générant pression positive. C'est alors que les premières machines de ventilation mécanique basées sur le principe d'une inspiration générée par une pression négative autour du thorax sont apparues (Jones 1864) (Figure 6).

Figure 6 : Concept de ventilation mécanique sur pression négatif

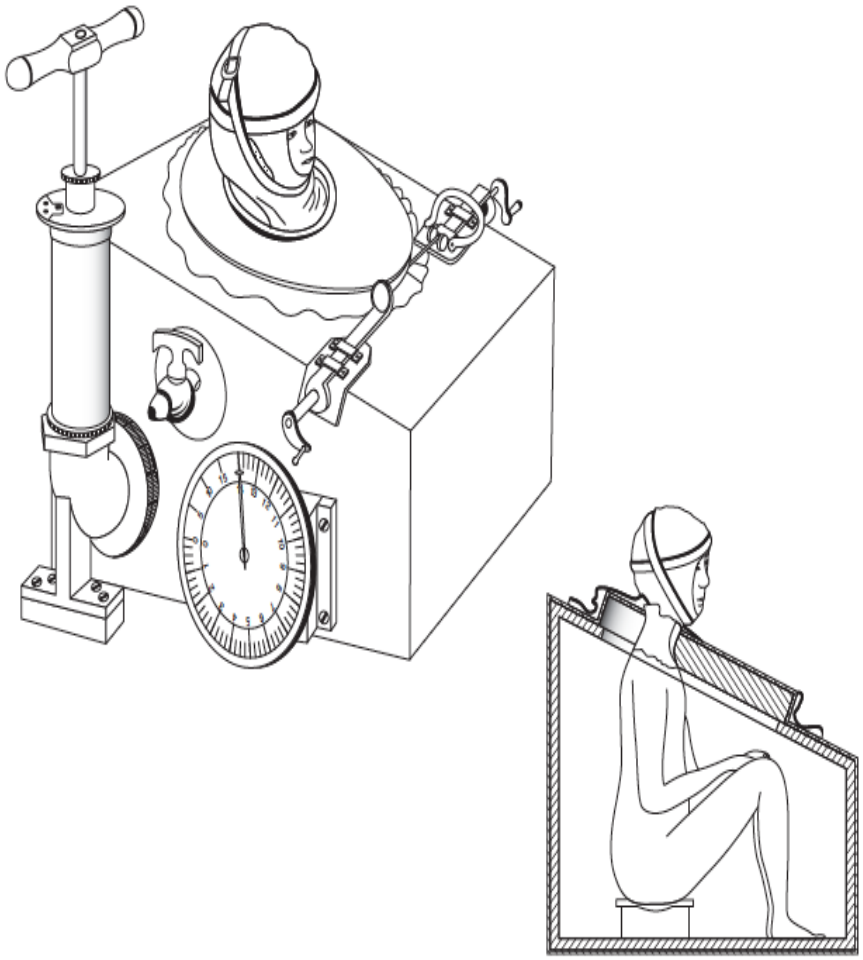


Figure 6: Ventilation mécanique par pression négative autour du thorax - Source :Slutsky AS ; History of Mechanical Ventilation – From Vesalius to Ventilator-induced Lung Injury ; Am J Respir Crit Care Med 2015 ;191(10) : 1106-1115

Les premiers modèles de ventilation construits ne permettaient pas d'accéder aux patients. À partir de cette constatation, Peter Lord (JA 1958) construisit un nouveau modèle de ventilation mécanique, constitué d'une pièce entière. Le patient maintenait la tête hors de la chambre ou de la pièce, et celle-là possédait de très grands pistons capables de produire une pression négative dans la pièce, et donc autour du corps du patient. Donc, le « ventilateur-chambre » était suffisamment grand pour permettre à l'équipe médicale de s'introduire à l'intérieur du « ventilateur » pour porter des soins au patient (Figure 7).

Figure 7 : Le ventilateur-chambre

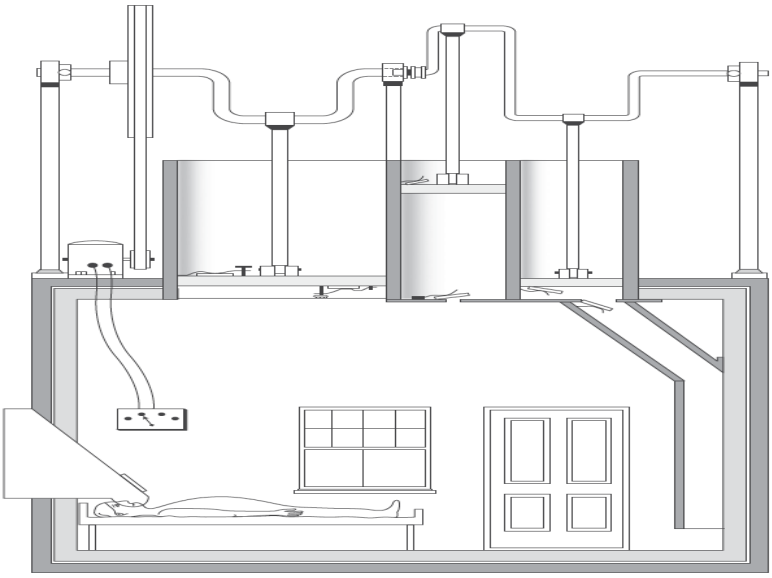
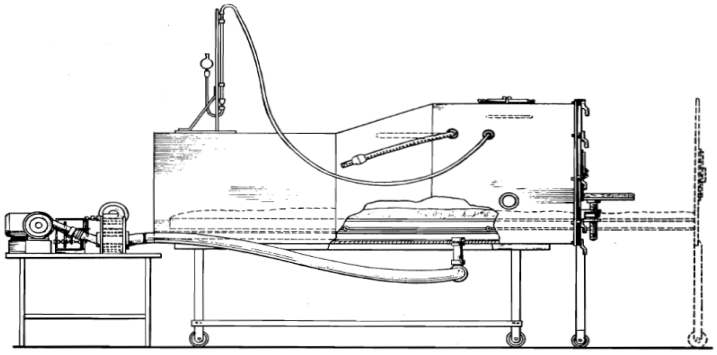


Figure 7: Le ventilateur-chambre conçue par Peter Lord - Source :Slutsky AS ; History of Mechanical Ventilation – From Vesalius to Ventilator-induced Lung Injury ; Am J Respir Crit Care Med 2015 ;191(10) : 1106-1115

En 1928, le premier poumon d'acier ou « *iron lung* » a été conçu par Philip Drinker et Louis Agassiz Shaw. Il s'agissait d'un appareil entourant le patient avec lit coulissant, permettant que la tête reste en dehors de cet appareil. Une pompe réalisait des changements des pressions à l'intérieur de l'appareil et donc autour du patient et ainsi permettait de créer une inspiration passive répétée par pression négative péri-thoracique intermittente (Figure 8).

Figure 8 - Le poumon d'acier



Source : (Emerson 1978)

L'épidémie de poliomyélite a marqué une étape très importante dans l'histoire de la ventilation mécanique et de la réanimation. Ces grandes épidémies de poliomyélite, survenues après la deuxième guerre mondiale, ont vu émerger une prise en charge, à grande échelle, des patients présentant une paralysie des muscles respiratoires. C'était à ce moment que des milliers de malades furent pris en charge par ces poumons d'acier. Ainsi, des salles entières furent remplies de plusieurs poumons d'acier ont été mises en place pour répondre aux épidémies successives. Il y avait donc, la volonté de remplacer la ventilation manuelle, trop couteuse en moyens humains médicalisés, par une ventilation mécanique.

Dans les années 1950, Bjorn Ibsen (Ibsen 1954), face à la difficulté de la ventilation négative à désobstruer les patients encombrés, a été le premier à proposer une trachéotomie et une ventilation en pression positive via cette voie d'abord.

À la fin des années 1960 il y-avait encore l'utilisation de ces deux modalités de ventilation : par pression négative et par pression positive. Au cours de cette période, ces types d'assistance ventilatoire étaient uniquement disponibles dans les secteurs de réanimation. Mais, dès la décennie suivante, la nécessite de créer des conditions pour promouvoir l'assistance ventilatoire à domicile est apparue, du fait que les malades ont survécu aux épidémies de poliomyélite et à d'autres causes d'insuffisance respiratoire. De ce fait, ont commencé à émerger des structures associatives pour la promotion d'une ventilation à domicile (Muir 2004). Pour pouvoir facilement ventiler les patients à domicile, il fallait promouvoir une assistance ventilatoire non invasive. Ainsi, l'équipe de Paul Sadoul a réalisé les premiers essais de VNI par masque, mais il n'existait pas encore une interface adaptée à la ventilation au long court.

La ventilation en pression positive à domicile a connu un essor considérable durant les années 1980. Cette évolution s'est associée au développement du monitorage des paramètres

respiratoires nocturnes et des techniques d'enregistrements polysomnographiques. Ces enregistrements ont permis d'établir que la VNI et la modalité en pression positive sont des méthodes le plus efficaces pour traiter l'insuffisance respiratoire des patients au cours du sommeil. De même, les ventilateurs dédié au domicile et le matériel associé (masques, humidificateurs, circuits) ont connu des progrès technologiques considérables à partir du moment où Sullivan et al (Sullivan, Issa et al. 1981) ont mis en évidence qu'il était possible de traiter les apnées obstructives du sommeil à l'aide d'une pression positive continue. En effet, dès lors ces patients porteurs d'un syndrome d'apnées du sommeil représentaient un nouveau marché pour les industriels qui se sont lancés dans l'innovation. Ces nouvelles technologies ont été étendues quelques années plus tard pour la prise en charge de l'insuffisance respiratoire chronique et les patients neuromusculaires ont pu en profiter (Bach, O'Brien et al. 1987). Aujourd'hui nous savons que la mise en route à domicile d'une VNI est possible et est aussi efficace qu'une mise en route en milieu hospitalier. (Chatwin, Nickol et al. 2008).

5.1.1.2 - Assistance ventilatoire dans les maladies neuromusculaires : évolution de l'indication.

Dans les maladies neuromusculaires, l'indication d'une assistance des muscles inspiratoires se pose devant une hypoventilation alvéolaire chronique, qui témoigne de l'incapacité de ces muscles d'assurer leurs besoins ventilatoires. Ainsi, la ventilation mécanique, sera mise en place pour assister et/ou remplacer les muscles inspiratoires et maintenir une ventilation et des échanges gazeux aux niveaux optimums.

Au-delà de l'étude de Bach et al comme précédemment mentionné (Bach, O'Brien et al. 1987), d'autres études ont démontré l'efficacité de l'assistance en pression positive chez les patients neuromusculaires et ont fait émerger l'importance de la VNI nocturne afin de

traiter l'hypercapnie nocturne. Les premiers essais comparatifs ont été effectués en 1987 par Ellis et al (Ellis, Bye et al. 1987) qui ont comparé la ventilation en pression négative avec la ventilation nasale en pression positive chez les patients neuromusculaires pendant le sommeil. Ils ont ainsi observé que l'hypoxémie et l'hypercapnie n'existaient plus avec la ventilation nasale, alors que la ventilation en pression négative entrainait des épisodes d'obstruction des voies aériennes pendant le sommeil paradoxal associé à des épisodes de désaturation en oxygène. Des résultats similaires ont été trouvés par Baydur et al (Baydur, Gilgoff et al. 1990), qui ont aussi comparé la ventilation en pression négative versus la ventilation en pression positive nasale ainsi que la ventilation en pression positive via une trachéotomie. Ils ont conclu que la meilleure assistance ventilatoire était obtenue à partir de la pression positive nasale, et que la ventilation en pression négative était plus souvent associée à des épisodes d'encombrements bronchiques. Plus tard, Barbé et al (Barbe, Quera-Salva et al. 1996) ont pu montrer que l'installation d'une assistance ventilatoire non-invasive était capable d'améliorer les gaz du sang et l'architecture et efficacité du sommeil chez les patients neuromusculaires. Piper et al (Piper and Sullivan 1996), ont observé des résultats similaires sur une population comparable. De plus, ils ont observé qu'après 6 mois de la mise en route de la VNI, les patients présentaient une amélioration de certaines variables pendant le sommeil. Par rapport aux mesures de base, le gaz du sang matinal et la force des muscles inspiratoires ont aussi présenté des améliorations.

En 1999, des paramètres précis étaient proposés pour la mise en route d'une ventilation mécanique pour les patients qui présentaient des syndromes pulmonaires restrictifs (1999). Les paramètres décrits étaient: $SaO_2 < 88\%$ pendant au moins 5 minutes en continu; capacité vitale forcée (CVF) < 50 % de la théorique ; ou PImax < 60 cmH_2O.

Un consensus américain sur la prise en charge respiratoire des patients porteurs de la myopathie de Duchenne de Boulogne reconnaissait l'utilisation de ventilation nasale nocturne

comme une méthode efficace et nécessaire pour le traitement des troubles respiratoires au cours du sommeil de ces patients (Finder, Birnkrant et al. 2004).

Ward et al. (Ward, Chatwin et al. 2005) ont ensuite pu montrer, dans une étude randomisé, que les patients neuromusculaires qui présentaient une hypercapnie nocturne pouvaient bénéficier d'une assistance ventilatoire nocturne, et évitaient ainsi la survenue d'une hypercapnie diurne dans les 2 ans qui suivaient la survenue de l'hypercapnie nocturne.

5.1.1.3 - Assistance ventilatoire diurne dans les maladies neuromusculaires

Etant donné l'évolution progressive de la plupart des maladies neuromusculaires, il est parfois nécessaire de prolonger la VNI au-delà de la période nocturne liée au sommeil lorsque l'hypercapnie apparait pendant la période où le patient n'est pas sous ventilation mécanique. Finalement lorsque le patient ne peut plus assumer seul une ventilation alvéolaire suffisante, une ventilation 24 heures/24 heures est alors nécessaire. Il est alors envisageable de maintenir la VNI avec l'aide d'une pièce buccale pendant la journée, et un masque nasofacial en cours de la nuit. Le consensus américain mentionné précédemment souligne également que la ventilation par pièce buccale pendant la journée peut être proposée non seulement chez les patients Duchenne de Boulogne, mais aussi à d'autres maladies neuromusculaires (Finder, Birnkrant et al. 2004).

Parfois la ventilation mécanique est mise en place en urgence à l'occasion d'une insuffisance respiratoire aigüe. Cela survient généralement lorsque le patient n'est pas suivi par une équipe médicale spécialisée. En effet, comme la respiration de repos ne demande pas d'efforts majeurs de la part des muscles respiratoires, les patients peuvent survivre sans avoir la perception d'une faiblesse des muscles respiratoires. Ainsi, c'est alors souvent à partir d'un évènement intercurrent, comme un encombrement bronchique, que l'insuffisance respiratoire peut alors s'installer brutalement et donc de manière aigue, avec le risque de nécessiter une

ventilation invasive si la ventilation non invasive mise en place en urgence n'est pas efficace. Finalement, une mise en route prévue et programmée, d'un patient suivi et informé à l'avance, est la méthode plus favorable pour initier une ventilation mécanique et ainsi prévenir les complications.

5.1.1.4 - Ventilation Non Invasive (VNI) versus Invasive (VI)

Une fois l'assistance ventilatoire à domicile décidée, le premier choix est l'assistance ventilatoire non invasive nocturne. L'objectif est de corriger l'hypoventilation. Ce n'est pas un traitement facile, car il peut être mal toléré, du fait d'effets secondaires (bruits, assèchement des muqueuses de VAS, lésions cutanées liées au masque, désynchronisation entre le patient et le ventilateur). Donc, la mise en route d'une VNI doit être discutée et expliquée aux patients et à son entourage (famille et toute personne impliquée dans le soin du patient) (Santé 2006).

a) Bénéfices de la VNI chez les patients neuromusculaires

La littérature sur les bénéfices de VNI chez les patients neuromusculaires est vaste. L'installation de VNI peut stabiliser la fonction pulmonaire et améliorer l'espérance de vie des patients Duchenne de Boulogne (Fukunaga, Okubo et al. 1993, Vianello, Bevilacqua et al. 1994, Jeppesen, Green et al. 2003). De plus, la ventilation nocturne semble diminuer le nombre de décompensations aigues (Simonds, Muntoni et al. 1998, Eagle, Baudouin et al. 2002, Ishikawa, Miura et al. 2011, Annane, Orlikowski et al. 2014).

b) Complications et limites de la VNI chez les patients neuromusculaires

Les fuites non intentionnelles sont la première cause d'inefficacité de la VNI. Ce type de complication peut être récurrent chez les patients neuromusculaires, à causes des atteintes

des muscles faciaux. Della Marca et al (Della Marca, Frusciante et al. 2009) ont décrit ce phénomène chez une population de dystrophie facioscapulohumérale (DFSH).

Les autres principaux problèmes liées à l'échec de la VNI sont les problèmes de distension gastrique, d'asynchronisme patient-ventilateur (lié à un problème de seuil de déclenchement inspiratoire, voire expiratoire ou encore aux fuites), de sécheresse des muqueuses (liée aux fuites, nécessitant d'une humidification), et les complications liées au masque (comme les irritations ou les escarres).

La VNI peut présenter des limites importantes d'efficacité et de tolérance, lorsque, par exemple, après avoir tout mis en œuvre pour trouver le matériel le mieux adapté (plusieurs interfaces, ventilateurs, modes ventilatoires, réglages), il n'est pas possible de corriger l'hypoventilation alvéolaire ou lorsque l'inconfort de la VNI est insupportable. Ces situations peuvent être trouvées dès le début de la mise en place de la ventilation, ou au cours de l'évolution suite à des complications médicales.

La plupart des maladies neuromusculaires évolue de telle façon qu'il n'y aura pas seulement une insuffisance respiratoire d'origine neuromusculaire, mais aussi une dégradation progressive du dysfonctionnement des voies aériennes supérieurs, comme la déglutition bien qu'une inefficacité de la toux, facteurs associés à augmentation des infections bronchique, Pour certaines spécialistes, comme J. Bach, il est admissible qu'un patient soit ventilé par trachéotomie uniquement lorsqu'il présente une atteinte bulbaire sévère, empêchant une VNI efficace ou provoquant des fausses routes. Pour les autres situations et de toute façon même en cas de dysfonction des voies aériennes supérieures, J. Bach propose que les patients soient ventilés par une interface avec plus d'étanchéité pendant la nuit (comme à travers d'un masque naso-buccal) et par pièce buccale pendant la journée lorsque la ventilation nocturne est insuffisante. Cela doit être associé à un protocole de recrutement pulmonaire et d'une

assistance mécanique à la toux, mais également à une vigilance constante vis-à-vis des épisodes d'infection pulmonaire (Bach, O'Brien et al. 1987, Bach 1995, Bach and Saporito 1996, Bach and Goncalves 2004, Bach, Mahajan et al. 2008).

Ainsi, étant donné la croissante dépendance de la VNI pendant la journée et l'augmentation des troubles de déglutitions, les patients peuvent être conduits à un dilemme dangereux : soit respirer, soit déglutir. L'alimentation étant de plus en plus difficile et compliquée, les patients peuvent avoir tendance à diminuer leur alimentation. De ce fait, les patients risquent maigrir. C'est à partir de ce point-là que peut se rajouter une autre assistance externe aux patients : la gastrostomie.

De cette manière, l'utilisation de la VNI peut être poursuivie, et la trachéotomie peut être retardée grâce à la mise en place d'une gastrotomie et d'outils permettant une aide à la toux. Ainsi, si l'assistance ventilatoire initialement proposé a un rôle de remplacement et/ou d'aide aux muscles inspiratoires pour l'obtention d'une ventilation physiologique, la mise en route des outils d'aide à la toux a un rôle de remplacement de l'ensemble des muscles respiratoires, afin de créer une toux efficace.

5.1.2 - Outils d'aide à la toux

Les techniques, comme la kinésithérapie manuelle sur la cage thoracique (percussion et drainage postural), la compression thoracique de haute fréquence, ou la ventilation intra-pulmonaire percussive sont bien connues (Homnick, White et al. 1995, Marks, Hare et al. 2004, Bott, Blumenthal et al. 2009) mais ne sont pas encore suffisamment acceptées comme techniques indubitablement efficaces (Finder, Birnkrant et al. 2004, Bott, Blumenthal et al. 2009). Nous ne nous étendrons pas sur ces techniques qui ne présentent pas un intérêt majeur pour l'objet de cette thèse.

Les outils d'aide à la toux qui nous intéressent ici peuvent être classifiés selon la phase de la toux concernée. Ainsi, nous présenterons : des outils pour aider la phase inspiratoire de la toux ; des outils pour aider la phase expiratoire de la toux ; et finalement les outils pour aider à la fois les phases inspiratoires et expiratoires de manière synchronisée.

5.1.2.1 - Outils pour l'aide à la phase inspiratoire

Comme précédemment décrit, la phase inspiratoire est d'une grande importance pour la promotion d'une manouvre de toux efficace. De plus, des manœuvres qui permettent une inspiration plus profonde sont également utilisés comme techniques de recrutement, afin de maintenir une certaine élasticité de tissu pulmonaire et de la cage thoracique (Gomez-Merino and Bach 2002, McKim, Katz et al. 2012, Stehling, Bouikidis et al. 2015).

a) respiration glossophraryngeal

Cette technique consiste à emprisonner de petits volumes d'air dans la bouche et faire une manœuvre pour forcer le passage de cet air dans le larynx, à l'aide de la langue, du pharynx et des joues. L'air sera retenu dans les poumons grâce à une fermeture de la glotte après chaque manœuvre, tandis qu'un autre cycle est répété, de manière à additionner le volume d'air propulsés dans les poumons par les muscles des voies aériennes supérieures, avec une répétition maximale de 6 à 10 cycles, suivie d'une exhalation unique. Cette simple procédure permet aux patients de parler plus fort (Bott, Blumenthal et al. 2009), pendant plus de temps, de tousser plus efficacement, et permettre encore aux patients sous ventilation continue (24heures/24) de prolonger la durée des périodes de débranchement du ventilateur.

b) l'empilage de l'air (« *Air Stacking* »)

L'empilage de l'air, ou en anglais « *air stacking* » est une technique de recrutement pulmonaire impliquant la réalisation de manœuvres d'insufflations, à l'aide d'un ballon

insufflateur manuel, de façon à emprisonner de plus en plus de volumes d'air dans le poumon. Là encore la glotte permet de garder l'air insufflé entre deux insufflations (Figure 9). Un ventilateur volumétrique peut remplacer le ballon insufflateur manuel pour faire cette technique.

Figure 9 : Air stacking réalisé à l'aide d'un ballon insufflateur manuel

Source: Riffard G, Jouve A, Labeix P; Que faire en cas d'inefficacité de la toux? Intérêt et modalités d'utilisation du Cough-Assist; Kinesither Rev 2010;103: 11-17 (Riffard 2010)

c) <u>insufflation à l'aide d'un relaxateur de pression</u>

Ces manœuvres peuvent être possibles à partir d'une respiration en pression positive intermittente, appareil initialement conçu pour permettre un recrutement pulmonaire à partir de la délivrance d'une pression positive. Les appareils les plus connus sont le *Bird* ®, l'*Alpha* 200 ®.

Quel que soit la technique utilisée l'objectif est d'augmenter le débit de toux du fait de l'augmentation de la pression de rétraction élastique des poumons, ainsi que d'augmenter le

volume des gaz disponible pour effectuer une toux plus efficace (Trebbia, Lacombe et al. 2005).

5.1.2.2 - Outil pour l'aide à la phase expiratoire – toux manuellement assistée

Cette technique consiste en un appui abdominal ou thoracique pour augmenter la force de toux des patients, afin d'améliorer la phase expulsive. Les appuis seront dirigés vers le compartiment postérieur et céphalique, synchronisées avec l'expiration des patients.

5.1.2.3 - Outil pour l'aide aux phases inspiratoire et expiratoire – *Cough Assist®*

L'assistance mécanique à la toux consiste à l'utilisation d'un appareil d'insufflation-exsufflation capable de promouvoir une insufflation, à partir d'une pression positive inspiratoire, comme le font les relaxateurs de pression, et une exsufflation, à partir d'une pression négative expiratoire. Donc, des appareils modernes comme *Cough Assist In-Exsufflator* (Respironics Corporation, PA, USA), *Pegaso* (Dimla Italia, Bologna, Italy) et *Nippy Clearway* (B & D Electromedical, Warwickshire, UK) délivrent un niveau préajusté de pression positive pendant l'inspiration, suivie d'une pression négative pendant l'expiration. L'utilisation d'assistance mécanique à la toux est reconnue et conseillée comme méthode efficace pour le désencombrement bronchique dans plusieurs maladies neuromusculaires (Rosiere, Vader et al. 2009), comme par exemple chez les blessés médullaires (Reid, Brown et al. 2010) ou les porteurs de Duchenne de Boulogne (Finder, Birnkrant et al. 2004).

Depuis une étude de Bach et al (Bach and Saporito 1996), le critère minimal indiquant une toux encore efficace est un débit de toux supérieur à 160L/min. Dans une autre étude, Bach et al ont montré que dans la sclérose latérale amyotrophique, les patients qui maintenaient un débit de toux supérieur à 180L/min, ils étaient capables de poursuivre assistance non-invasive, 24heures/24heures (Bach 1995). Ainsi, lorsque le débit de toux est <

à 180L/min la mise en route d'une assistance mécanique à la toux est conseillée et celle-ci est prise en charge par la sécurité sociale (Santé 2006).

5.1.3 – Effets sur la fonction respiratoire des outils pour aide à la toux

L'utilisation des outils pour aide à la toux peut entraîner certains effets bénéfiques, à court et à long terme. Ces effets bénéfiques sont associés à l'utilisation des outils permettant une insufflation par pression positive. Ainsi, à court terme on peut diminuer la charge élastique du système respiratoire et donc diminuer le travail musculaire et/ou augmenter le volume inspiré (Welch, Shapiro et al. 1980).

À long terme, une mobilisation des volumes pulmonaires peut également être proposé (Kang and Bach 2000, Stehling, Bouikidis et al. 2015). Ils permettent une diminution des épisodes d'infection bronchique (Birnkrant 2002, Miske, Hickey et al. 2004), et par conséquent des hospitalisations (Tzeng and Bach 2000) liés à l'encombrement bronchique.

Chapitre 6 – Thérapeutiques sur la fonction directe des muscles dans les cas des maladies neuromusculaires

Le traitement médicamenteux pour l'ensemble des maladies neuromusculaires n'agit pas sur les mécanismes directs responsables des pathologies, et donc ne permet pas une correction de l'anomalie physiopathologique. Etant donnée la multiplicité des pathologies neuromusculaires et donc des mécanismes biologiques associés, la tâche de concevoir, pour chaque maladie, un médicament plus susceptible de guérir le patient semble impossible. Malgré cela, les connaissances ont beaucoup progressé, sur la reconnaissance des mécanismes physiopathologiques intimes de certaines maladies, et des thérapeutiques ciblées et personnalisées, commencent à être proposées et suscitent des nombreux espoirs. Nous nous proposons de donner quelques exemples de traitement susceptibles de modifier le pronostic des patients.

6.1 - Traitements pharmacologiques

6.1.1 - Les corticoïdes

Il a été montré que, dans les cas de la maladie de Duchenne de Boulogne, les glucocorticoïdes peuvent être associés à une augmentation de la force musculaire des enfants, sur une période courte (entre les 6 mois et 2 ans de de traitement) (Mendell, Moxley et al. 1989, Griggs, Moxley et al. 1991). Après la perte de la marche, les bénéfices de ce traitement deviennent négligeables, alors que les effets adverses comme la déformation cushingoïde, l'augmentation de pression artérielle, l'hyperglycémie et l'ostéoporose sont observés. Par ailleurs, le motif le plus fréquent expliquant l'arrêt de ce traitement est la prise de poids excessive, qui pose d'importantes problèmes pour les transferts et les soins en général (Wagner, Lechtzin et al. 2007). Jusqu'à très récemment, c'était l'unique thérapeutique pharmacologique capable de ralentir le déclin sur la force musculaire et la progression de

dysfonctionnement respiratoire (Bushby, Finkel et al. 2010, Henricson, Abresch et al. 2013). Mais, une étude récente (Buyse, Voit et al. 2015) a pu démontrer que l'*idebenone* (drogue antioxydant et que inhibe la peroxydation lipidique, présentant des effets bénéfiques sur la stimulation mitochondriale et sur la production d'énergie cellulaire) a été capable ralentir le déclin du débit de pointe de toux (DPT) sur une population des patients porteurs d'une myopathie Duchenne de Boulogne.

6.1.2 - Les anticholinestérasiques

Les anticholinestérasiques sont reconnus comme efficaces pour le traitement de la myasthénie, à partir d'un mécanisme d'inhibition réversible de l'hydrolyse enzymatique de l'acétylcholinestérase dans la fente synaptique. Ainsi, les anticholinestèrasiques prolongent l'action du neurotransmetteur et permettent d'augmenter le nombre de ses interactions avec les récepteurs encore présents (Sanders and Siddiqi 2008).

6.2 - La plasmaphérèse / les Immunoglobulines

En 2007, Hugues et al. (Hughes, Swan et al. 2007) ont publié une revue de la littérature sur l'indication de l'immunothérapie dans le syndrome de Guillain-Barré. Les échanges plasmatiques semblent être utiles car après 4 semaines de traitement, les patients présentaient une amélioration de leur incapacité motrice. Le délai pour retrouver une marche indépendante et d'autres paramètres, dont la mortalité ou l'incapacité majeure, s'est significativement amélioré après l'introduction de cette thérapeutique. La plasmaphérèse a aussi été utilisée dans le traitement de la sclérose en plaque (Winters 2012).

Concernant le traitement par immunoglobulines intraveineuses, les résultats sont proches de ceux obtenus avec plasmaphérèse.

6.3 - L'Enzymothérapie de substitution

L'enzymothérapie de substitution a pour objectif de remplacer l'enzyme naturelle manquante du faite de la maladie génétique par une enzyme fabriquée artificiellement. Concernant les myopathies, la maladie de Pompe est un exemple intéressant ou le remplacement enzymatique semble être efficace (Schoser, Hill et al. 2008). Dans la forme infantile de maladie de Pompe ce type de traitement a modifié l'histoire naturelle de la maladie et donne de bons résultats chez certains bébés, pour lesquels il permet une amélioration de la qualité de la vie et un allongement de l'espérance de vie, car sans traitement une insuffisance cardiaque entraine le décès avant 2 ans dans la plupart des cas. Chez les adultes, l'efficacité semble limitée, dans la mesure où le traitement permet une stabilisation de la fonction musculaire respiratoire et squelettique,

6.4 - Thérapie génétique

6.4.1 - Les transferts de gène

6.4.1.1 - Par virus

Cette thérapie est basée sur le fait qu'un virus peut insérer des séquences génétiques directement dans les cellules (Benedetti, Hoshiya et al. 2013). De ce fait, une possibilité de transfert de gêne peut se faire à partir des injections locales comme, par exemple les virus adeno-associés (AAV) pour, par exemple dans la myopathie de Duchenne de Boulogne, introduire la gêne de la minidystrophine, qui exprime la protéine manquant dans le muscle squelettique. Une étude récente (Bowles, McPhee et al. 2012) dans laquelle les patients porteurs de la maladie de Duchenne de Boulogne ont reçu différents doses des injections intramusculaire d'AAV a été publiée, démontrant qu'il n'a pas été retrouvé des modifications sur les fibres musculaires, n'y avait probablement assez d'expression de la minidystrophine.

Malheureusement les auteurs ont pu noter que cela déclenchait systématiquement une réponse auto-immune pour la majorité des patients.

6.4.1.2 - Injection directe

Cette technique permet une distribution des molécules thérapeutiques directement dans les muscles. Pourtant, elle n'utilise pas de vecteurs viraux, et n'induisent pas de modifications sur la séquence génétique, et évitent le risque d'une réponse auto-immune. C'est une technique qui est théoriquement efficace, mais exige un ré-administration régulière (Molnar, Gilbert et al. 2004).

6.4.2 - Saut d'exon et la thérapeutique antisense

La simple observation qu'il existe une variante légère de la dystrophie de Duchenne de Boulogne (maladie de Becker) a fourni un support rationnel pour l'application des sauts d'exon chez les patients porteurs de myopathie Duchenne de Boulogne. Ainsi, cette thérapie vise à supprimer un exon défectueux au cours de l'étape de maturation des ARN-prémessagers et d'aboutir à une dystrophine raccourcie mais pourvue d'une capacité fonctionnelle suffisante. Vulin et al (Vulin, Barthelemy et al. 2012), avec un modèle expérimental de Duchenne de Boulogne (dystrophie musculaire chez une golden retriever), ont montré une restauration de l'expression de dystrophine par saut d'exon et a pu observer que l'architecture musculaire pouvait être améliorée par la réapparition de fibres musculaires présentant des signes de maturation fonctionnelle. Mais, après 5 ans de suivi, le modèle présentait à nouveau un déclin du nombre des fibres musculaires corrigées, due à un nouveau processus dystrophique.

La *thérapeutique antisense* est basée sur l'administration des acides nucléiques courts (oligonucléotides), synthétiques et modifiés chimiquement, qui se lient à des ARNm spécifiques. Le principe de cette thérapie est fondée sur l'utilisation de petites séquences

oligonucléotidiques antisens, capables de s'hybrider spécifiquement avec leurs ARNm cibles, afin de cacher des codons laps et permettre la synthèse de la protéine manquante. Actuellement, des nouvelles thérapeutiques antisenses comme par exemple tricyclo-DNA sont prometteurs pour le de la myopathie de Duchenne de Boulogne. Ainsi, Goyenvalle et al (Goyenvalle 2015) ont présenté des résultats probants en utilisant les tricyclo-DNA sur un modèle murin de DDB. Une propriété particulière de cette thérapie avec le tricyclo-DNA est que d'une part l'effet persiste relativement longtemps dans les tissus, mais peut être évacué progressivement, assurant la réversibilité du traitement. Ils ont pu montrer que cela permet la synthèse d'une dystrophine suffisamment stable et fonctionnelle pour entraîner un bénéfice thérapeutique sur la fonction musculaire des souris DDBx, avec une bonne distribution dans le diaphragme, le cœur et le cerveau, ce qui la différencie des oligonucleotides précédemment testés. Des études cliniques en phase I et II (Cirak, Arechavala-Gomeza et al. 2011, Goemans, Tulinius et al. 2011) montrent que cette technique, en utilisant la thérapeutique antisense, (Goemans, Tulinius et al. 2011) est sûre sur l'application dans la myopathie de Duchenne de Boulogne, et que les niveaux de dystrophine peuvent augmenter jusqu'à 19%.

6.5 - L'utilisation des cellules souches

L'une des thérapeutiques innovantes consiste en la transplantation de cellules souches. Le cas de sclérose latérale amyotrophique est probablement l'exemple le plus avancé pur ce traitement des neuro-myopathies par cellules souches (Faravelli, Riboldi et al. 2014). La possibilité d'utiliser les cellules souches comme solution thérapeutique est basée sur la plasticité et capacité d'obtenir une différentiation en réponse à des signaux extracellulaires. Cette thérapeutique profite de plusieurs types de cellules souches dans le but de reconstituer ou instituer un groupe cellulaire spécialisé et fonctionnel. L'unique drogue pharmacologique permise et qui a prouvé une efficacité pour le traitement de la sclérose latérale amyotrophique est le *riluzole*, qui présent des résultats modestes sur la survie ou sur son délai par rapport aux

thérapeutiques de compensation, comme la trachéotomie ou la ventilation mécanique. Le traitement par les cellules souche est donc un espoir compréhensible.

Le traitement par les cellules souches vise deux objectifs principaux : le processus de remplacement cellulaire implique à une différenciation des cellules souches en sous types spécifiques, affecté par les maladies, et une greffe appropriée sur les sites touchés. De plus, les cellules souches peuvent fournir un support neutrophique régional et favoriser la création d'un réseau neurale secondaire autour des zones affectées.

Chapitre 7 – Projet de recherche

L'objectif de ce travail est d'adapter les explorations de la fonction respiratoire aux nouveaux besoins des patients neuromusculaires. Ces besoins changent dans la mesure où les objectifs actuels sont d'une part de prévenir l'insuffisance respiratoire par des traitements préventifs (comme la VNI précoce et des outils d'aide à la toux) ; et d'autre part, apprécier l'efficacité des traitements émergeants susceptibles d'inverser l'évolution vers la dysfonction de l'appareil respiratoire. Cela veut dire, d'une part d'explorer systématiquement et régulièrement la fonction respiratoire des patients pour mieux connaitre l'évolution spontanée de chaque pathologie, et d'autre part d'utiliser des outils d'exploration non-invasifs du fait de la fragilité des patients et de la nécessité d'avoir une bonne acceptabilité du patient à répéter les examens régulièrement. Ces deux derniers critères nécessitent finalement de privilégier des techniques non seulement non-invasives mais aussi non volitionnelles. Enfin les résultats de ces examens devraient être peu sensibles à la motivation du patient au moment de l'examen.

7.1. – Un exemple de suivi régulier d'une pathologie neuromusculaire mal connue sur le plan respiratoire

Comme nous l'avons décrit les myopathies sont différentes entre elles et les effets sur la fonction respiratoire peuvent être finalement très différents avec par exemple une atteinte privilégiée du diaphragme pour la maladie de Pompe (Gaeta, Musumeci et al. 2015) et la sclérose latérale amyotrophique (SLA) (Sathyaprabha, Pradhan et al. 2010), une atteinte privilégiée des muscles intercostaux pour l'amyotrophie spinale (LoMauro, Romei et al. 2014), et une atteinte privilégiée des muscles expiratoires pour les myopathies de Steinert au tout début de l'atteinte respiratoire (Begin, Mathieu et al. 1997).

Le cas de la DFSH est intéressant car comme précédemment souligné, le besoin d'une assistance ventilatoire est rare dans cette pathologie, qui est également rare. Elle ne dépasse pas, 1% de la population de DFSH des Pays Bas, et cela ne représentait qu'une dizaine de patients pour l'ensemble de la Hollande (Wohlgemuth, van der Kooi et al. 2004). Notre impression étant que nous suivions plus de 20 patients atteints de DFSH pour insuffisance respiratoire, il nous a semblé utile de reprendre ces dossiers pour pouvoir décrire précisément les caractéristiques de la fonction respiratoire de ces patients DFSH. L'objectif étant de mieux comprendre l'insuffisance respiratoire dans cette pathologie dans le but de mieux détecter les patients à risque et prédire et prévenir les complications respiratoires.

Nous avons pu finalement répertorier 29 patients dont 20 étaient sous assistance ventilatoire, ce qui donne après avoir répertorié le nombre des patients porteurs de DFSH suivis à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (APHP), une prévalence en Ile de France d'au moins 3%. Nous avons pu noter que les patients les plus à risque étaient ceux qui avaient perdu la locomotion. L'exploration classique, mais relativement complète et systématique de la fonction respiratoire nous a permis de démontrer que l'atteinte musculaire respiratoire prédominait sur les muscles expiratoires, alors que le diaphragme était relativement épargné. Les conséquences étaient une diminution du débit de pointe de toux. Les bilans respiratoires nocturnes ont permis aussi de démontrer une haute prévalence d'un syndrome d'apnées du sommeil dans la population étudiée.

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Neuromuscular Disorders 25 (2015) 632–639

www.elsevier.com/locate/nmd

Respiratory muscle dysfunction in facioscapulohumeral muscular dystrophy

Dante Brasil Santos [a,b], Ghilas Boussaid [a], Tanya Stojkovic [c], David Orlikowski [a,d,e], Nadege Letilly [f], Anthony Behin [c], Sandrine Butel [f], Frédéric Lofaso [a,f], Hélène Prigent [a,f,*] [a] *EA 4497, Université de Versailles Saint Quentin en Yvelines, Versaillles, France*
[b] *Centro de Fisioterapia e Reabilitação, Hospital Universitário de Brasília, Universidade de Brasília, Brasilia, Brazil*
[c] *Institut de Myologie, Centre de Référence de Pathologie Neuromusculaire Paris-Est, GH Pitié-Salpêtrière, Paris, France*
[d] *Réanimation Médicale, APHP, Hôpital Raymond Poincaré, Garches, France*
[e] *CIC 1429, Inserm–APHP, Hôpital Raymond Poincaré, Garches, France*
[f] *Physiologie – Explorations Fonctionnelles, APHP, Hôpital Raymond Poincaré, Garches, France*

Received 20 November 2014; received in revised form 20 April 2015; accepted 23 April 2015

Abstract

Respiratory insufficiency in facioscapulohumeral muscular dystrophy has rarely been studied. We compared two age- and sex-matched groups of 29 patients, with and without respiratory dysfunction. Tests in the 29 patients with respiratory dysfunction suggested predominant expiratory muscle dysfunction, leading to ineffective cough in 17 patients. Supine and upright vital capacities were not different (P = 0.76), suggesting absence of diaphragmatic dysfunction. By stepwise regression, only expiratory reserve volume correlated with the Walton and Gardner-Medwin score (R^2 = 0.503; P = 0.001). Compared to controls, patients with respiratory dysfunction had higher values for the Walton and Gardner-Medwin score (6.1 ± 1.9 vs. 3.2 ± 1.2; P < 0.0001) and body mass index (26.9 ± 6.0 vs. 22.9 ± 4.0 kg/m^2; P = 0.003) and a smaller number of D4Z4 allele repeats (4.8 ± 1.6 vs. 5.7 ± 1.8; P = 0.05). Mechanical ventilation was required eventually in 20 patients, including 14 who were wheelchair bound. Three patients had acute respiratory failure requiring mechanical ventilation; 16 patients had poor airway clearance, including 10 with sleep apnea syndrome, responsible in 7 for chronic hypercapnia. Two patients presented isolated severe sleep apnea syndrome. Respiratory dysfunction in facioscapulohumeral muscular dystrophy is predominantly related to expiratory muscle weakness. Respiratory function and cough effectiveness should especially be monitored in patients with severe motor impairment and high body mass index.
© 2015 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Respiratory failure; Facioscapulohumeral muscular dystrophy; Pulmonary function tests; Mechanical ventilation; Neuromuscular respiratory dysfunction

1. Introduction

Facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD) is an autosomal dominant disorder and the third most common hereditary muscle disease in adults. The first symptom of this slowly progressive myopathy is facial weakness, which is followed by dysfunction of the shoulder girdle muscles. Clinical severity varies widely, and patients may remain able to walk or become dependent on a wheelchair [1,2]. Sleep- disordered breathing (SDB) [3–5] and swallowing dysfunction [6] due to upper airway muscle dysfunction have been described. However, respiratory dysfunction is considered rare in FSHD, despite some reports of respiratory failure [7,8]. In a nationwide Dutch study [8] investigating the prevalence of respiratory insufficiency in FSHD, only 1% (10 patients) of all FSHD patients were receiving home mechanical ventilation (MV). All of them were wheelchair bound and 9 had vital capacity (VC) values below 50%. Similarly, in a 10-year prospective study, nearly half of the 53 patients with FSHD had restrictive lung disease but only 13% had severe respiratory dysfunction [9]. A third study suggested frequent involvement of both inspiratory and expiratory muscles in FSHD [7] but included only patients with normal VC and no risk of respiratory failure.

Here, our objective was to evaluate the frequency, characteristics, outcomes, and relationship with FSHD severity of respiratory dysfunction in patients with FSHD seen at our reference center for degenerative neuromuscular diseases. We designed a case–control study in which we compared patients

* Corresponding author. Service Physiologie, Explorations Fonctionnelles, CHU R. Poincaré, 104 Bvd Raymond Poincaré, 92380 Garches, France. Tel.: +33 147 107 940; fax: +33 147 017 943.
E-mail address: helene.prigent@rpc.aphp.fr (H. Prigent).

http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2015.04.011
0960-8966/© 2015 Elsevier B.V. All rights reserved.

with respiratory dysfunction to age- and sex-matched patients without respiratory dysfunction.

2. Materials and methods

The study was approved by the French Data Protection Authority (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, CNIL), in accordance with French legislation.

2.1. Patients

Data were collected from adults with FSHD referred for respiratory function evaluation at the home ventilation unit of the Raymond Poincaré University Hospital (Garches, France), between March 2001 and July 2013. FSHD was diagnosed using the conventional Southern blot-based method, according to international criteria [10,11]. We recorded the following for each patient: method of diagnostic confirmation, i.e., D4Z4 allele repeat number; respiratory symptoms at the first visit; use of a wheelchair and/or locomotor function as evaluated using the Walton and Gardner-Medwin (WGM) score [12]; and age at loss of ambulation. Respiratory symptoms were classified as follows: none, dyspnea; SDB (such as daytime sleepiness, fatigue, or morning headaches); and dyspnea plus SDB. Because our patients with FSHD were referred to our center by the Myology Institute of the Pitié-Salpêtrière Hospital (Paris, France), we selected control patients with no suspected respiratory dysfunction from the same institute: for each patient referred to us for lung function testing, we randomly selected an age- and sex-matched control among the 673 other patients with FSHD (365 men) receiving follow-up during the same period at the referring Myology Institute. The investigator was blinded to all patient information except the FSHD diagnosis, age, and sex. We collected the following data in the control group: WGM score, body mass index (BMI), VC (% predicted), smoking history, and number of D4Z4 allele repeats.

2.2. Lung function testing at the Raymond Poincaré Hospital

Lung function testing was performed according to ATS/ERS recommendations [13] using a Vmax 229 Sensormedics System (Yorba Linda, CA, USA) with the patient in the upright position [14]. VC was also measured in the supine position.

Maximal sniff nasal inspiratory pressure [15,16] and maximal inspiratory pressure (MIP) were measured from the functional residual capacity in the upright position. Maximal expiratory pressure (MEP) was measured at total lung capacity. For each parameter, the best value was recorded [17,18]. MIP and MEP were also expressed as the percentage of the estimated lower limit of normal [19]. As peak cough flow (PCF) is greater than or equal to peak flow [20], it was measured only when peak flow was below 270 L/min. PCF was measured using a well-fitted facemask (Leadal Medical, Limonest, France) instead of a mouthpiece, placed around the mouth to allow mouth opening and to minimize cheek compliance. Care was taken to avoid leaks around the mask. Patients were asked to cough as hard as possible, and the highest PCF obtained from three cough maneuvers, within 10% of the maximal value, was recorded. PCF cutoff values of 270 L/min and 160 L/min were used to detect cough disorders, as they are considered indicative of possible respiratory failure development during respiratory tract infections and of ineffective airway clearance, respectively [21].

In nonventilated patients, the initial evaluation included arterial blood gas measurements at rest and in the upright position, and nocturnal SpO_2 recording (OhmedaBiox, BOCHealthcare, Boulder, CO, USA). Polysomnography was performed in patients with suspected SDB [22].

After the first evaluation, noninvasive MV was recommended according to published criteria (VC ≤ 50% predicted in the upright position and/or $PaCO_2$ ≥6 kPa and/or SpO_2 ≤ 88% for at least 5% of total sleep time) [23].

2.3. Statistics

Data are described as number of patients and percentage of theoretical values when available. To compare inspiratory to expiratory muscle performance, we assessed potential correlations linking inspiratory capacity (IC) to expiratory residual volume (ERV) and MIP to MEP. In addition, we sought correlations between spirometry results and the WGM score [12]. Supine VC was compared to upright VC using correlation analysis and the *t*-test.

To identify potential associations linking respiratory function and BMI to FSHD severity or progression, we assessed whether daytime and nocturnal respiratory parameters and BMI correlated with the WGM score or the time from loss of ambulation to MV initiation. Results in females and males were compared using the unpaired *t*-test.

We evaluated the comparability of the groups with and without respiratory dysfunction based on VC (% predicted), smoking history, WGM score, BMI, and D4Z4 allele repeat number. A standard two-tailed *t*-test (and a chi-square test with Yates' correction for smoking history) was performed to compare the two groups.

Simple correlations were evaluated using the least-square linear regression technique. When necessary, a full, stepwise, multiple linear regression model was built to determine the influence of each variable.

The level of significance was set at 5%. Statistical tests were run using the StatView 5 package (SAS Institute, Grenoble, France).

3. Results

3.1. First visit

We obtained data from 29 patients with FSHD (11 males) and respiratory dysfunction (Table 1). FSHD was confirmed by genetic testing in all patients. The number of D4Z4 allele repeats was not available for 2 patients (#6 and #14).

The 29 patients had a mean age of 50.7 ± 14.8 years. Among them, 20 (68%) had BMI values >24 kg/m^2 and 10 were obese (BMI >30 kg/m^2) [24]. There were 17 patients (58%) who used a wheelchair. These patients had WGM scores ≥7 and a mean age at loss of ambulation was 42.8 ± 23.4 years. Mean time from loss of ambulation to MV initiation was 12.2 ± 10.8 years. VC was <50% of predicted in 14 (48%) patients (Table 1). Total

Table 1
Main features of the 29 patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy and respiratory dysfunction at first referral for lung function testing.

Patient	Number of D4Z4 allele repeats	Age (years)/ sex	BMI (kg/m^2)	Time from FSHD diagnosis to first referral (years)	Time from loss of ambulation to MV (years)	WGM score	MEP (cmH$_2$O)	PCF (L/min)	VC in upright position (% predicted)	PaCO$_2$ (kPa)	Time with SpO$_2$ ≤88% (minutes)	AHI (events/ hour)	MV
1	4	36/M	28.6	35	21	9	20	90	25[a]	–	–	–	Prior
2	6.4	49/M	34.7	0	–	7	76	338	71	5.30	370[a]	29	None
3[b]	7	49/M	31.2	2	–	4	27	295	59	5.54	28[a]	48	Started
4	6	76/F	23.4	24	–	9	8	77	29[a]	5.14	0	–	None
5	3	58/F	15.8	38	18	8	18	142	26[a]	–	–	–	Prior
6	.	43/M	18.7	28	25	8	19	106	15[a]	–	–	–	Prior
7	1	22/F	26.0	15	12	8	45	235	40[a]	8.58[a]	8[a]	8	Started
8	6.4	58/M	20.4	28	–	3	17	367	75	5.58	16[a]	–	None
9	4	55/M	29.7	13	–	3	46	251	70	6.24[a]	192[a]	4	Started
10	5.5	36/F	16.8	14	–	4	35	313	76	5.14	0	2	None
11	3	36/F	30.1	18	–	6	67	401	93	5.56	0	1	None
12	5	52/M	30.0	34	–	6	24	418	87	5.56	0	–	None
13	4	53/F	27.4	12	7	7	30	188	49[a]	5.37	92[a]	20	Started
14	.	31/F	22.0	19	0	7	5	87	12[a]	–	–	–	Prior
15	5	71/M	33.1	44	2	7	49	238	45[a]	7.54[a]	273[a]	86	Started
16	2	25/F	25.2	16	–	2	16	245	64	5.37	0	10	None
17	6	35/F	31.2	3	–	7	80	251	84	4.23	4	7	None
18	5	48/F	25.8	12	–	4	46	209	61	4.86	1	10	None
19	7	80/F	22.4	31	–	6	25	124	37[a]	4.51	212[a]	30	Started
20	6	65/F	27.6	38	–	5	36	161	43[a]	5.42	0	–	Started
21	4	45/F	25.7	8	–	6	41	287	58	3.98	11[a]	65	Started
22	6	44/M	21.5	26	28	7	39	305	49[a]	5.49	8[a]	24	Started
23	7.3	53/F	28.6	15	–	5	20	265	97	5.43	62[a]	6	Started
24	2	48/F	17.1	42	25	7	19	187	51	5.49	0	30	Started
25	5	47/F	37.8	32	4	7	9	92	26[a]	9.22[a]	456[a]	–	Started
26	4.3	67/F	31.2	38	24	7	20	112	52	–	–	–	Prior
27[b]	5	51/F	38.3	39	2	7	34	188	35[a]	7.47[a]	320[a]	31	Started
28	5	75/M	27.7	55	3	8	18	190	51	8.45[a]	494[a]	34	Started
29[b]	4	62/M	33.1	28	0	7	57	149	36[a]	7.31[a]	210[a]	115	Started

Note: PCF was measured only when peak flow was below 270 L/min; values above 270 L/min are in fact peak flow values.
BMI, body mass index; WGM score, Walton and Gardner-Medwin score; MEP, maximal expiratory pressure; PCF, peak cough flow; VC, vital capacity; AHI, apnea–hypopnea index; MV, mechanical ventilation; M, male, F: female; Prior, mechanical ventilation started before first referral; None, no mechanical ventilation; Started, mechanical ventilation started at first referral.
[a] Main criterion for starting mechanical ventilation [23].
[b] Smokers.

lung capacity measurement was possible in 22 patients, of whom 16 had values <80% of predicted. Mean MIP was 41.8 ± 23.9 cmH$_2$O and only 6 (20%) patients had MIP values >60 cmH$_2$O. Mean MEP was 34.2 ± 22.5 cmH$_2$O. PCF was below 270 L/min in 21 patients and ≤160 L/min in 9 patients.

3.2. Reasons for mechanical ventilation prior to first visit

Five patients (#1, #5, #6, #14 and #26) were already using MV at their first visit; nocturnal SpO$_2$ recording or polysomnography without MV was not performed in these patients. Their mean age was 47.0 ± 15.1 years, and 4 had VC values <50% of predicted. Time from FSHD diagnosis to MV initiation was 1 year in 1 patient (#14) and more than 16 years in the remaining 5 patients. Patients #5 and #14 had been using MV for more than 16 years at their first visit and had severe restrictive disease. In patients #1, #6, and #26, MV was required just before transfer to our unit for acute hypercapnic respiratory failure (PaCO$_2$ >16 kPa) due to respiratory tract infection with abundant bronchial secretions and cough inefficiency (#1 and #6) or for hemopneumoperitoneum complicating cholecystectomy (#26).

3.3. MV indication upon first visit

Of the 24 nonventilated patients, 17 met criteria for MV at their first visit, including 15 with substantial nighttime oxygen desaturation. Of these 24 patients, 19 had SDB symptoms and underwent full-night polysomnography, which showed an AHI >10/h in 11. All but 1 (#24) of these 11 patients met criteria for MV [23] at first referral. Table 2 reports the respiratory symptoms and other criteria indicating a need for MV in the 24 patients who were not receiving MV at their first visit.
Among the 17 patients in whom the first referral showed that MV was needed, based on either consensus criteria [23] or sleep apnea syndrome, three (#2, #4, and #8) did not receive MV. Patient #2 had sleep apnea/hypopnea syndrome, with an AHI of 29/h and severe nocturnal SaO$_2$ desaturation (Table 1) but refused MV. Patient #4 had a VC <50% of predicted, without hypercapnia or nocturnal abnormalities; after a discussion

Respiratory symptoms and clinical criteria for mechanical ventilation (23) among the 24 patients not using mechanical ventilation at first referral.

Symptoms Measures	Sleep-disordered breathing n = 5	Sleep-disordered breathing + dyspnea n = 15	Dyspnea n = 4	n n = 24
VC ≤50% predicted	3	6	1	10
$PaCO_2$ >6 kPa	–	7	–	7
SpO_2 ≤88% for at least 5 minutes during PSG	2	9	4	15
Criteria for MV according to recommendations [23]	3	10	4	17

VC, vital capacity; $PaCO_2$, partial CO_2 pressure in arterial blood; SpO_2, peripheral capillary oxygen saturation; PSG, polysomnography; MV, mechanical ventilation.

about MV, he decided against receiving further follow-up at our center. Patient #8 had a 16-minute period of nocturnal oxygen desaturation but refused follow-up. MV was initiated in the remaining 14 patients, who had a mean age of 54.7 ± 14.4 years.

Patient #24 did not meet criteria for MV (VC at 51%) but had an AHI of 30/hour and was started on MV because of this nocturnal breathing disorder.

3.4. Respiratory function and relationship with the overall course of FSHD

Univariate regression analysis showed a significant correlation between MEP and MIP (R^2 = 0.342; P = 0.0009), although MEP was more severely affected than MIP in all but 3 patients as measured by the observed percentage reduction

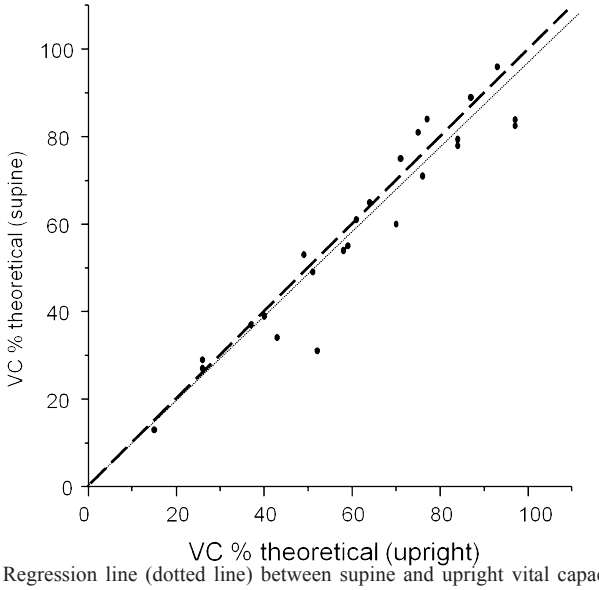


Fig. 2. Regression line (dotted line) between supine and upright vital capacity (VC, % predicted) (R^2 = 0.919; P < 0.0001). The dashed line is the identity line. Note the absence of a significant difference between VC values in the supine and upright positions (t-test, P = 0.62). Slope of Regression through zero ---------- Identity Line----------.

from the normal lower limit or each (Fig. 1A). Similarly, a significant correlation was observed between ERV and IC (R^2 = 0.290; P = 0.007), with a greater decrease in ERV than in IC (Fig. 1B). Supine VC correlated significantly with upright VC (R^2 = 0.919; P < 0.0001), the correlation line being slightly above the identity line (Fig. 2). No significant difference was observed between VC values in the supine and upright positions.

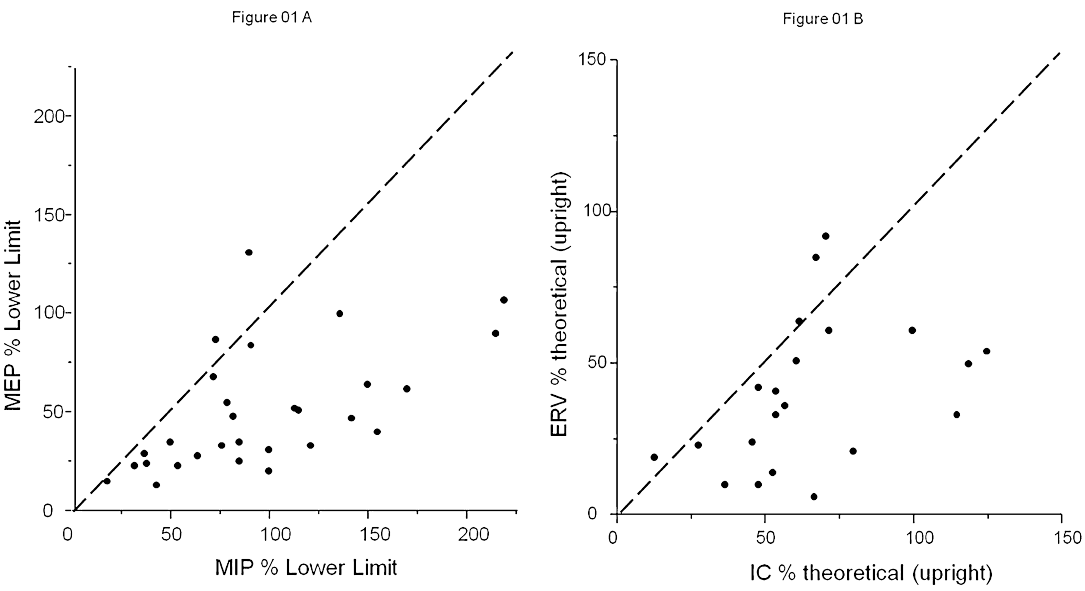


Fig. 1. (A) Relationship between maximal inspiratory pressure (MEP) and maximal expiratory pressure (MIP) expressed as the percentage of the estimated lower limit of normal [19]. The dotted line is the identity line. (B) Relationship between expiratory reserve volume (ERV, % predicted) and inspiratory capacity (IC, % predicted). The dotted line is the identity line.

Table 3
Correlations linking spirometry parameters, nocturnal abnormalities, and body mass index to FSHD severity [12] or time from loss of ambulation to initiation of mechanical ventilation.

	R^2	*P* value
ERV × WGM	0.545	0.0001
MEP × WGM	0.002	0.8
PCF × WGM	0.128	0.07
IC × WGM	0.110	0.14
VC × WGM	0.300	0.002
Duration of oxygen desaturation × WGM	0.082	0.17
AHI × WGM	0.108	0.16
BMI × WGM	0.003	0.78
ERV × Time from loss of ambulation to MV	0.227	0.16
MEP × Time from loss of ambulation to MV	0.026	0.57
PCF × Time from loss of ambulation to MV	0.02	0.68
IC × Time from loss of ambulation to MV	0.151	0.3
VC × Time from loss of ambulation to MV	0.03	0.84
Duration of oxygen desaturation × Time from loss of ambulation to MV	0.531	0.02
AHI × Time from loss of ambulation to MV	0.26	0.19
BMI × Time from loss of ambulation to MV	0.356	0.02

ERV, expiratory residual volume; MEP, maximal expiratory pressure; PCF, peak cough flow; IC, inspiratory capacity; VC, vital capacity; AHI, apnea–hypopnea index; BMI, body mass index; MV, mechanical ventilation.

Table 3 reports the correlations linking spirometry parameters, nocturnal respiratory abnormalities, or BMI with the WGM score or time from loss of ambulation to MV initiation. ERV and VC correlated negatively with WGM, whereas PCF showed a tendency toward correlation with MGM (R^2 = 0.128; *P* = 0.07). A stepwise multiple regression analysis confirms a significant direct association with WGM for ERV only. The time from loss of ambulation to MV initiation (TLAMVI) correlated inversely with duration of oxygen desaturation (DOD) and inversely with BMI. Stepwise multiple regression analysis failed to show a significant correlation between TLAMVI/DOD and WGM, but did show a significant association between TLAMVI and BMI, suggesting that for those already using wheelchairs, increased BMI may be more important than severity of muscle disease (as measured by WGM) in shortening the time interval between loss of ambulation and initiation of mechanical ventilation.

Time spent with SpO_2 ≤88% in our population was longer in males (144 ± 167 minutes) than in females (0 ± 1 minute). None of the other parameters differed significantly between males and females, and neither was the gender distribution different in our population of referred patients and in the source population of Myology Institute patients (Yates χ^2 2.97; *P* > 0.5).

When we compared patients with and without respiratory dysfunction, we found significant differences for the WGM score (6.1 ± 1.9 vs. 3.2 ± 1.2; *P* < 0.0001), BMI (26.9 ± 5.9 vs. 22.9 ± 4.0 kg/m^2; *P* = 0.0005), VC as % predicted (53% ± 23% vs. 100% ± 14%; *P* < 0.0001), and D4Z4 allele repeats (in 26 case–control pairs: 4.7 ± 1.6 vs. 5.7 ± 1.8; *P* = 0.05) but not for the proportion of smokers (3/29 cases vs. 6/29 controls, Yates χ^2, 1.18; *P* > 0.5).

3.5. Follow-up

Follow-up data were obtained for 24 of the 29 patients with respiratory dysfunction, over 1–12 years. None of the 7 patients not already using MV or found to require MV at first referral developed a need for MV initiation during follow-up.

Table 4 reports VC values at the start and end of follow-up, VC changes (% predicted) from 1 year before to 1 year after MV initiation, and ventilatory status at last follow-up. During follow-up, VC decreased by at least 10% of the predicted value in 5 patients and by less than 10% in 12 patients. Among the 14 patients followed-up for at least 1 year after MV initiation, 8 had a VC increase by at least 1% of the predicted value 1 year after MV initiation.

At last follow-up period, PCF was ≤270 L/min in 23 patients and ≤160 L/min in 10 patients.

Mean age at MV initiation in the 20 patients who required MV was 52.7 ± 14.9 years and mean time from FSHD diagnosis to MV initiation was 28.3 ± 14.9 years. Among these 20 patients, 14 were wheelchair-bound at first referral. MV was started in 3 patients during an episode of acute hypercapnic respiratory failure suggesting previous undetected respiratory dysfunction. Ineffective airway clearance was observed in 16 patients (PCF < 270 L/min) indicating a need for cough assistance to prevent respiratory tract infections, and 11 of these patients had PCF values ≤160 L/min. Of these 16 patients, 10 had sleep-apnea syndrome with significant arterial oxygen desaturation, and 7 of these 10 patients had chronic hypercapnia when the decision to start MV was taken. Only 2 patients had isolated sleep apnea syndrome, which was severe (AHI > 40/h), and both benefited from MV, which alleviated their fatigue or sleepiness.

4. Discussion

Respiratory function has received little attention in patients with FSHD. We provide a detailed description of respiratory function abnormalities in patients referred to a lung function testing unit specialized in degenerative neuromuscular diseases. Of 702 patients with FSHD followed-up at the Myology Institute, 30, i.e., 4%, were referred to us for suspected respiratory dysfunction. In a study from The Netherlands, 1% of all patients with FSHD nationwide were on nocturnal MV at home [8]. In our study, 20 patients were started on MV at some point, i.e., about 3% of the source population with FSHD.

In 3 patients, MV was started because of an episode of acute respiratory failure. Among patients requiring MV, 11 had sleep apnea syndrome and 10 met consensus criteria for MV [23]; polysomnography detected a single additional patient requiring MV because of isolated but severe sleep apnea syndrome (patient #24).

VC declined over the years in slightly over half of the patients. As VC is the sum of IC and ERV, it depends on both inspiratory and expiratory muscles, as well as on the mechanical properties of the respiratory system. Interestingly, in our study, ERV was more severely affected than IC in all but 3 patients, suggesting greater impairment of expiratory muscle function. Accordingly, MEP was more severely affected than MIP. By stepwise regression analysis, only ERV was significantly and

Follow-up data in 24 patients who had respiratory dysfunction at first evaluation but were not already using mechanical ventilation. The patients are listed in descending order of vital capacity (% predicted) at first evaluation.

Patient #	Baseline VC (% predicted)	Final VC (% predicted)	Follow-up duration, years	Change in VC (% predicted) from baseline to 1 year before MV	Change in VC (% predicted) from baseline to 1 year after MV	MV
23	97	91	3	−12	+6	Started
11	93	96	6	−	−	None
12	87	87	0	−	−	None
17	84	94	5	−	−	None
10	76	78	5	0	−	None
8	75	75	0	−	−	None
2	71	71	0	−	−	None
9	70	58	2	0	−8	Started
16	64	61	1	−	−	None
18	61	61	0	−	−	None
3	59	56	4	−	−	Started
21	58	49	6	−4	−	Started
24	51	48	5	−3	+4	Started
28	51	49	1	−	−	Started
13	49	50	0	−	−	Started
22	49	24	7	−	−	Started
15	45	44	8	−	+2	Started
20	43	36	6	+1	+3	Started
7	40	19	3	−	−3	Started
19	37	45	6	+5	+2	Started
29	36	29	4	−	−1	Started
27	35	40	3	−	+1	Started
4	29	29	0	−	−	None
25	26	29	2	−	+2	Started

VC, vital capacity; MV, mechanical ventilation; Prior, mechanical ventilation started before first referral; None, no mechanical ventilation; Started, mechanical ventilation started at first referral.

independently associated with the WGM score. Because ERV may be more specific of expiratory muscle function compared to MEP, PCF, and VC – which may also depend on inspiratory muscle function [25] – this finding supports a strong relationship between expiratory muscle function and disability in patients with FSHD. In keeping with the muscle involvement most implicated in expiratory muscle impairment, early and severe weaknesses of the abdominal muscles are a typical clinical feature of FSHD [2,26]. Thus, nearly half of our patients had VC <50% of predicted at first evaluation, with MIP above the lower limit of normal in 40% of patients and MEP below the lower limit of normal in all but 3 patients (Fig. 3A). Thus, the decline in VC was chiefly due to expiratory muscle impairment. Consequently, VC may be more sensitive than MIP for detecting respiratory dysfunction in patients with FSHD, and it may be an effective parameter for detecting and monitoring respiratory dysfunction in patients with FSHD, as previously suggested [1]. The absence of a significant VC decrease from the upright to the supine position indicated that the diaphragm was not predominantly affected [27,28]. We used only noninvasive methods to evaluate diaphragmatic function. This is in accordance with our everyday practice where we reserve diaphragmatic function assessments including transdiaphragmatic pressure measurements for patients whose VC values drop in the supine position. We routinely obtain noninvasive measurements of respiratory muscle strength in our patients and therefore have a uniform set of baseline data before MV initiation.

The first consequence of expiratory muscle weakness is cough impairment, as effective coughing requires successive activation of the inspiratory and expiratory muscles [25,29].A deep inspiration with the glottis wide open is followed by airway compression with closure of the glottis and isometric contraction of the expiratory muscles then by sudden opening of the glottis with concentric contraction of the expiratory muscles. PCF values in our patients indicated severe impairments in cough efficiency, and over half of our patients fulfilled criteria for assisted airway clearance techniques [30].

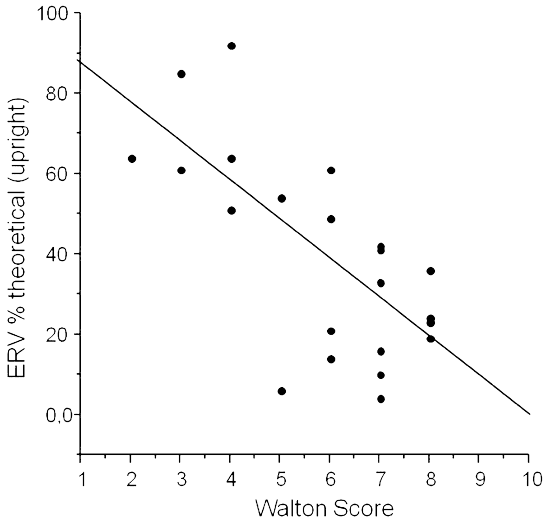


Fig. 3. Regression line between expiratory reserve volume (ERV, % predicted) and the Walton and Gardner-Medwin score (R^2 = −0.545; P = 0.0001).

Spirometry parameters or clinical features did not differ significantly between males and females except for a longer nocturnal desaturation time in males. Nocturnal desaturation is consistent with sleep apnea syndrome, which is more common in males, both in the general population and in patients with FSHD [31].

In agreement with previous reports [7], neither age nor disease duration correlated with spirometry values or complications of FSHD. At first evaluation, low VC values were found in both young and older patients, with a 22-year-old patient having a VC below 50%. Regardless of age, the need for MV was associated with substantial respiratory muscle impairment, usually manifesting as VC ≤ 50% of predicted. Interestingly not all FSHD patients who met criteria for MV at first referral [23] were already on MV. This fact suggests good tolerance of the respiratory impairments in keeping with the slowly progressive course of FSHD and relative preservation of inspiratory muscles, especially the diaphragm.

In our patients, respiratory muscle impairment was associated with severe locomotor dysfunction manifesting as high WGM scores. Severe extremity weakness, wheelchair dependency, and kyphoscoliosis are commonly reported risk factors for respiratory failure [2,8]. Neuromuscular respiratory failure may lead to hypoventilation and may result not only from respiratory muscle weakness but also from chest wall abnormalities and significant sleep pattern disturbances. Few studies have addressed the mechanisms of respiratory dysfunction in FSHD, but evidence of chronic hypoventilation and SDB has been described even in early-stage disease [3–5], with reports of hypoventilation during sleep and of central and obstructive sleep apneas that worsened during rapid-eye-movement sleep [3,8]. Our findings support a high prevalence of SDB in FSHD and a role for respiratory muscle dysfunction in sleep pattern disruptions.

Of the 20 patients who required MV, 15 started MV more than 16 years after being diagnosed with FSHD, suggesting late development of respiratory dysfunction in the course of FSHD, as previously suggested [8]. Higher BMI was the only factor independently associated with a shorter time from loss of ambulation to MV initiation. Thus, patients with greater severity of obesity may require MV sooner after becoming wheelchair-bound compared to patients with lower BMI values.

One of the main limitations of our study is recruitment bias.

The cases were receiving follow-up at a specialized muscle-diseases unit, where they were identified as having symptoms consistent with respiratory dysfunction. In addition, they were referred to a center highly specialized in the respiratory management of patients with neuromuscular diseases. Therefore, our group of cases is not representative of the overall population with FSHD but instead constitutes a selected population of patients likely to have respiratory dysfunction. We therefore matched our cases on age and sex to controls with FSHD but no clinical evidence of respiratory dysfunction. Our cases naturally had lower VC than controls, but also had higher WGM score values, lower D4Z4 allele repeat numbers, and higher BMI, suggesting that these parameters may influence respiratory function in patients with FSHD. We acknowledge that our FSHD patients were referred for suspected clinically significant respiratory dysfunction and not systematically in case of abnormal pulmonary function tests alone, and that it is therefore likely that some patients with milder respiratory dysfunction may not have been referred. However, the trend from this would be to underestimate the frequency of respiration involvement in FSHD. Therefore, if there is a bias, it would be to underemphasize the importance of monitoring respiratory function in FSHD.

5. Conclusion

FSHD progression is characterized by limb and axial muscle impairment but can also cause a decline in VC and arterial oxygen desaturation during sleep. The expiratory muscles seem predominantly affected, whereas the maintenance of VC values in the supine position suggests relative preservation of diaphragm function. Therefore, we believe that VC is a reliable parameter for monitoring the respiratory aspect of disease progression. VC, together with nocturnal SpO_2 and PCF, should be monitored regularly. Close attention to expiratory muscle weakness may allow the timely introduction of cough assistance interventions. In addition, our results suggest that smaller D4Z4 repeats, higher disability score, and higher BMI may play a major role in respiratory function and therefore deserve close attention. This management approach may decrease the risk of acute respiratory failure in patients with FSHD.

Funding

This study received no specific funding. The funding source had no role in the study design; collection, analysis, or interpretation of the data; writing of the report; or decision to submit the manuscript for publication.

Acknowledgments

The authors thank Prof. B. Eymard, Dr P. Laforet, and Dr Jeanpierre for their help in collecting the genetic and diagnostic data.

Abbreviations

AHI	apnea/hypopnea index
BMI	body mass index
ERV	expiratory reserve volume
FSHD	facioscapulohumeral muscular dystrophy
IC	inspiratory capacity
MEP	maximal expiratory pressure
MIP	maximal inspiratory pressure
MV	mechanical ventilation
$PaCO_2$	arterial pressure of carbon dioxide
PCF	peak cough flow
SpO_2	peripheral capillary oxygen saturation
SDB	sleep-disordered breathing
VC	vital capacity

References

[1] Tawil R. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. Neurother 2008;5:601–6.

[2] Amato A, Russel J. Muscular dystrophies. In: Amato A, Russel J, editors. Neuromuscular disorders. New York: McGraw Hill; 2008. p. 529–76.
(Griggs, Moxley et al.) Della Marca G, Frusciante R, Dittoni S, et al. Sleep disordered breathing in facioscapulohumeral muscular dystrophy. J Neurol Sci 2009;285:54–8. [4] Rupprecht S, Hagemann G, Witte OW, Schwab M. Alveolar hypoventilation as an early symptom of muscle weakness in facioscapulohumeral muscular dystrophy. Sleep Med 2009;10:592–3. [5] Della Marca G, Frusciante R, Dittoni S, et al. Decreased nocturnal movements in patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy. J Clin Sleep Med 2010;6:276–80.
[6] Wohlgemuth M, de Swart BJ, Kalf JG, Joosten FB, Van der Vliet AM, Padberg GW. Dysphagia in facioscapulohumeral muscular dystrophy. Neurology 2006;66:1926–8.
[7] Stubgen JP, Schultz C. Lung and respiratory muscle function in facioscapulohumeral muscular dystrophy. Muscle Nerve 2009;39:729–34.
[8] Wohlgemuth M, van der Kooi EL, van Kesteren RG, van der Maarel SM, Padberg GW. Ventilatory support in facioscapulohumeral muscular dystrophy. Neurology 2004;63:176–8.
[9] Kilmer DD, Abresch RT, McCrory MA, et al. Profiles of neuromuscular diseases. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. Am J Phys Med Rehabil 1995;74:S131–9.
[10] Padberg GW, Lunt PW, Koch M, Fardeau M. Diagnostic criteria for facioscapulohumeral muscular dystrophy. Neuromuscul Disord 1991;1:231–4.
[11] Tawil R, van der Maarel S, Padberg GW, van Engelen BG. 171st ENMC international workshop: standards of care and management of facioscapulohumeral muscular dystrophy. Neuromuscul Disord 2010;20:471–5.
[12] Laforet P, Nicolino M, Eymard PB, et al. Juvenile and adult-onset acid maltase deficiency in France: genotype-phenotype correlation. Neurology 2000;55:1122–8.
[13] Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of lung function testing: the authors' replies to readers' comments. Eur Respir J 2010;36:1496–8.
[14] 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. Eur Respir J Suppl 1993;16:5–40.
[15] Heritier F, Rahm F, Pasche P, Fitting JW. Sniff nasal inspiratory pressure. A noninvasive assessment of inspiratory muscle strength. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:1678–83.
[16] Prigent H, Lejaille M, Falaize L, et al. Assessing inspiratory muscle strength by sniff nasal inspiratory pressure. Neurocrit Care 2004;1:475–8.
[17] Hart N, Polkey MI, Sharshar T, et al. Limitations of sniff nasal pressure in patients with severe neuromuscular weakness. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:1685–7.
[18] Stefanutti D, Benoist MR, Scheinmann P, Chaussain M, Fitting JW. Usefulness of sniff nasal pressure in patients with neuromuscular or skeletal disorders. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:1507–11.
[19] Evans JA, Whitelaw WA. The assessment of maximal respiratory mouth pressures in adults. Respir Care 2009;54:1348–59.
[20] Suarez AA, Pessolano FA, Monteiro SG, et al. Peak flow and peak cough flow in the evaluation of expiratory muscle weakness and bulbar impairment in patients with neuromuscular disease. Am J Phys Med Rehabil 2002;81:506–11.
[21] Bott J, Blumenthal S, Buxton M, et al. Guidelines for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient. Thorax 2009;64(Suppl. 1):i1–51.
[22] Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specifications. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
[23] Anonymous. 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;116:521–34.
[24] Anonymous. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 2000;894:i–xii, 1-253.
[25] Trebbia G, Lacombe M, Fermanian C, et al. Cough determinants in patients with neuromuscular disease. Respir Physiol Neurobiol 2005;146:291–300.
[26] Pandya S, King WM, Tawil R. Facioscapulohumeral dystrophy. Phys Ther 2008;88:105–13.
[27] Allen SM, Hunt B, Green M. Fall in vital capacity with posture. Br J Dis Chest 1985;79:267–71.
[28] Fromageot C, Lofaso F, Annane D, et al. Supine fall in lung volumes in the assessment of diaphragmatic weakness in neuromuscular disorders. Arch Phys Med Rehabil 2001;82:123–8.
[29] Shahrizaila N, Kinnear WJ, Wills AJ. Respiratory involvement in inherited primary muscle conditions. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:1108–15.
[30] Bach JR, Saporito LR. Criteria for extubation and tracheostomy tube removal for patients with ventilatory failure. A different approach to weaning. Chest 1996;110:1566–71.
[31] Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. NEJM 1993;328:1230–5.

Finalement dans la mesure où ces patients sont généralement suivis en France dans des centres de référence n'ayant pas toujours une expertise respiratoires, les moyens les plus simples pour détecter les patients DFSH à risque seraient : à partir d'exploration simple la toux (avec un simple appareil de débit de pointe) ; et à partir d'une mesure de SaO_2 nocturne. Les premiers traitements respiratoires à proposer sont généralement ceux du syndrome d'apnées du sommeil et ceux permettant une amélioration de la toux.

7. 2 – Problématique de l'effet des traitements sur la fonction respiratoire

Comme nous l'avons souligné des traitements en émergence sont susceptibles d'améliorer la fonction respiratoire des patients, ou de freiner l'évolution considérée encore comme inéluctable dans certaines pathologies. On peut penser que certains de ces patients seront déjà sous ventilation mécanique lorsque les nouveaux traitements seront proposés. Il nous parait donc important de connaitre l'évolution d'une maladie selon que le patient n'est pas ou est sous ventilation mécanique. Comme dans un avenir proche nous espérons que la myopathie de Duchenne de Boulogne pourra bientôt bénéficier de traitements comme les tricyclo-DNA (Goyenvalle 2015) il nous a semblé important de reprendre les données des patients porteurs de cette pathologie et d'apprécier l'évolution de la fonction respiratoire dans les périodes ou les patients étaient non-ventilés puis ventilés. Cette question n'est pas anodine considérant qu'il a été démontré très récemment que 2 séances par jour d'hyperinflation pulmonaire pouvait stabiliser la CV pendant un an et freiner sa diminution l'année suivante (Stehling, Bouikidis et al. 2015). C'est également le cas pour la sclérose latérale amyotrophique, où il a été observé que des séances d'hyperinflation pulmonaire permettaient d'améliorer la fonction respiratoire (Sancho, Servera et al. 2004).

Pour ces raisons nous avons repris les dossiers de de 71 patients DDB suivis pendant en moyenne 5 ans et démontré que la pente de la chute de la CV en fonction du temps

s'infléchissait après mise sous VNI. Ainsi à partir d'une analyse des mesures classiques de la fonction respiratoire, nous avons pu remarquer que malgré la continuité de la progression du déclin sur les volumes et pressions des muscles respiratoires, l'installation d'une assistance ventilatoire à domicile permettait de ralentir ce déclin. Ceci soulève à nouveau la question du meilleur moment pour poser l'indication de la ventilation mécanique à domicile dans la myopathie de Duchenne de Boulogne. Faudrait 'il ventiler les patients dès que le d'avant qu'une hypercapnie?

Elsevier Editorial System(tm) for Molecular Genetics and Metabolism

Manuscript Draft

Manuscript Number:

Title: Impact of Mechanical Ventilation on Lung Volumes and Maximal Respiratory Pressures in Duchenne Muscular Dystrophy

Article Type: Research Paper

Keywords: Duchenne muscular dystrophy. Neuromuscular disease. Noninvasive mechanical ventilation. Follow-up

Corresponding Author: Prof. Frédéric Lofaso, MD, PhD

Corresponding Author's Institution: Hospital R. Poincaré

First Author: Dante Brasil Santos, PT, MSc

Order of Authors: Dante Brasil Santos, PT, MSc; Isabelle Vaugier, BSc; Ghillas boussaid; David Orlikowski, MD, PhD; Helene Prigent, MD, PhD; Frédéric Lofaso, MD, PhD

Abstract: Background: Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a sex-linked genetic disorder in which progressive impairment of skeletal muscle function eventually leads to severe respiratory failure requiring continuous home mechanical ventilation (HMV). A current focus of debate is whether HMV may slow the decline in respiratory function or, on the contrary, worsen respiratory function when started early. Our objective here was to describe the effects of HMV on vital capacity (VC) and maximal respiratory pressures in DMD. Methods: We analyzed retrospective data from 71 patients with DMD, including VC, maximal static respiratory pressures, and sniff nasal inspiratory pressure (SNIP) before and after HMV initiation. The declines in these variables from the highest value to the most recent value were computed.
Results: Although respiratory function continued to deteriorate over time, HMV introduction was followed by significant slowing in the annual rates of decline in VC (from 4.31 to 1.36 as the % of predicted), maximal inspiratory pressure (from 3.39 to 1.35 cmH2O), and maximal expiratory pressure (from 2.00 to 1.00 cmH2O). HMV had no effect on SNIP.
Conclusions: Introducing HMV in patients with DMD was followed by slowing of the declines in VC and in maximal static inspiratory and expiratory pressures.

Cover Letter

Dear Editor,

You will find enclosed our manuscript entitled **"Impact of Mechanical Ventilation on Lung Volumes and Maximal Respiratory Pressures in Duchenne Muscular Dystrophy** " that we are submitting to your attention for a possible publication in *Molecular Genetics and Metabolism.*

A current focus of debate in the management of neuromuscular respiratory failure is whether Home Mechanical Ventilation (HMV) may slow the decline in respiratory function or, on the contrary, worsen respiratory function when started early in the evolution of the respiratory disease. Twenty years ago in a randomized controlled study from our institution (Lancet 1994; 343: 1600-4), asymptomatic DMD patients with vital capacity between 20% and 50% were randomized to NIV or to a control group in order to determine whether NIV halted the decline in lung function. The results showed no effects on lung function, moreover mortality was higher in the NIV group. This trial has been criticized on the grounds that cardiological function was significantly worse in the NIV group and that NIV adherence was not objectively measured. In this study HMV was introduced when hypoventilation occurred and was followed by a decrease in the decline in lung volumes and maximal static respiratory pressures. This might indicate an ability of mechanical respiratory support to protect respiratory muscles from further injury.

We hope you will find our work of interest and look forward to hearing from you in this connection.

Sincerely,

Frédéric Lofaso

Manuscript
Click here to view linked References

Impact of Mechanical Ventilation on Lung Volumes and Maximal Respiratory Pressures in Duchenne Muscular Dystrophy

Running title: MV Effects on Lung Volumes and Pressures in DMD

Dante Brasil Santos[a,b], Isabelle Vaugier[c], Ghillas Boussaid[a], David Orlikowski[c,d], Hélène Prigent[a,e], Frédéric Lofaso[a,e]

[a]INSERM U 1179 - Université de Versailles Saint Quentin en Yvelines, Versailles, France

[b]Centro de Fisioterapia e Reabilitação – Hospital Universitário de Brasília, Universidade de Brasília, Brasilia, Brazil

[c]CIC 1429 – INSERM - APHP, Hôpital Raymond Poincaré, Garches, France

[d]Service de Réanimation, APHP - Hôpital Raymond Poincaré, Garches, France

[e]Physiologie - Explorations Fonctionnelles, APHP, Hôpital Raymond Poincaré, Garches, France

Corresponding Author

Prof. Frédéric Lofaso

Service Physiologie - Explorations Fonctionnelles, CHU R. Poincaré, 104 Bvd Raymond Poincaré, 92380, Garches, France

E-mail: f.lofaso@aphp.fr

Tel: (33-1) 47 10 79 41

Fax: (33-1) 47 10 79 43

Abbreviations list

DMD, Duchenne muscular dystrophy

HMV, home mechanical ventilation

MEP, maximal expiratory pressure

MIP, maximal inspiratory pressure

SNIP, sniff nasal inspiratory pressure

VC, vital capacity

ABSTRACT

Background: Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a sex-linked genetic disorder in which progressive impairment of skeletal muscle function eventually leads to severe respiratory failure requiring continuous home mechanical ventilation (HMV). A current focus of debate is whether HMV may slow the decline in respiratory function or, on the contrary, worsen respiratory function when started early. Our objective here was to describe the effects of HMV on vital capacity (VC) and maximal respiratory pressures in DMD.

Methods: We analyzed retrospective data from 71 patients with DMD, including VC, maximal static respiratory pressures, and sniff nasal inspiratory pressure (SNIP) before and after HMV initiation. The declines in these variables from the highest value to the most recent value were computed.

Results: Although respiratory function continued to deteriorate overtime, HMV introduction was followed by significant slowing in the annual rates of decline in VC (from 4.31 to 1.36 as the % of predicted), maximal inspiratory pressure (from 3.39 to 1.35 cmH_2O), and maximal expiratory pressure (from 2.00 to 1.00 cmH_2O). HMV had no effect on SNIP.

Conclusions: Introducing HMV in patients with DMD was followed by slowing of the declines in VC and in maximal static inspiratory and expiratory pressures.

Key words: Duchenne muscular dystrophy. Neuromuscular disease. Noninvasive mechanical ventilation. Follow-up.

1. INTRODUCTION

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a sex-linked genetic disorder in which abnormalities in the sarcolemma-spanning protein complex dystrophin cause progressive deterioration of skeletal muscle strength and structure[1].Among the resulting impairments, gradual weakening of the respiratory muscles[2]eventually leads to chronic respiratory failure requiring home mechanical ventilation (HMV). Typically, HMV is first introduced only at night, as soon as the patient starts to exhibit signs of hypoventilation during sleep(Griggs, Moxley et al.).Over time, hypoventilation occurs also during wakefulness, requiring daytime HMV, intermittently at first then continuously[4].Among causes of death in patients on continuous HMV, respiratory failure is the most common, followed by cardiomyopathy[5].Survival has improved significantly since the introduction of HMV once hypercapnia occurs[6, 7].Changes over time in lung function parameters and maximal static respiratory pressures in patients with DMD have been investigated[2, 8], as well as the impact on these variables of cardiac interventions and HMV[7, 9].Intermittent positive-pressure breathing therapy improved lung volumes in short-term[10] and long-term[11, 12]studies of patients with DMD. However, the effect of HMV on respiratory function is unclear. In a highly heterogeneous population of patients with neuromuscular disease, a study published nearly two decades ago showed no significant benefits from nocturnal intermittent positive-pressure ventilation[13].Importantly, a 1994 study of patients with DMD raised concerns about the safety of nocturnal NIV started early, with the goal of slowing the decline in respiratory function[14].

In this study of patients with DMD, our objective was to describe the impact of HMV on lung volumes and on airway pressures (maximal inspiratory pressure [MIP], maximal

expiratory pressure[MEP], and sniff nasal inspiratory pressure [SNIP]). We retrospectively analyzed data obtained before and after HMV initiation.

2. MATERIALS AND METHODS

This study was approved by the French Data Protection Authority (*Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés*, CNIL), in accordance with French legislation. Informed consent was not required, according to French law on retrospective evaluations of anonymized data.

2.1.Patients

We included consecutive patients with DMD who received follow-up at the home-ventilation unit of the Raymond Poincaré University Hospital, Garches, France, between September 1992 and June 2014 and who were older than 16 years of age and addressed for a long-term follow-up of respiratory function during both pre-HMV period and a post-HMV period in order to detect and treat respiratory failure. DMD was diagnosed based on clinical findings, massive creatine phosphokinase elevation, absence of dystrophin staining by immunocytochemistry of muscle biopsy specimens, and identification of dystrophin gene mutations[15].We did not include patients with intermediate forms of DMD, Becker muscular dystrophy, or tracheostomy.

According to our regional guidelines, all patients received prophylactic cardiac treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors and none received corticosteroids. None of the patients were smokers.

2.2.Data collection

The data were collected retrospectively from the medical records. We recorded lung function test results, MIP, MEP, and SNIP values measured before HMV initiation and during follow-up.

The standard follow-up of patients with HMV in our department includes routine lung function and respiratory-muscle tests at each visit. The frequency of the visits is at the discretion of the physician in charge of the patient. Lung function testing is performed according to ATS/ERS recommendations [16], using a Vmax 229 Sensormedics System (Yorba Linda, CA, USA) with the patient in the upright position[17]. Vital capacity (VC) is measured also in the supine position. VC is expressed as the percentage of the predicted value (%pred.). MIP and SNIP [18, 19]are measured from the residual capacity in the upright position and MEP at total lung capacity. For each parameter, the best value is recorded [20, 21].Airway pressures used to assess respiratory muscle function are reported in cmH_2O. Nocturnal HMV is initiated based on published criteria [22].

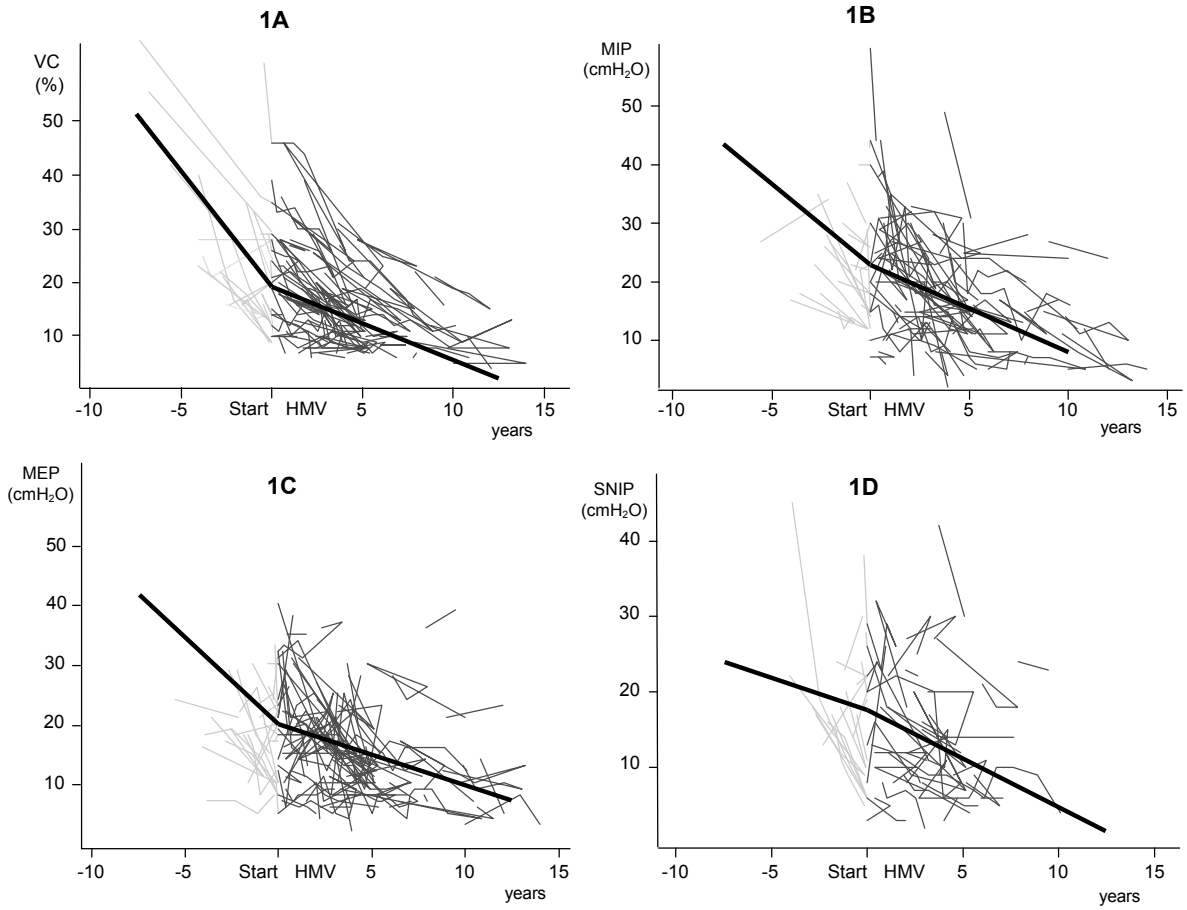
2.3. **Statistics**

A segmented linear-mixed effects regression model was used to analyze changes over time in VC (%pred.) and in MIP, MEP, and SNIP (cmH_2O). The time variable was the time from HMV initiation. A random intercept and a random slope were used for each patient. Pre-HMV and post-HMV values were estimated with their 95% confidence intervals (95%CIs), and the paired *t*-test was chosen to compare pre-HMV and post HMV slopes. The level of significance was set at 5%.

3. RESULTS

We obtained data from 71 patients with DMD, including 33 (46%) already on HMV at the first visit. Lung function tests with VC values were available for all 71 patients, MIP and MEP values for 68 patients, and SNIP for 41 patients (Figure 1).More than two values of the study variables were available for 49 (69%) patients.

Legend to Figure 1: Individual and mean values of VC (1A), MIP (1B), MEP (1C) and SNIP (1D) over time, before and after HMV initiation.



In the overall population (n=71), the age range at the first home ventilation unit visit was 16-39 years. Table 1 reports the main patient characteristics at the time of the first tests.

Table 1 : Main features of the patients with DMD at the time of the first tests (mean±SD)

	Overall population	n	No HMV	n	HMV	n
Age, years	20.7±3.4	71	20.0±2.8	38	21.6±3.8	33
VC (%pred.)	20.8±12.7	71	27.0±13.0	38	14.1±8.3	33
MIP (cmH_2O)	22.0±11.4	68	26.5±11.0	32	17.9±10.3	36
MEP (cmH_2O)	19.5±9.9	68	23.3±8.8	32	16.1±9.7	36
SNIP (cmH_2O)	16.7±9.9	41	19.6±7.2	17	14.7±11.2	24

HMV, home mechanical ventilation; VC, vital capacity; MIP, maximal inspiratory pressure; MEP, maximal expiratory pressure; SNIP, sniff inspiratory pressure

Table 2 reports the results of the mixed model analysis comparing the changes in variables over time before and after HMV initiation. VC, MIP, MEP, and SNIP declined over time. However, the annual decreases in VC, MIP, and MEP were significantly smaller after HMV initiation.

Table 2 : Annual declines in VC, MIP, MEP and SNIP before and after initiation of HMV with the 95%CIs in brackets

	Before HMV initiation	After HMV initiation	*P* value
VC (% predicted)	4.28	1.36	< 0.0001
	[2.76 ; 5.92]	[0.98; 1.74]	
MIP (cmH_2O)	2.77	1.48	< 0.0001
	[1.47 ; 4.39]	[1.05 ; 1.95]	
MEP (cmH_2O)	2.00	1.00	< 0.0001
	[0.76 ; 3.59]	[0.58 ; 1.42]	
SNIP (cmH_2O)	0.84	1.28	ns
	[-2.02 ; 3.53]	[0.76 ; 1.92]	

HMV, home mechanical ventilation; VC, vital capacity; MIP, maximal inspiratory pressure; MEP, maximal expiratory pressure; SNIP, sniff inspiratory pressure; ns, nonsignificant

4. DISCUSSION

Lung function tests may reflect the severity of respiratory-muscle weakness in patients with DMD [23]. HMV is usually started when evidence of nocturnal hypoventilation develops, even in the absence of symptoms (Griggs, Moxley et al.). The beneficial effects of HMV in patients with DMD are well documented [3, 6, 9, 24]. However, whether HMV initiation at an early stage of respiratory-muscle weakness improves or worsens patient outcomes is debated [14].

Signs of respiratory-muscle dysfunction usually develop at about 14 years of age in patients with DMD [2, 25].They consist of decreases in maximal static respiratory pressures [26] and in lung volumes [4]. Data about the effects of positive-pressure support on lung function in patients with DMD come from a1994 study in only 10 patients [27], a pediatric study [10], and studies using intermittent positive-pressure breathing rather than HMV[10, 12].Positive-pressure insufflation was usually beneficial; the only exception was a study in an extremely heterogeneous population of patients with various neuromuscular diseases[13].

Our results support previous evidence of benefits from HMV. Importantly, the decline in lung function was slower after HMV initiation. Even if we cannot establish a causal effect between the introduction of HMV and a reduced decline in pulmonary function, our results points to a direction of an earlier introduction of it in the course of NMD. Both lung volumes and maximum airway pressures decreased more slowly after HMV initiation. The pace of SNIP decline, in contrast, was unchanged. However, SNIP may lack reliability for evaluating inspiratory muscle strength in patients with DMD[20],as failure of the nostrils to collapse at pressures below 15cmH_2O may result in spuriously low SNIP values[28].Most of our patients had values below 15 cmH_2O (Figure 1D). One hypothesis to explain the lung-volume improvements is that HMV might contribute to preserve lung and chest-wall

compliance, thereby slowing the lung-volume decreases associated with progressive respiratory-muscle weakness. Support for this hypothesis comes from previous evidence that similar lung-volume improvements occur with intermittent positive-pressure breathing [10, 12]. The application of positive pressure might slow the development of the restrictive respiratory pattern due in DMD to rib-cage deformities and respiratory-muscle weakness.

Regarding respiratory muscle function, a study in a mouse model of DMD suggests that forced lengthening of the diaphragm fibers induced by the elastic recoil of the thorax as the diaphragm contracts may lead to eccentric contraction injury [29]. Eccentric contraction per se may injure the contractile and cytoskeletal components of the muscle fibers [30].The absence of functional dystrophin in patients with DMD may lower the mechanical-stress threshold above which eccentric contraction induces injury[31].We can speculate that the slowing of the declines in MIP and MEP after HMV initiation might indicate an ability of mechanical support to protect the respiratory muscles from further injury.

The retrospective design is a limitation of our study. In addition, the intensity of follow-up varied considerably across patients. Thus, some patients came to the clinic every 2 months and others only once a year. This heterogeneity prompted us to use a mixed model for the statistical analysis. The absence of data on patients who had “early” HMV is also a major limitation.

5. CONCLUSION

In our study, the introduction of HMV was followed by slowing of the declines in lung volumes and maximal static respiratory pressures in patients with DMD. Studies are needed to assess whether these associations between HMV and improvements in lung volumes and are affected by the stage of respiratory dysfunction at the time of HMV initiation.

ACKNOWLEDGMENTS

Conflict of interest statement: The authors declare no potential conflicts of interest related to the manuscript.

Guarantor statement: F. Lofaso is responsible for the integrity of the study and is the guarantor of the content of the manuscript, including the data and analysis.

Author contributions: All authors contributed to data collection, analysis, and interpretation; and to manuscript preparation. All authors read and approved the final manuscript.

Funding: Dante Brasil Santos received a grant from by the Brazilian National Council of Scientific and Technological Development.

Role of the sponsors: The study was conducted independently of the Brazilian National Council of Scientific and Technological Development., which was the sole sponsor.

References

[1] K.M. Bushby, Genetic and clinical correlations of Xp21 muscular dystrophy J Inherit Metab Dis 15 (1992) 551-564.
[2] S.R. Inkley, F.C. Oldenburg, P.J. Vignos, Jr., Pulmonary function in Duchenne muscular dystrophy related to stage of disease Am J Med 56 (1974) 297-306.
(Griggs, Moxley et al.) L.S. Aboussouan, Sleep-disordered Breathing in Neuromuscular Disease Am J Respir Crit Care Med 191 (2015) 979-989.
[4] J.R. Bach, D. Martinez, Duchenne muscular dystrophy: continuous noninvasive ventilatory support prolongs survival Respir Care 56 (2011) 744-750.
[5] R. Roberto, A. Fritz, Y. Hagar, B. Boice, A. Skalsky, H. Hwang, L. Beckett, C. McDonald, M. Gupta, The natural history of cardiac and pulmonary function decline in patients with duchenne muscular dystrophy Spine (Phila Pa 1976) 36 (2011) E1009-1017.
[6] M. Eagle, S.V. Baudouin, C. Chandler, D.R. Giddings, R. Bullock, K. Bushby, Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation Neuromuscul Disord 12 (2002) 926-929.
[7] Y. Ishikawa, T. Miura, Y. Ishikawa, T. Aoyagi, H. Ogata, S. Hamada, R. Minami, Duchenne muscular dystrophy: survival by cardio-respiratory interventions Neuromuscul Disord 21 (2011) 47-51.
[8] M.F. Phillips, R.C. Quinlivan, R.H. Edwards, P.M. Calverley, Changes in spirometry over time as a prognostic marker in patients with Duchenne muscular dystrophy Am J Respir Crit Care Med 164 (2001) 2191-2194.
[9] J. Jeppesen, A. Green, B.F. Steffensen, J. Rahbek, The Duchenne muscular dystrophy population in Denmark, 1977-2001: prevalence, incidence and survival in relation to the introduction of ventilator use Neuromuscul Disord 13 (2003) 804-812.
[10] F. Stehling, A. Bouikidis, U. Schara, U. Mellies, Mechanical insufflation/exsufflation improves vital capacity in neuromuscular disorders Chron Respir Dis 12 (2015) 31-35.
[11] J.D. Finder, D. Birnkrant, J. Carl, H.J. Farber, D. Gozal, S.T. Iannaccone, T. Kovesi, R.M. Kravitz, H. Panitch, C. Schramm, M. Schroth, G. Sharma, L. Sievers, J.M. Silvestri, L. Sterni, S. American Thoracic, Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement Am J Respir Crit Care Med 170 (2004) 456-465.
[12] D.A. McKim, S.L. Katz, N. Barrowman, A. Ni, C. LeBlanc, Lung volume recruitment slows pulmonary function decline in Duchenne muscular dystrophy Arch Phys Med Rehabil 93 (2012) 1117-1122.
[13] F. Barbe, M.A. Quera-Salva, J. de Lattre, P. Gajdos, A.G. Agusti, Long-term effects of nasal intermittent positive-pressure ventilation on pulmonary function and sleep architecture in patients with neuromuscular diseases Chest 110 (1996) 1179-1183.
[14] J.C. Raphael, S. Chevret, C. Chastang, F. Bouvet, Randomised trial of preventive nasal ventilation in Duchenne muscular dystrophy. French Multicentre Cooperative Group on Home Mechanical Ventilation Assistance in Duchenne de Boulogne Muscular Dystrophy Lancet 343 (1994) 1600-1604.
[15] S. Abbs, S. Tuffery-Giraud, E. Bakker, A. Ferlini, T. Sejersen, C.R. Mueller, Best practice guidelines on molecular diagnostics in Duchenne/Becker muscular dystrophies Neuromuscul Disord 20 (2010) 422-427.
[16] M.R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, A. Coates, P. Enright, C. van der Grinten, P. Gustafsson, R. Jensen, N. Macintyre, R.T. McKay, O.F. Pedersen, R. Pellegrino, G. Viegi, J. Wanger, Standardisation of lung function testing: the authors' replies to readers' comments Eur Respir J 36 (2010) 1496-1498.
[17] P.H. Quanjer, G.J. Tammeling, J.E. Cotes, O.F. Pedersen, R. Peslin, J.C. Yernault, 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 Eur Respir J Suppl 16 (1993) 5-40.
[18] F. Heritier, F. Rahm, P. Pasche, J.W. Fitting, Sniff nasal inspiratory pressure. A noninvasive assessment of inspiratory muscle strength Am J Respir Crit Care Med 150 (1994) 1678-1683.

[19] H. Prigent, M. Lejaille, L. Falaize, A. Louis, M. Ruquet, B. Fauroux, J.C. Raphael, F. Lofaso, Assessing inspiratory muscle strength by sniff nasal inspiratory pressure Neurocrit Care 1 (2004) 475-478.
[20] N. Hart, M.I. Polkey, T. Sharshar, L. Falaize, B. Fauroux, J.C. Raphael, F. Lofaso, Limitations of sniff nasal pressure in patients with severe neuromuscular weakness J Neurol Neurosurg Psychiatry 74 (2003) 1685-1687.
[21] D. Stefanutti, M.R. Benoist, P. Scheinmann, M. Chaussain, J.W. Fitting, Usefulness of sniff nasal pressure in patients with neuromuscular or skeletal disorders Am J Respir Crit Care Med 162 (2000) 1507-1511.
[22] 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 116 (1999) 521-534.
[23] M. Toussaint, M. Chatwin, P. Soudon, Mechanical ventilation in Duchenne patients with chronic respiratory insufficiency: clinical implications of 20 years published experience Chron Respir Dis 4 (2007) 167-177.
[24] A.K. Simonds, F. Muntoni, S. Heather, S. Fielding, Impact of nasal ventilation on survival in hypercapnic Duchenne muscular dystrophy Thorax 53 (1998) 949-952.
[25] Y.H. Won, W.A. Choi, D.H. Kim, S.W. Kang, Postural Vital Capacity Difference with Aging in Duchenne Muscular Dystrophy Muscle Nerve (2015).
[26] A. Hahn, J.R. Bach, A. Delaubier, A. Renardel-Irani, C. Guillou, Y. Rideau, Clinical implications of maximal respiratory pressure determinations for individuals with Duchenne muscular dystrophy Arch Phys Med Rehabil 78 (1997) 1-6.
[27] A. Vianello, M. Bevilacqua, V. Salvador, C. Cardaioli, E. Vincenti, Long-term nasal intermittent positive pressure ventilation in advanced Duchenne's muscular dystrophy Chest 105 (1994) 445-448.
[28] G.P. Bridger, D.F. Proctor, Maximum nasal inspiratory flow and nasal resistance Ann Otol Rhinol Laryngol 79 (1970) 481-488.
[29] B. Boland, B. Himpens, J.F. Denef, J.M. Gillis, Site-dependent pathological differences in smooth muscles and skeletal muscles of the adult mdx mouse Muscle Nerve 18 (1995) 649-657.
[30] D.D. Kilmer, S.G. Aitkens, N.C. Wright, M.A. McCrory, Response to high-intensity eccentric muscle contractions in persons with myopathic disease Muscle Nerve 24 (2001) 1181-1187.
[31] B.J. Petrof, J.B. Shrager, H.H. Stedman, A.M. Kelly, H.L. Sweeney, Dystrophin protects the sarcolemma from stresses developed during muscle contraction Proc Natl Acad Sci U S A 90 (1993) 3710-3714.

Finalement ce travail souligne la difficulté d'évaluer un traitement curateur lorsque la myopathie est avancée et nécessite une ventilation mécanique, qui peut avoir également une certaine efficacité sur la fonction respiratoire du patient. Cette ventilation mécanique doit être prise en compte et son efficacité sur la fonction respiratoire devrait systématiquement être évaluée pour chaque pathologie.

7.3 Les changements de paradigme et/ou adaptation des évaluations sur la fonction respiratoire

Comme précédemment mentionné, nous nous attendons à une amélioration de la fonction respiratoire avec les innovations thérapeutiques capables de redonner une fonctionnalité musculaire. Le syndrome restrictif secondaire à la maladie neuromusculaire peut être directement lié au déficit musculaire, mais aussi, et nous l'avons très peu décrit, aux anomalies de développement de la cage thoracique et du rachis. Ces anomalies sont généralement corrigées (exemple : chirurgie de la scoliose) mais ces corrections sont toujours incomplètes. De même le développement pulmonaire de l'enfant myopathe n'est pas optimal en cas de restriction musculaire respiratoire. En restituant une fonction musculaire normale par une nouvelle thérapeutique il parait difficile d'améliorer la part de l'insuffisance respiratoire liée aux anomalies de développement de la cage thoracique voire du poumon si la dysfonction respiratoire est survenue avant la fin de la croissance du nombre d'alvéoles estimée à l'âge de 6 ans environ. Pour essayer de prédire les bénéfices possibles d'une restitution musculaire sur la fonction respiratoire, nous pensons qu'en assistant les muscles respiratoires par les outils habituellement utilisés pour aider la toux, aussi bien dans sa phase inspiratoire que dans sa phase expiratoire, on peut apprécier l'effet futur de ce traitement sur la CV. Ainsi dans cette étude nous avons mesuré la CV et ses différents constituants avec assistance inspiratoire et/ou expiratoire sur 47 patients neuromusculaires représentatifs de différentes pathologies.

Chronic Respiratory Disease

Assisted Vital Capacity to Assess Recruitment Level in Neuromuscular Diseases

Journal:	*Chronic Respiratory Disease*
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Original Paper
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Santos, Dante; Hospital Universitário de Brasília, Universidade de Brasília, Centro de Fisioterapia e Reabilitação; Université de Versailles Saint Quentin en Yvelines, INSERM U 1179 Bore, Aurelien; AP-HP, Hôpital Raymond Poincaré, Service de Réanimation médicale et unité de ventilation à domicile Del Amo Castrillo, Lorena; AP-HP, Hôpital Raymond Poincaré, Service de Réanimation médicale et unité de ventilation à domicile Lacombe, Matthieu; AP-HP, Hôpital Raymond Poincaré, Service de Réanimation médicale et unité de ventilation à domicile Falaize, Line; APHP, Hôpital Raymond Poincaré, CIC 1429 – INSERM Orlikowski, David; AP-HP, Hôpital Raymond Poincaré, Service de Réanimation médicale et unité de ventilation à domicile; APHP, Hôpital Raymond Poincaré, CIC 1429 – INSERM Lofaso, Frédéric; Hôpital Raymond Poncaré, Service De Physiologie-Explorations Fonctionnelles; Université de Versailles Saint Quentin en Yvelines, INSERM U 1179 Prigent, Helene; AP-HP, Hôpital Raymond Poincaré, Service de Physiologie-Explorations Fonctionnelles
Keywords:	Neuromuscular disorders, Lung volume measurements, Mechanical insufflation-exsufflation, Noninvasive respiratory aids, vital capacity, Volume recruitment
Abstract:	Objectives: Neuromuscular diseases (NMDs) cause respiratory muscle weakness and chest wall abnormalities that impair respiratory function. We evaluated the effects of positive inspiratory and negative expiratory pressure on spirometry volumes under passive and active conditions during slow vital capacity (VC) maneuvers in NMDs patients. Methods: 47 patients with NMD patient performed slow VC maneuvers with and without assistance from a mechanical in-exsufflation (MI-E) device. Passive assisted measures were obtained during inspiratory assistance only (+40cmH2O; inspiratory-capacity [IC] assistance), with expiratory assistance only (-40cmH2O; expiratory-reserve-volume [ERV] assistance) and with both (+ and - 40cmH2O; VC assistance). This sequence was repeated with patients' active participation. Results: IC, ERV, and VC increased with assistance. Both VC and IC improved significantly with both passive and active assistance, regardless of underlying NMD. ERV improved only with active assistance and in some

patients. With active assistance, VC became normal in 10 patients, IC in 18 patients, and ERV in 6 patients.
Discussion: MI-E assistance produced greater increases in IC than in ERV. The result was an increase in VC, regardless of NMD type. Patients' active participation further increased the gains. This type of evaluation may help to predict the likeliness of efficiency of specific myopathies treatments.

SCHOLARONE™
Manuscripts

For Peer Review

Word count, text: 2487

Word count, abstract: 199

Assisted Vital Capacity to Assess Recruitment Level in Neuromuscular Diseases

Dante B Santos PT, MSc;[a,b] Aurélien Boré, PT;[c] Lorena Del Amo Castrillo, PT;[c] Matthieu Lacombe, PT;[c] Line Falaize;[d] David Orlikowski MD, PhD;[c,d] Frédéric Lofaso, MD, PhD;[a,e] Hélène Prigent MD, PhD[a,e]

a. INSERM U 1179 - Université de Versailles Saint Quentin en Yvelines, Versailles, France

b. Centro de Fisioterapia e Reabilitação – Hospital Universitário de Brasília, Universidade de Brasília, Brasilia, Brazil

c. Service de Réanimation Médicale, APHP - Hôpital Raymond Poincaré, Garches, France

d. CIC 1429 – INSERM - APHP, Hôpital Raymond Poincaré, Garches, France

e. Physiologie - Explorations Fonctionnelles, APHP, Hôpital Raymond Poincaré, Garches, France

Postal Address

Mr Dante Brasil Santos
Service Physiologie - Explorations Fonctionnelles, CHU R. Poincaré,
104 Bvd Raymond Poincaré, 92380, Garches, France

Mr Aurélien Boré
Service Réanimation Médicale, CHU R. Poincaré,
104 Bvd Raymond Poincaré, 92380, Garches, France

Ms Lorena Del Amo Castrillo
Service Réanimation Médicale, CHU R. Poincaré,
104 Bvd Raymond Poincaré, 92380, Garches, France

Mr Matthieu Lacombe
Service Réanimation Médicale, CHU R. Poincaré,
104 Bvd Raymond Poincaré, 92380, Garches, France

For Peer Review

Word count, text: 2487

Word count, abstract: 199

Ms Line Falaize
CIC 1429 – INSERM - APHP, CHU R. Poincaré,
104 Bvd Raymond Poincaré, 92380, Garches, France

Pr David Orlikowski
CIC 1429 – INSERM - APHP, CHU R. Poincaré,
104 Bvd Raymond Poincaré, 92380, Garches, France

Pr Frédéric Lofaso
Service Physiologie - Explorations Fonctionnelles, CHU R. Poincaré,
104 Bvd Raymond Poincaré, 92380, Garches, France

Dr Hélène Prigent
Service Physiologie - Explorations Fonctionnelles, CHU R. Poincaré,
104 Bvd Raymond Poincaré, 92380, Garches, France

Corresponding Author

Dr Hélène Prigent
Service Physiologie - Explorations Fonctionnelles, CHU R. Poincaré,
104 Bvd Raymond Poincaré, 92380, Garches, France
Phone number : 33-1-7107940
Fax number : 33-1-47107943
E-mail: helene.prigent@aphp.fr

For Peer Review

Word count, text: 2487

Word count, abstract: 199

Abstract

Objectives: Neuromuscular diseases (NMDs) cause respiratory muscle weakness and chest wall abnormalities that impair respiratory function. We evaluated the effects of positive inspiratory and negative expiratory pressure on spirometry volumes under passive and active conditions during slow vital capacity (VC) maneuvers in NMDs patients.

Methods: 47 patients with NMD patient performed slow VC maneuvers with and without assistance from a mechanical in-exsufflation (MI-E) device. Passive assisted measures were obtained during inspiratory assistance only (+40cmH_2O; inspiratory-capacity [IC] assistance), with expiratory assistance only (-40cmH_2O; expiratory-reserve-volume [ERV] assistance) and with both (+ and - 40cmH_2O; VC assistance). This sequence was repeated with patients' active participation.

Results: IC, ERV, and VC increased with assistance. Both VC and IC improved significantly with both passive and active assistance, regardless of underlying NMD. ERV improved only with active assistance and in some patients. With active assistance, VC became normal in 10 patients, IC in 18 patients, and ERV in 6 patients.

Discussion: MI-E assistance produced greater increases in IC than in ERV. The result was an increase in VC, regardless of NMD type. Patients' active participation further increased the gains. This type of evaluation may help to predict the likeliness of efficiency of specific myopathies treatments.

Keywords: Neuromuscular disorders. Lung volume measurements. Mechanical insufflation-exsufflation. Noninvasive respiratory aids, Vital capacity, Volume recruitment.

For Peer Review

Word count, text: 2487

Word count, abstract: 199

INTRODUCTION

Recently, research into therapeutic approaches for neuromuscular diseases (NMDs) has made large strides. These approaches use DNA, RNA, recombinant proteins, or cells as therapeutic tools or targets for treating NMDs [1, 2], and many have reached the clinical phase.

Overtime, increased morbidity and mortality in NMDs is mainly due to impaired respiratory function[3]. It is usually characterized by a restrictive ventilatory pattern caused initially by factors such as respiratory muscle weakness [4] and subsequently also by alterations in the mechanical properties of the respiratory system [4, 5]. Respiratory muscle weakness leads to a chronic decrease in chest-wall motion that reflects connective-tissue stiffening and is exacerbated by structural chest-wall abnormalities [5, 6]. Moreover, atelectasis *and* chronic decrease in tidal volume (VT) may decrease lung compliance [7, 8]. These mechanical alterations increase the load on weakened respiratory muscles, thereby creating a vicious circle of respiratory dysfunction [5]. Permanent chest-wall and lung-tissue changes decrease the ability of respiratory-muscle strength improvements to restore a normal vital capacity (VC).

New molecular therapies liable to improve respiratory-muscle strength are reaching the clinical trial phase; therefore, whether treated patients are liable to expand their lungs and normalize their lung function is an important issue. Biomechanical and physical considerations suggest that the forces required to overcome the flow-resistive, inertial, and elastic properties of the respiratory system can be produced by the respiratory muscles (e.g., during conventional spirometry maneuvers), by passive in-exsufflation [9], or by a combination of both (e.g., during conventional spirometry maneuvers assisted by in-exsufflation) [10, 11]. Lung volume abnormalities may result from alterations in the elastic

For Peer Review

Word count, text: 2487

Word count, abstract: 199

structures of the respiratory system, such as chest-wall stiffness or injury to the lung parenchyma and alveoli. Consequently, information on the elastic behavior of the respiratory system NMDs would be of interest. This information can be obtained by providing breathing assistance during slow VC maneuvers, with static conditions at end inspiration and end expiration and the delivery of both inspiratory and expiratory pressures as substitutes for the effects of respiratory muscles [12].

Our objective was to evaluate the effects on spirometry volumes of delivering a positive inspiratory pressure and negative expiratory pressure, under both passive and active conditions, in NMDs patients.

METHODS

The study was performed between May 2013 and October 2014 at the home ventilation unit of the medical intensive care unit of the Raymond Poincaré Teaching Hospital (Garches, France), after being approved by the ethics committee (CPP IDF 11 – Saint-Germain-en-Laye, France, Number2013-A00218-37) and registered on ClinicalTrials.gov. (Number 02022072).

Patients

Adults with NMDs and VC values lower than 80% of predicted [13] were solicited during their routine follow-up visits at the unit. Exclusion criteria were tracheostomy, contraindication to hyperinsufflation, and acute bronchial congestion in the previous month. Written informed consent was collected from each patient.

Data collection

For Peer Review

Word count, text: 2487

Word count, abstract: 199

During follow-up, the following parameters were recorded routinely: VC, total lung capacity (TLC), residual volume (VR), expiratory reserve volume (ERV), functional residual capacity (FRC), inspiratory capacity (IC), unassisted peak cough flow (PCF), maximum expiratory pressure (MEP), maximum inspiratory pressure (MIP), and sniff measurements [14, 15]. Preliminary tests were conducted during a single session. Spirometry variables and lung volumes were measured using a Vmax 229 SensorMedics System (Yorba Linda, CA, USA) according to standard guidelines [13]. PCF was measured using a facemask of appropriate size (Laerdal Medical, Limonest, France) instead of a mouthpiece; it was placed around the mouth to allow mouth opening and reduce cheek compliance. Great care was taken to avoid leaks during the maneuvers. MIP and MEP were measured at FRC and TLC, respectively, using a flanged mouthpiece and a nose clip. Flow-volume curves, as well as PCF, MIP, MEP, and sniff were obtained during at least three maneuvers to obtain three values that differed by less than 5%; the best value was recorded.

Measurement Protocol

Flow was measured using a number 2 Fleisch pneumotachograph (Fleisch, Lausanne, Switzerland) and airway pressure using a differential pressure transducer (MP 45±100 cmH_2O; Validyne Engineering Corp., Northridge, CA, USA). Flow and airway pressure were sampled at 1000 Hz and recorded using an analogic-numeric system (MP 150, Biopac System, Goleta, CA, USA) with its software (Acknowledge). Each patient was first asked to breathe normally and quietly for 2 minutes, during which respiratory rate and VT were recorded, then to perform three slow VC maneuvers. If values that differed by more than 5% from the best value further maneuvers were performed [13].

The pneumotachograph was then connected to a mechanical in-exsufflation (MI-E) device (JH Emerson Co., Cambridge, MA, USA).

For Peer Review

Word count, text: 2487

Word count, abstract: 199

While seated comfortably, patients were asked to breathe normally. MI-E assistance was always started at the end of a normal expiration. For the passive assistance maneuvers, the physiotherapist encouraged patients to accept passive insufflation by the MI-E device (passive inspiratory assistance), set at three different pressure levels (+20, +30, and +40 cmH_2O; passive IC assistance), with no exsufflation assistance; increasing pressure levels were used to facilitate patients' acceptance of the target pressure level of +40 cmH_2O. Passive exsufflation was then applied, with a pressure of -40 cmH_2O (passive ERV assistance). Finally, insufflation at 40 cmH_2O followed by exsufflation at -40 cmH_2O was delivered (passive VC assistance). For the active assistance maneuvers, the patients were encouraged to breathe in as deeply as possible then to exhale as completely as possible (i.e., to perform a slow VC maneuver) during the delivery of a positive inspiratory pressure of +40 cmH_2O (active IC assistance), of a negative expiratory pressure of -40 cmH_2O (active ERV assistance) and, finally, of both (active VC assistance). Thus, five different types of maneuver were performed with passive assistance and three with active assistance; each type was repeated three times, at intervals of at least 30 seconds. During passive assistance, we recorded the lowest volumes obtained with +40 cmH_2O, -40 cmH_2O, and both, to optimally characterize the passivity of the patient, following a previously described principle [12]. During active maneuvers, the highest volumes were recorded for analysis, as the objective was to achieve the highest possible VC. All measurements were considered reproducible if they were within 5% of the minimal (passive assistance) or maximal (active assistance) value found.

Statistical analysis

For Peer Review

Word count, text: 2487

Word count, abstract: 199

Data are described as mean±standard deviation, except in the figures, which show median [interquartile range]. Spirometry values are reported as percentage of the predicted normal value. The various NMDs and assistance patterns were compared using ANOVA with a post-hoc Fisher's test. Linear regression analysis was performed to evaluate correlations between two values. *P* values <0.05 were considered significant.

RESULTS

Patients

Among the 54 included patients, 7 were excluded for failure to complete study measurements, because of fatigue (n=5), motion sickness (n=1), or misunderstanding of the protocol (n=1). The remaining 47 patients (30 males) completed the measurements. Mean age was 41±14 years, mean VC was 37±18% of predicted, mean MIP was 35±18 cmH_2O, and mean MEP was 36±27 cmH_2O. Table 1 reports the anthropometric characteristics, spirometry values, and maximal static mouth pressures of the 47 patients.

Insertion Table 1

The patients had 20 different NMDs, but 25 (51%) patients had one of the three following diagnoses: Duchenne muscular dystrophy (DMD), n=9; myotonic dystrophy (MD), n=11; and spinal muscular atrophy (SMA), n=5. One DMD patient (#13) is a female heterozygous for a DMD mutation and is identified in all tables and figures. The remaining 22 patients had 17 diagnoses, regrouped into an "other" category: unlabeled myopathy, n=1; Pompe disease, n=3; mitochondrial myopathy, n=1; alpha sarcoglycanopathy, n=1; desmin myopathy, n=1; facioscapulohumeral muscular dystrophy, n=2; limb girdle muscle dystrophy, n=1; tubular aggregate myopathy, n=1; congenital muscle dystrophy, n=2; selenoprotein deficit myopathy, n=1; myasthenia, n=2; Charcot-Marie-Tooth disease, n=1; Becker's muscular dystrophy, n=1; POEMS syndrome, n=1; amyotrophic lateral sclerosis,

For Peer Review

Word count, text: 2487

Word count, abstract: 199

n=1; spinal cord injury, n=1; and post-polio syndrome, n=1. Table 2 reports baseline spirometry findings in the DMD, MD, SMA, and Other groups, and the comparison of these four groups using ANOVA.

Insertion Table 2

Figure 1-A shows overall VC at baseline, with passive assistance, and with active assistance. Assisted VC values were significantly different across the four NMD categories (P=0.005). VC differed significantly across the baseline, passive assistance, and active assistance conditions (P<0.0001). However, no interaction was observed between the NMD categories and the response to VC assistance (P=0.3714). The post-hoc Fisher test confirmed that assistance improved VC values. This effect was greatest for active assistance. Thus, baseline VC differed significantly from VC with passive or active assistance (P<0.0001 for both), and VC with passive assistance differed significantly from VC with active assistance (P=0.01). Linear regression analysis demonstrated correlations linking baseline VC to VC with passive assistance (R^2=0.49; P<0.0001) and to VC with active assistance (R^2=0.72; P<0.0001) (Figure A-B), as well as a correlation linking VC with passive and active assistance (R^2=0.65; P<0.0001).

Figure 2-A reports IC values at baseline and with passive and active assistance. Assisted IC varied significantly across the four NMD categories (P=0.0004). IC increased significantly from baseline to passive and active assistance (P<0.0001). No interaction was observed between NMD categories and the response to IC assistance (P=0.66). The post-hoc Fisher test confirmed that assistance improved IC values. Active assistance yielded the largest improvement. Thus, baseline IC was significantly lower that IC with passive or active assistance (P<0.0001 for both). IC was significantly better with active than with passive assistance (P=0.02). Linear regression analysis showed a correlation linking baseline IC to IC with passive assistance (R^2=0.57; P<0.0001) and with active assistance (R^2=0.72;

For Peer Review

Word count, text: 2487

Word count, abstract: 199

P<0.0001) (Figure 2-B); as well as a correlation linking IC with passive assistance to IC with active assistance (R^2=0.75; *P*<0.0001).

In contrast, assisted ERV values were not different across the four NMD categories (*P*=0.2883) (Figure 3-A); however ERV values differed significantly across the baseline, passive assistance, and active assistance conditions (*P*=0.0002). No interaction was detected between the NMD categories and the effects of expiratory assistance (*P*=0.3665). While the Fisher post-hoc tests showed no difference between baseline ERV and ERV with passive assistance (*P*=0.07), compared to baseline, active assistance significantly increased ERV (*P*=0.008). By linear regression analysis, baseline ERV correlated with ERV during passive assistance (R^2=0.22; *P*<0.0001) and during active assistance (R^2=0.36; *P*<0.0001) (Figure 3-B); ERV values with passive and with active assistance were also correlated (R^2=0.42; *P*<0.0001).

Table 3 shows the analysis done to assess correlations linking baseline spirometry values to MIP and MEP.

Insertion Table 3

DISCUSSION

Our study demonstrated that VC increased significantly with insufflation and exsufflation delivered with or without active patient participation. With active participation, VC became normal (>80% of predicted) in 10 (21%) patients (Figure 1-B). Compared to the other patients, these 10 patients had less severe NMDs with later onset, during adulthood. VC gains resulted mainly from insufflation, whereas exsufflation provided only a modest increase. Thus, when the independent contributions of insufflation and exsufflation were assessed by measuring IC and ERV, respectively, we found that each alone failed to

For Peer Review

Word count, text: 2487

Word count, abstract: 199

significantly increase VC. Among the 10 patients who achieved normal VC values with combined insufflation and exsufflation, improvement resulted from normalized IC values (>80% of predicted) with insufflation in 7 patients, normalized ERV values (>80% of predicted) with exsufflation in 3 patients, and normalization of both ERV and IC values in one patient. At baseline, both VC and IC correlated with inspiratory muscle strength, as reported previously [16], suggesting that VC gains achieved in our study were chiefly ascribable to inspiratory assistance. This is supported by our finding that active insufflation generated normal IC values in 18 (38%) patients (Figure 3-B). In these patients, treatments capable of restoring inspiratory muscle strength would be expected to normalize respiratory function.

The separate analysis of NDM subgroups (Figure 3-B) showed that 10 of the 11 MD patients and all 3 Pompe disease patients obtained normal IC with active inspiratory assistance, whereas DMD and other NMD patients had more modest increases in IC values that fell short of normal. This suggests, similarly to earlier studies, that inspiratory muscle assistance of +40 cmH_2O failed to normalize IC in some patients [11, 17], who were therefore unable to achieve the plateau of the volume-pressure curve [12, 18]. Patients with NMD symptoms onset in childhood had low baseline IC values, ranging from 10% to 25% of predicted (mean, 29%±12% vs. 62%±11% in patients with adult-onset), with a modest improvement to 40% of predicted during active inspiratory assistance. Abnormalities in lung and chest-wall development are likely to exist in patients with early muscle weakness [19]. Nevertheless, in these patients, improving lung volumes might increase life expectancy [20]. In contrast, patients with later onset respiratory muscle weakness (as in MD or Pompe disease) were able to achieve normal spirometry values with assistance.

Exsufflation significantly improved ERV, although this effect was smaller than that of insufflation on IC. Only 6 (12%) patients achieved normal ERV values. Furthermore, in 9

For Peer Review

Word count, text: 2487

Word count, abstract: 199

(19%) patients, active expiratory assistance failed to increase ERV from the baseline value (Figure 6). In keeping with these data, there was no significant relationship between MEP and ERV. One possible explanation is upper airway collapse during negative pressure delivery as reported previously in patients with amyotrophic lateral sclerosis [11].

Overall, our patients were able to increase their VC by 30% with active insufflation-exsufflation assistance, regardless of NMD severity (Figure 1-B). The efficacy of assistance across the range of disease severity is supported by the absence of interactions between the effects of assistance on VC, IC, or ERV and the underlying NMD.

Study limitations

One limitation of our study is that a single trial of insufflation and exsufflation was performed, which may be insufficient to achieve optimal lung volumes. Moreover, we assessed only the immediate effects of respiratory muscle assistance and not possible long-term effects. Kang and Bach [21] observed improvements in lung volumes in patients trained in achieving maximal lung insufflations three times a day. This may be ascribable to improvements in lung and chest-wall compliance. Thus, Stehling et al. [22] reported an increase in conventional VC with no improvement in maximal pressure in patients who used insufflation/exsufflation for 10 minutes twice daily. They also suggest that respiratory system compliance could improve over time with treatments capable of improving inspiratory muscle strength.

Another limitation is that a positive pressure level of 40 cmH_2O may fail to achieve a normal TLC in patients with negligible inspiratory muscle activity. However, while we limited pressure support level to avoid barotrauma and other adverse effects, its level is consistent with guidelines about cough assistance [23, 24].

For Peer Review

Word count, text: 2487

Word count, abstract: 199

Conclusion

In NMDs patients with respiratory-muscle weakness, MI-E assistance increases the inspiratory component of VC and, to a lesser extent, its expiratory component. This effect is seen in all NMD types but is greatest in patients with late-onset NMD, who usually achieve normal VC values with MI-E assistance. Active participation of the patients increases lung volume gains. Our findings indicate that inspiratory assistance of +40 cmH_2O may restore normal IC values in some patients. In other patients, however, the lung volume restriction may persist, probably due to decreased respiratory system compliance in patients with early-onset disease. The evaluation performed in our study may help to predict the likeliness of respiratory function normalization, should treatments capable of improving muscle strength become available.

For Peer Review

Word count, text: 2487

Word count, abstract: 199

Summary conflict of interest statements

Dante Brasil Santos has no conflicts of interest regarding this article.

Aurélien Boré has no conflicts of interest regarding this article.

Lorena Del Amo Castrillo has no conflicts of interest regarding this article.

Matthieu Lacombe has no conflicts of interest regarding this article.

Line Falaize has no conflicts of interest regarding this article.

David Orlikowski has no conflicts of interest regarding this article.

Frédéric Lofaso has no conflicts of interest regarding this article.

Hélène Prigent has no conflicts of interest regarding this article.

Funding information:

Dante Brasil Santos received a PhD grant from the University of Brazilia and from the Brazilian Ministry of Research

For Peer Review

Word count, text: 2487

Word count, abstract: 199

Figure 1 –Panel A: Vital capacity in all NMD patients during the different types of assistance. **Panel B:** Regression line between Active Full VC Assistance (±40 cmH_2O) and Baseline VC. Full line: regression line; dotted line: identity line.

ANOVA: $p < 0.0001$

* $P<0.0001$

** $P<0.01$

Abbreviations: VC: vital capacity; DMD: Duchenne muscular dystrophy; MD: myotonic dystrophy; SMA: spinal muscular atrophy

Figure 2 - Panel A: Inspiratory Capacity in all NMD patients during the different types of assistance. **Panel B:** Regression line between IC Inspiratory Assistance Active at 40 cmH_2O (% of predicted) and Baseline IC (% of predicted). Full line: regression line; dotted line: identity line.

ANOVA: $p < 0.0001$

* $P<0.0001$

** $P<0.02$

Abbreviations: IC: inspiratory capacity; DMD: Duchenne muscular dystrophy; MD: myotonic dystrophy; SMA: spinal muscular atrophy

Figure 3 - Panel A: Mean expiratory reserve volume in all NMD patients during the different types of assistance for expiration. . **Panel B:** Regression line between Full Assistance ERV Active (% of predicted) and Baseline ERV (% of predicted). Full line: regression line; dotted line: identity line.

ANOVA $p= 0.0002$

* $p=0.008$

Abbreviations: ERV: expiratory reserve volume; DMD: Duchenne muscular dystrophy; MD: myotonic dystrophy; SMA: spinal muscular atrophy

For Peer Review

Word count, text: 2487

Word count, abstract: 199

References

1. Braun S. Gene-based therapies of neuromuscular disorders: an update and the pivotal role of patient organizations in their discovery and implementation. *The journal of gene medicine*. 2013; 15: 397-413.
2. Vulin A, Barthelemy I, Goyenvalle A, et al. Muscle function recovery in golden retriever muscular dystrophy after AAV1-U7 exon skipping. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2012; 20: 2120-33.
3. Phillips MF, Quinlivan RC, Edwards RH and Calverley PM. Changes in spirometry over time as a prognostic marker in patients with Duchenne muscular dystrophy. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001; 164: 2191-4.
4. Allen J. Pulmonary complications of neuromuscular disease: a respiratory mechanics perspective. *Paediatr Respir Rev*. 2010; 11: 18-23.
5. Perrin C, Unterborn JN, Ambrosio CD and Hill NS. Pulmonary complications of chronic neuromuscular diseases and their management. *Muscle & nerve*. 2004; 29: 5-27.
6. Misuri G, Lanini B, Gigliotti F, et al. Mechanism of CO(2) retention in patients with neuromuscular disease. *Chest*. 2000; 117: 447-53.
7. Estenne M, Gevenois PA, Kinnear W, Soudon P, Heilporn A and De Troyer A. Lung volume restriction in patients with chronic respiratory muscle weakness: the role of microatelectasis. *Thorax*. 1993; 48: 698-701.
8. Romei M, D'Angelo MG, LoMauro A, et al. Low abdominal contribution to breathing as daytime predictor of nocturnal desaturation in adolescents and young adults with Duchenne Muscular Dystrophy. *Respiratory medicine*. 2012; 106: 276-83.
9. Welch MA, Jr., Shapiro BJ, Mercurio P, Wagner W and Hirayama G. Methods of intermittent positive pressure breathing. *Chest*. 1980; 78: 463-7.
10. Fauroux B, Guillemot N, Aubertin G, et al. Physiologic benefits of mechanical insufflation-exsufflation in children with neuromuscular diseases. *Chest*. 2008; 133: 161-8.
11. Sancho J, Servera E, Diaz J and Marin J. Efficacy of mechanical insufflation-exsufflation in medically stable patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Chest*. 2004; 125: 1400-5.
12. Azarian R, Lofaso F, Zerah F, et al. Assessment of the respiratory compliance in awake subjects using pressure support. *The European respiratory journal*. 1993; 6: 552-8.
13. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R and 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. *Eur Respir J Suppl*. 1993; 16: 5-40.
14. Heritier F, Rahm F, Pasche P and Fitting JW. Sniff nasal inspiratory pressure. A noninvasive assessment of inspiratory muscle strength. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1994; 150: 1678-83.
15. Prigent H, Lejaille M, Falaize L, et al. Assessing inspiratory muscle strength by sniff nasal inspiratory pressure. *Neurocritical care*. 2004; 1: 475-8.
16. Trebbia G, Lacombe M, Fermanian C, et al. Cough determinants in patients with neuromuscular disease. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2005; 146: 291-300.

For Peer Review

Word count, text: 2487

Word count, abstract: 199

17. McKim DA, Katz SL, Barrowman N, Ni A and LeBlanc C. Lung volume recruitment slows pulmonary function decline in Duchenne muscular dystrophy. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2012; 93: 1117-22.
18. Mellies U and Goebel C. Optimum insufflation capacity and peak cough flow in neuromuscular disorders. *Annals of the American Thoracic Society*. 2014; 11: 1560-8.
19. Fauroux B and Khirani S. Neuromuscular disease and respiratory physiology in children: putting lung function into perspective. *Respirology*. 2014; 19: 782-91.
20. Kohler M, Clarenbach CF, Bahler C, Brack T, Russi EW and Bloch KE. Disability and survival in Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 80: 320-5.
21. Kang SW and Bach JR. Maximum insufflation capacity. *Chest*. 2000; 118: 61-5.
22. Stehling F, Bouikidis A, Schara U and Mellies U. Mechanical insufflation/exsufflation improves vital capacity in neuromuscular disorders. *Chronic respiratory disease*. 2015; 12: 31-5.
23. Benditt JO. The neuromuscular respiratory system: physiology, pathophysiology, and a respiratory care approach to patients. *Respiratory care*. 2006; 51: 829-37; discussion 37-9.
24. Bott J, Blumenthal S, Buxton M, et al. Guidelines for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient. *Thorax*. 2009; 64 Suppl 1: i1-51.

For Peer Review

Table 1. Characteristics, baseline spirometry values, MIP, and MEP in 47 patients with neuromuscular diseases

Patient	Age/ Sex	NMD	VC (% predicted)	IC (% predicted)	ERV (% predicted)	MIP (cmH_2O)	MEP (cmH_2O)
1	52/M	Other*	26	31	17	26	54
2	47/F	Other*	61	66	57	41	35
3	33/M	Other*	70	62	87	33	41
4	45/M	MD	49	49	49	50	46
5	31/M	Other*	15	21	3	19	18
6	32/F	MD	42	55	19	33	25
7	57/M	Other*	79	75	92	44	73
8	20/M	DMD	10	12	7	18	20
9	18/M	DMD	20	23	3	31	15
10	29/M	MD	57	60	52	43	54
11	27/M	DMD	13	18	3	24	9
12	22/M	DMD	25	26	25	28	39
13 #	61/F	DMD	51	40	83	25	29
14	36/M	MD	44	65	1	54	14
15	51/M	Other*	47	42	57	33	83
16	20/M	DMD	13	16	8	29	30
17	44/M	Other*	13	5	29	17	20
18	29/M	DMD	14	9	22	10	9
19	54/M	MD	46	66	7	37	16
20	31/M	Other*	31	36	22	26	23
21	22/F	SMA	22	32	3	37	21
22	39/F	SMA	70	77	63	47	25
23	60/M	Other*	28	17	52	29	35
24	67/M	Other*	45	61	15	40	150
25	37/F	MD	61	51	85	32	31
26	45/M	SMA	28	34	16	35	18
27	33/F	SMA	33	51	0	84	52
28	47/M	MD	33	39	21	61	39
29	42/M	MD	49	63	23	74	33
30	29/F	Other*	19	18	24	25	30
31	30/F	Other*	21	20	26	21	24
32	63/F	MD	26	41	1	23	30
33	54/F	Other*	36	34	45	19	23
34	40/M	Other*	45	55	25	85	61
35	41/F	Other*	28	26	35	24	13
36	34/M	Other*	55	71	14	56	47
37	54/F	Other*	35	40	26	51	103
38	45/F	Other*	59	73	34	47	20
39	23/M	DMD	9	11	2	31	10

For Peer Review

40	28/M	DMD	27	29	24	27	26
41	70/M	Other*	39	28	70	33	27
42	31/M	Other*	34	37	26	95	70
43	48/F	MD	69	79	45	45	51
44	24/M	SMA	35	40	24	39	19
45	56/F	MD	47	61	18	29	16
46	54/F	Other*	38	34	51	51	6
47	68/M	Other*	33	31	40	36	69

Abbreviations: M, male; F, female; NMD, neuromuscular disease; MD, myotonic dystrophy; DMD, Duchenne muscular dystrophy; SMA, spinal muscular atrophy

*The other category includes the following diagnoses: unlabeled myopathy, Pompe disease, mitochondrial myopathy, alpha sarcoglycanopathy, desmin myopathy, facioscapulohumeral muscular dystrophy, limb girdle muscle dystrophy, tubular aggregate myopathy, congenital muscle dystrophy, selenoprotein deficit myopathy, myasthenia, Charcot-Marie-Tooth disease, Becker's muscular dystrophy, POEMS syndrome, amyotrophic lateral sclerosis, spinal cord injury, and post-polio syndrome

#heterozygous form of DMD

For Peer Review

Table 2. Baseline spirometry findings in the four diagnostic groups, compared using ANOVA with a post-hoc Fisher's test

	DMD	MD	SMA	Other	Total
VC (% theoretical)	23±16 ¥‡	47±12	37±18	39±17	37±18
IC (% theoretical)	25±19 ¥	57±11 ‡	46±18	40±20	41±20
ERV (% theoretical)	19±24 ‡	29±25	21±25	38±23	31±25

¥ $P<0.05$ vs. MD; ‡ $P<0.05$ vs. other

See the footnote to Table 1 for the diseases included in the "other" category.

Abbreviations: DMD, Duchenne muscular dystrophy; MD, myotonic dystrophy; SMA, spinal muscular atrophy; VC, vital capacity; IC, inspiratory capacity; ERV, expiratory reserve volume

For Peer Review

Table 3 - Correlations linking baseline spirometry values with maximal inspiratory pressure and maximal expiratory pressure

	R^2	*P* value
Baseline VC X MIP	0.08	0.04
Baseline VC X MEP	0.09	0.03
Baseline IC x MIP	0.16	0.004
Baseline ERV x MEP	0.02	0.25

Abbreviations: VC, vital capacity; MIP, maximal inspiratory pressure; MEP, maximal expiratory pressure; IC, inspiratory capacity; ERV, expiratory reserve volume.

For Peer Review

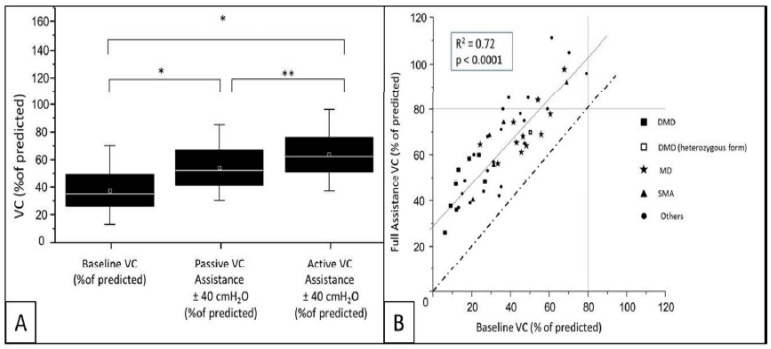


Figure 1 –Panel A: Vital capacity in all NMD patients during the different types of assistance. Panel B: Regression line between Active Full VC Assistance (±40 cmH2O) and Baseline VC. Full line: regression line; dotted line: identity line.
ANOVA: $p < 0.0001$
* $P<0.0001$
** $P<0.01$
Abbreviations: VC: vital capacity; DMD: Duchenne muscular dystrophy; MD: myotonic dystrophy; SMA: spinal muscular atrophy

226x87mm (150 x 150 DPI)

er Review

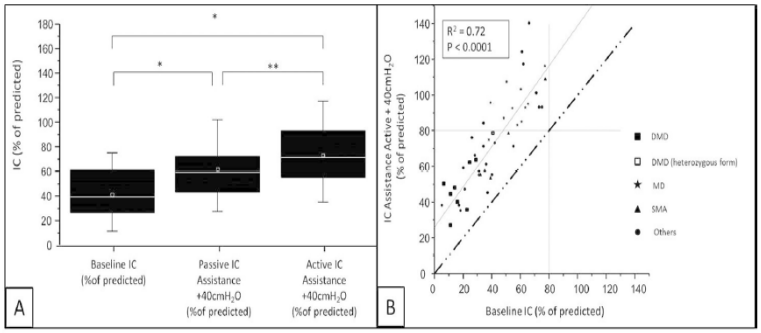


Figure 2 - Panel A: Inspiratory Capacity in all NMD patients during the different types of assistance. Panel B: Regression line between IC Inspiratory Assistance Active at 40 cmH2O (% of predicted) and Baseline IC (% of predicted). Full line: regression line; dotted line: identity line.

ANOVA: $p < 0.0001$

* $P<0.0001$

** $P<0.02$

Abbreviations: IC: inspiratory capacity; DMD: Duchenne muscular dystrophy; MD: myotonic dystrophy; SMA: spinal muscular atrophy

248x87mm (150 x 150 DPI)

Review

À partir de ce travail nous avons pu montrer que la CV a augmenté significativement avec une assistance des muscles respiratoires par insufflation-exsufflation. Nous avons remarqué également que les patients qui présentaient les formes plus légères de maladies neuromusculaires et avec début tardif de l'insuffisance respiratoire, étaient ceux qui arrivaient à normaliser leur CV. En revanche, les patients qui présentaient un début précoce (infantile) de l'insuffisance respiratoire, le syndrome restrictif persiste et donc probablement celui-ci ne pourra pas être totalement réversible grâce aux nouvelles thérapeutiques innovantes. De ce fait, un traitement actuellement considéré comme préventif pour l'insuffisance respiratoire, dans le cas des maladies neuromusculaires, pourrait être capable d'évaluer la réversibilité du syndrome restrictif en cas de réversibilité de la dysfonction musculaire.

7.4 – Une proposition d'évaluation non-volitionnelle et non-invasive du diaphragme

Comme nous l'avons précisé les outils simples pour apprécier la force des muscles respiratoires dans le cas des maladies neuromusculaires sont la mesure de PImax et SNIP. Cependant, une mauvaise coordination au cours de la manœuvre ou mauvaise motivation des patients peuvent sous-estimer la force de ces muscles. La mesure de Twitch Pbouche (TwPbouche) est une alternative de TwPoeso et/ou TwPdi, et qui de plus est non-invasive. La stimulation magnétique déclenchée à partir des efforts inspiratoires sensée éviter le collapsus des VAS au moment de la stimulation, et donc d'éviter une erreur de mesure n'a été validé que chez les BPCO, alors que les patients neuromusculaires sont les populations les plus susceptibles de présenter un collapsus des VAS au moment de la stimulation. Ainsi, nous avons proposé de valider cette technique sur 112 patients suspects de neuro-myopathie.

PLOS ONE

Twitch Mouth Pressure for Detecting Respiratory Muscle Weakness in Restrictive Lung Disease

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	PONE-D-15-48107
Article Type:	Research Article
Full Title:	Twitch Mouth Pressure for Detecting Respiratory Muscle Weakness in Restrictive Lung Disease
Short Title:	Twitch Mouth Pressure in Restrictive Disease
Corresponding Author:	Frederic Lofaso Hopital Raymond Poincare Garches, FRANCE
Keywords:	Neuromuscular diseases; Twitch mouth pressure; Respiratory muscle strength; Magnetic stimulation
Abstract:	Background: Inspiratory muscle weakness may be overdiagnosed by noninvasive volitional techniques such as maximal static inspiratory pressure (MIP) and sniff nasal pressure (SNIP) measurement. Twitch mouth pressure (TwPmo) measurement using an automated inspiratory trigger to avoid upper airway obstruction has been validated in several populations. Our aims here were to validate this method in patients with lung volume restriction and suspected neuromuscular disease (NMD), to determine the best inspiratory-trigger pressure threshold in this population, and to evaluate whether TwPmo decreased muscle-weakness overdiagnosis compared to MIP and SNIP. Methods: MIP, SNIP, and TwPmo were measured in 112 patients with restrictive disease and suspected NMD or isolated diaphragmatic dysfunction. Invasive twitch esophageal pressure (TwPeso) was measured in 64 of these patients (39 males; age, 50±17 years). Magnetic stimulation for TwPmo and TwPeso measurements was triggered by inspiratory pressures of -1 and -5 cmH_2O. Results: The -5 cmH_2O trigger produced the best correlation between TwPmo and TwPeso (R^2=0.86; P<0.0001). Below-normal MIP and SNIP values suggesting inspiratory muscle weakness were found in 63/112 patients. Only 52 of these 63 patients also had abnormal TwPmo (-5 cmH_2O). Conclusions: TwPmo measurement with a -5 cmH_2O inspiratory-pressure trigger is a simple noninvasive technique whose results correlate well with TwPeso in patients with suspected NMD or isolated diaphragmatic dysfunction. This method may help to select patients with abnormal MIP and/or SNIP for invasive inspiratory-muscle investigation.
Order of Authors:	Dante Brasil Santos, MSc
	Gilbert Desmarais
	Line Falaize
	Adam Ogna
	Sandrine Cognet
	Bruno Louis
	David Orlikowski
	Helene Prigent
	Frederic Lofaso
Opposed Reviewers:	
Additional Information:	
Question	**Response**
Financial Disclosure	Dante Brasil Santos received a PhD grant from the National Council of Research from Brazilian government

Powered by Editorial Manager® and ProduXion Manager® from Aries Systems Corporation

Please describe all sources of funding that have supported your work. A complete funding statement should do the following: Include **grant numbers and the URLs** of any funder's website. Use the full name, not acronyms, of funding institutions, and use initials to identify authors who received the funding. **Describe the role** of any sponsors or funders in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. If they had no role in any of the above, include this sentence at the end of your statement: "*The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.*" If the study was **unfunded**, provide a statement that clearly indicates this, for example: "*The author(s) received no specific funding for this work.*" * typeset	
Competing Interests You are responsible for recognizing and disclosing on behalf of all authors any competing interest that could be perceived to bias their work, acknowledging all financial support and any other relevant financial or non-financial competing interests. Do any authors of this manuscript have competing interests (as described in the PLOS Policy on Declaration and Evaluation of Competing Interests)? **If yes**, please provide details about any and all competing interests in the box below. Your response should begin with this statement: *I have read the journal's policy and the authors of this manuscript have the following competing interests:* **If no** authors have any competing interests to declare, please enter this statement in the box: "*The authors have declared that no competing interests*	The authors have declared that no competing interests exist

Powered by Editorial Manager® and ProduXion Manager® from Aries Systems Corporation

exist." * typeset	
Ethics Statement You must provide an ethics statement if your study involved human participants, specimens or tissue samples, or vertebrate animals, embryos or tissues. All information entered here should **also be included in the Methods section** of your manuscript. Please write "N/A" if your study does not require an ethics statement. **Human Subject Research (involved human participants and/or tissue)** All research involving human participants must have been approved by the authors' Institutional Review Board (IRB) or an equivalent committee, and all clinical investigation must have been conducted according to the principles expressed in the Declaration of Helsinki. Informed consent, written or oral, should also have been obtained from the participants. If no consent was given, the reason must be explained (e.g. the data were analyzed anonymously) and reported. The form of consent (written/oral), or reason for lack of consent, should be indicated in the Methods section of your manuscript. Please enter the name of the IRB or Ethics Committee that approved this study in the space below. Include the approval number and/or a statement indicating approval of this research. **Animal Research (involved vertebrate animals, embryos or tissues)** All animal work must have been conducted according to relevant national and international guidelines. If your study involved non-human primates, you must provide details regarding animal welfare and steps taken to ameliorate suffering; this is in accordance with the recommendations of the Weatherall report, "The use of non-human primates in research." The relevant guidelines followed and the committee that approved the study should be identified in the ethics	The study was performed at the respiratory physiology department of the Raymond Poincaré Teaching Hospital (Garches, France), in accordance with the amended Declaration of Helsinki. The local ethics committee (CPP Paris Ile de France XI) approved the study (approval number 13036), it was also registered on ClinicalTrials.gov (NCT02078050), and written informed consent was obtained from all patients.

Powered by Editorial Manager® and ProduXion Manager® from Aries Systems Corporation

statement. If anesthesia, euthanasia or any kind of animal sacrifice is part of the study, please include briefly in your statement which substances and/or methods were applied. Please enter the name of your Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) or other relevant ethics board, and indicate whether they approved this research or granted a formal waiver of ethical approval. Also include an approval number if one was obtained. **Field Permit** Please indicate the name of the institution or the relevant body that granted permission.	
Data Availability PLOS journals require authors to make all data underlying the findings described in their manuscript fully available, without restriction and from the time of publication, with only rare exceptions to address legal and ethical concerns (see the PLOS Data Policy and FAQ for further details). When submitting a manuscript, authors must provide a Data Availability Statement that describes where the data underlying their manuscript can be found. Your answers to the following constitute your statement about data availability and will be included with the article in the event of publication. **Please note that simply stating 'data available on request from the author' is not acceptable.** ***If, however, your data are only available upon request from the author(s), you must answer "No" to the first question below, and explain your exceptional situation in the text box provided.*** Do the authors confirm that all data underlying the findings described in their manuscript are fully available without restriction?	Yes - all data are fully available without restriction
Please describe where your data may be found, writing in full sentences. **Your answers should be entered into the box below and will be published in the form you provide them, if your manuscript is accepted.** If you are copying our sample	All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Powered by Editorial Manager® and ProduXion Manager® from Aries Systems Corporation

text below, please ensure you replace any instances of XXX with the appropriate details. If your data are all contained within the paper and/or Supporting Information files, please state this in your answer below. For example, "All relevant data are within the paper and its Supporting Information files." If your data are held or will be held in a public repository, include URLs, accession numbers or DOIs. For example, "All XXX files are available from the XXX database (accession number(s) XXX, XXX)." If this information will only be available after acceptance, please indicate this by ticking the box below. If neither of these applies but you are able to provide details of access elsewhere, with or without limitations, please do so in the box below. For example: "Data are available from the XXX Institutional Data Access / Ethics Committee for researchers who meet the criteria for access to confidential data." "Data are from the XXX study whose authors may be contacted at XXX." * typeset	
Additional data availability information:	

Powered by Editorial Manager® and ProduXion Manager® from Aries Systems Corporation

Cover Letter

Editor-in-Chief,
PLOS ONE

PT MSc Dante Brasil Santos
Service de Physiologie-Explorations Fonctionnelles
Hôpital Raymond Poincaré
104, Boulevard Raymond Poincaré, 92380
Garches, France

November 2nd 2015

Dear Editor,

We enclose a manuscript entitled "**Twitch Mouth Pressure for Detecting Respiratory Muscle Weakness in Restrictive Lung Disease**" that we are submitting for possible publication as a research article in *PLOS ONE*. The measurement of maximal static inspiratory pressure (MIP) and/or sniff nasal inspiratory pressure (SNIP), although performed routinely in patients with lung volume restriction, may lead to diagnostic errors, because it requires patient cooperation and motivation. Twitch transdiaphragmatic pressure measurement, in contrast, is a nonvolitional test, but requires the insertion of an esophageal catheter. Twitch mouth pressure measurement (TwPmo) is both nonvolitional and noninvasive and provides reliable results when the magnetic stimulation is delivered during an inspiration to avoid upper airway closure during the measurement. We assessed TwPmo measurement in patients with restrictive lung disease. When added to MIP and SNIP, TwPmo proved effective in decreasing the risk of overdiagnosing muscle weakness. Importantly, this risk was not further decreased by adding invasive diaphragmatic tests (transdiaphragmatic pressure swing measurement under various conditions including phrenic-nerve stimulation). We noticed that another study, performing similar analysis, found that there were reductions in the number of patients diagnosed as weak, once performing invasive and non-volitional and also noninvasive and volitional tests. Thus, combining volitional and nonvolitional noninvasive tests may constitute the optimal strategy for assessing patients with suspected or diagnosed neuromuscular disease.

We hope you will find our work of interest and look forward to hearing from you in this connection.

Sincerely,

Dante Brasil Santos

Manuscript Click here to download Manuscript Pstim article Submission Plos One 02-11-2015.docx

Full Title: Twitch Mouth Pressure for Detecting Respiratory Muscle Weakness in Restrictive Lung Disease

Short title: Twitch Mouth Pressure in Restrictive Disease

Dante Brasil Santos ;[1,2] Gilbert Desmarais;[3] Line Falaize;[4] Adam Ogna ;[5] Sandrine Cognet ;[6] Bruno Louis;[3] David Orlikowski ;[4,5] Hélène Prigent ;[1,6] Frédéric Lofaso ;[1,6]

1. INSERM UMR 1179 - Université de Versailles Saint Quentin en Yvelines, Versailles, France
2. Centro de Fisioterapia e Reabilitação – Hospital Universitário de Brasília, Universidade de Brasília, Brasilia, Brazil
3. INSERM UMR 955, Equipe 13– Faculté de Médecine, Créteil, Paris, France
4. CIC 1429 – INSERM - APHP, Hôpital Raymond Poincaré, Garches, France
5. Service de Réanimation, APHP - Hôpital Raymond Poincaré, Garches, France
6. Physiologie - Explorations Fonctionnelles, APHP, Hôpital Raymond Poincaré, Garches, France

Corresponding Author

E-mail: f.lofaso@aphp.fr (FL)

Abstract

Background: Inspiratory muscle weakness may be overdiagnosed by noninvasive volitional techniques such as maximal static inspiratory pressure (MIP) and sniff nasal pressure (SNIP) measurement. Twitch mouth pressure (TwPmo) measurement using an automated inspiratory trigger to avoid upper airway obstruction has been validated in several populations. Our aims here were to validate this method in patients with lung volume restriction and suspected neuromuscular disease (NMD), to determine the best inspiratory-trigger pressure threshold in this population, and to evaluate whether TwPmo decreased muscle-weakness overdiagnosis compared to MIP and SNIP.

Methods: MIP, SNIP, and TwPmo were measured in 112 patients with restrictive disease and suspected NMD or isolated diaphragmatic dysfunction. Invasive twitch esophageal pressure (TwPeso) was measured in 64 of these patients (39 males; age, 50±17 years). Magnetic stimulation for TwPmo and TwPeso measurements was triggered by inspiratory pressures of -1 and -5 cmH_2O.

Results: The -5 cmH_2O trigger produced the best correlation between TwPmo and TwPeso (R^2=0.86; P<0.0001). Below-normal MIP and SNIP values suggesting inspiratory muscle weakness were found in 63/112 patients. Only 52 of these 63 patients also had abnormal TwPmo (-5 cmH_2O).

Conclusions: TwPmo measurement with a -5 cmH_2O inspiratory-pressure trigger is a simple noninvasive technique whose results correlate well with TwPeso in patients with suspected NMD or isolated diaphragmatic dysfunction. This method may help to select patients with abnormal MIP and/or SNIP for invasive inspiratory-muscle investigation.

Keywords: Neuromuscular diseases. Twitch mouth pressure. Respiratory muscle strength. Magnetic stimulation.

Introduction

Accurately evaluating muscle strength is essential both to the diagnosis of neuromuscular disease (NMD) in patients with lung volume restriction and to the monitoring of respiratory function over time in patients with known NMD. Most patients with NMD experience worsening respiratory dysfunction responsible for recurrent lower respiratory tract infections, sleep disordered-breathing and, eventually, respiratory failure. Moreover, specific molecular therapies for several NMDs are undergoing clinical evaluation, a crucial component of which is an accurate assessment of respiratory muscle strength over time [1, 2] .

Maximal static inspiratory pressure (MIP) is typically diminished in NMDs, and a normal MIP value rules out clinically significant inspiratory muscle weakness.[3] However, poor coordination or motivation may impair a patient's ability to perform the maneuver required for MIP measurement. Because sniffing is a natural behavior that is often easier to perform, sniff nasal inspiratory pressure (SNIP) can be a helpful complement to MIP [4-6] . Nevertheless, with both tests, inadequate patient cooperation can lead to low values that erroneously suggest inspiratory muscle weakness [7] . Diagnostic accuracy is substantially better with tests that are more complex and/or invasive [8] . Thus, nonvolitional bilateral anterolateral magnetic stimulation of the phrenic nerves with measurement of twitch transdiaphragmatic pressure (TwPdi) and/or twitch esophageal pressure (TwPeso) has been validated in normal individuals and ambulatory patients [9, 10] . However, this method requires the insertion of at least an esophageal catheter [11] .

Twitch mouth pressure (TwPmo) measurement has been developed as a nonvolitional and noninvasive alternative to TwPeso measurement [12-16] . However, in individuals resting at functional residual capacity (FRC), magnetic phrenic-nerve

stimulation can induce upper airway collapse and/or glottis closure, thereby impairing the transmission of pressure changes from the alveoli to the mouth. This problem can be eliminated by gentle inspiratory [13] or expiratory [12] maneuvers during stimulation or by using an automated controlled inspiratory-pressure trigger device [17, 18] . This last method has been evaluated in healthy individuals [17, 18] and in patients with obstructive lung disease [7, 19] , but not in patients with restrictive lung disease, in whom global muscle dysfunction may increase the difficulty of maintaining upper airway permeability.

Our primary aim was to validate TwPmo measurement in patients with lung volume restriction, while determining the best inspiratory-pressure trigger threshold for magnetic stimulation. We also evaluated whether adding TwPmo decreased the number of patients mistakenly diagnosed with severe inspiratory-muscle weakness when combined MIP and SNIP was used alone.

Materials and Methods

The study was performed between November 2013 and July 2015 at the respiratory physiology department of the Raymond Poincaré Teaching Hospital (Garches, France), in accordance with the amended Declaration of Helsinki. The local ethics committee (CPP Paris Ile de France XI) approved the study (approval number 13036), it was also registered on ClinicalTrials.gov (NCT02078050), and written informed consent was obtained from all patients.

Patients

Consecutive patients referred for evaluation of known NMD or of lung volume restriction with suspected respiratory muscle weakness and with or without lung parenchyma abnormalities were included. In patients with interstitial lung

disease, we aimed to assess the contribution of respiratory muscle weakness (e.g., due to corticosteroids) to the restrictive syndrome. Pregnant women and patients with contraindications to magnetic stimulation were excluded.

Measurement protocol

Lung function was tested in the upright and supine positions using the SensorMedics Vmax 229 system (Yorba Linda, CA, USA) according to standard guidelines [20]. MIP and SNIP were then measured from FRC in the upright position. MIP was measured using a flanged mouthpiece, which could be occluded at the distal end with a valve, leaving a small leak to prevent glottis closure during the inspiratory maneuver. SNIP was measured during a sniff maneuver, through an earplug hand-fitted around the tip of a catheter inserted into one nostril, as previously described [6, 21]. The highest values from five MIP and ten SNIP maneuvers were recorded.

TwPmo was measured with the patient seated comfortably and breathing through a flanged mouthpiece and a three-way non-rebreathing valve. The mouthpiece was connected to a #2 Fleisch pneumotachograph (Fleisch, Lausanne, Switzerland) and a differential pressure transducer (MP45±100 cmH_2O; Validyne Engineering Corp., Northridge, CA, USA). After an at least 20-minute rest [22], magnetic phrenic-nerve stimulation was delivered at the neck via a 90-mm circular coil placed over the flexed cervical spine and powered by a Magstim stimulator (Magstim 200, Magstim Co. Ltd., Whitland, UK). Optimal coil position was determined by delivering several stimulations at 70% of maximal output on the midline over the spinal processes at various levels between C5 and C7. All magnetic stimulations were applied at FRC. To deliver each stimulation when a predetermined inspiratory-pressure trigger (-1 or -5 cm H_2O in random order) was reached, as described previously [19], we used an analogic comparator designed by our group,

which was connected to the differential pressure transducer. Five stimulations were delivered using each trigger level, and the highest value for each was recorded. Magnetic stimulations were separated by at least 30 seconds to avoid potentiation [22].

In patients referred for suspected diaphragmatic dysfunction, transdiaphragmatic pressure (Pdi) was computed as the difference between gastric pressure and esophageal pressure (Peso) measured using a catheter-mounted pressure transducer system (Gaeltec, Isle of Skye, UK). The catheter was inserted through the nose after local anesthesia of the nasal mucosa. Catheter position was assessed by asking the patient to perform sharp sniff maneuvers while observing the signal. The esophageal and gastric transducers were advanced into the stomach, i.e., until a positive deflection occurred when gentle pressure was applied to the stomach. The catheter was then withdrawn until a sip of water induced a sharp rise in proximal transducer pressure (due to esophageal muscle contraction) with no concomitant change in distal transducer pressure, indicating that the proximal transducer was in the esophagus and the distal transducer in the stomach. An occlusion test was done to assess Peso measurement validity [23]. For the TwPdi measurements, we again used the analogic comparator to activate magnetic stimulation when the predetermined inspiratory pressure trigger (-1 or -5 cm H_2O in random order) was reached, as described previously.[19] Five stimulations were delivered using each trigger level, and the highest value for each was recorded. Magnetic stimulations were separated by at least 30 seconds to avoid potentiation [22].

Maximal sniff maneuvers were performed after the twitch measurements to allow determination of sniff esophageal pressure (Pesosniff) and sniff transdiaphragmatic pressure (Pdisniff), 10 to 20 times, with no nostril plugs. Detailed

instructions on performing the maximal sniff maneuver were not given, as an earlier study found them unnecessary and possibly counterproductive [9].

Measurement analyses and cutoffs

TwPmo, TwPeso, and TwPgas were analyzed as the difference between baseline pressures immediately before the twitch and peak pressures during phrenic stimulation, over no more than 200 ms. The best Pesosniff and Pdisniff values were used for the analysis. Airway flow and pressure obtained from TwPmo and TwPdi were sampled at 1000 Hz and recorded using an analogic-numeric system (MP 150, Biopac System, Goleta, CA, USA) with its software (Acknowledge). All measurements and analyses were performed by trained and experienced personnel.

Cutoffs for diagnosing inspiratory muscle weakness were the lower limits of normal determined for MIP by Evans and Whitelaw [24] and for SNIP by Uldry and Fitting [25]. TwPmo values lower than 11 cmH_2O during a gentle inspiratory effort were considered abnormally low, according to Laghi and Tobin [13].

Statistics

Data were described as mean±standard deviation. The statistical analysis was performed using StatView 5 package (SAS Institute, Grenoble, France). Standard linear regression techniques and Bland and Altman plots were used when appropriate. The level of significance was set at 5%.

Results

We included 112 patients (Table 1). Among them, 64 (39 males; age, 50.2±17.2 years) underwent invasive diaphragmatic testing.

Table 1- Final diagnoses and main characteristics in the 112 study patients

	n	Sex (M/F)	Diaphragmatic tests (n)	Age (years)	MIP (cmH_2O)	SNIP (cmH_2O)
Muscle disease	49	31/18	19	41 ± 16	39 ± 26	38 ± 25
Nerve disease	40	27/13	24	54 ± 15	49 ± 31	45 ± 21
Neuromuscular junction disease	3	1/2	1	64 ± 23	52 ± 30	47 ± 32
Lung disease with respiratory muscle dysfunction	1	1/0	1	37 ± 0	24 ± 0	29 ± 0
Lung disease without respiratory muscle dysfunction	19	12/7	19	53 ± 16	33 ± 19	46 ± 19

TwPmo and Pdisniff correlated significantly with each other at both trigger levels (-1 cmH_2O: R^2=0.39, P<0.0001; -5 cmH_2O: R^2=0.36, P<0.0001). TwPmo also correlated significantly with TwPeso at both trigger levels (-1 cmH_2O: R^2=0.65, P<0.0001; -5 cmH_2O: R^2=0.86, P<0.0001) (Fig 1). The Bland and Altman analysis (Fig 2) of data with the -1 cmH_2O trigger showed a mean difference between TwPmo and TwPeso of +1.59 cmH_2O with limits of agreement (±1.96 SDs) of +9.89 and -6.71 cmH_2O. With the -5 cmH_2O trigger, the mean difference was +0.75 cmH_2O and the limits of agreement were +5.78 and -4.28 cmH_2O.

Figure 1: Twitch mouth pressure (TwPmo) measured using an inspiratory trigger pressure of -5 cmH_2O versus twitch esophageal pressure (TwPeso) in response to phrenic-nerve stimulation.

Figure 2: Bland and Altman plot of the difference between twitch mouth pressure (TwPmo) measured using an inspiratory trigger pressure of -5 cmH_2O and twitch esophageal pressure (TwPeso) versus the mean of TwPmo and TwPeso.

MIP was below normal [24] in 70 (63%) patients (48 males; age, 47±18 years) and SNIP was below normal [25] in 90 (80%) patients (59 males; age, 47±18 years). Table 2 lists the percentages of patients with inspiratory muscle weakness by MIP, SNIP, and TwPmo with the -5 cmH_2O trigger [13], separately and in combination.

Table 2 - Percentage of patients with inspiratory muscle weakness by MIP, SNIP, and TwPmo (-5 cmH_2O inspiratory pressure trigger) separately and combined

	% (n/total)
MIP	63 (70/112)
SNIP	80 (90/112)
TwPmo (-5 cmH_2O)	69 (77/112)
MIP + SNIP	56 (63/112)
MIP + TwPmo (-5 cmH_2O)	50 (56/112)
SNIP + TwPmo (-5 cmH_2O)	58 (65/112)
MIP + SNIP + TwPmo (-5 cmH_2O)	46 (52/112)

Note: Cutoffs for diagnosing inspiratory muscle weakness by MIP, SNIP, and TwPmo were those established in healthy individuals by Evans [24], Uldry [25], and Laghi [13], respectively.

In the subgroup of 93 patients with NMD, combining the three measurements identified 46 (49%) patients as having inspiratory muscle weakness, compared to 58 (62%) using MIP alone [24], 78 (83%) using SNIP alone [25], 54 (58%) using both MIP and SNIP, and 70 (75%) using TwPmo alone.

Discussion

TwPmo measured using an automated inspiratory-pressure trigger device may be valuable for evaluating patients with suspected inspiratory muscle weakness and for monitoring those who have known NMD. This non-volitional technique is less invasive than Peso pressure measurement.

Given the short time constant of equilibrium between alveolar and esophageal pressures and good pressure transmission between the esophagus and upper airway, twitch airway pressure may reflect alveolar pressure. In keeping with this possibility, twitch airway pressure has been proven useful for monitoring inspiratory muscle strength, when upper airways were replaced by artificial airways in critical ill patients [26] and in anesthetized children [27]. TwPmo, using an automated inspiratory-pressure trigger, also correlated significantly with TwPeso in our study such as in previous works [12, 16-19]. The correlation was stronger with the -5 cmH_2O than the -1 cmH_2O trigger. Thus, -5 cmH_2O may be an appropriate stimulation trigger pressure for evaluating patients with suspected or known NMD.

Negative pressure generation by the respiratory system depends on the interaction between the mechanical characteristics of the thoracoabdominal wall and the strength of the respiratory muscles. Thus, decreased inspiratory pressure values may be due to inspiratory muscle weakness and/or to chest wall deformities. Both factors are often present in patients with NMDs [28-30]. SNIP and MIP measurements have been proven useful for the clinical evaluation of patients with NMDs [9] but must be interpreted with discernment, as they may underestimate inspiratory muscle strength. In addition, measurements that require volitional maneuvers, such as MIP and SNIP, may be affected in patients with low motivation, anxiety, pain, discomfort, cognitive impairment, or poor understanding of the

maneuver. Nonvolitional tests are therefore of great interest. TwPmo measurement is a nonvolitional and noninvasive test for assessing inspiratory muscle function.

In our study, MIP and SNIP in combination indicated inspiratory muscle weakness in 63 (56%) patients [24, 25]. Adding TwPmo decreased this number to 52 (46%). Similarly, the number of patients with weakness was lower by TwPmo than by MIP and SNIP in the subgroup with NMD. These data are consistent with previous findings [7, 8]. Thus, multiple tests are not interchangeable but, instead, complement one another.

Our population covered a broad age range, and we therefore chose MIP and SNIP cutoffs determined in studies that took age into account [24, 25]. The MIP cutoffs reported by Black and Hyatt [28] would have increased the number of patients classified as having inspiratory muscle weakness. The values reported by Steier et al. [8], in contrast, are excessively tolerant and do not take age into consideration; nevertheless, using them for MIP and SNIP would not have changed our results: adding TwPmo would have decreased the percentage of patients classified as having weakness from 56% to 46%. For TwPmo, we used the cutoffs established in a study by Laghi et Tobin [13] which, similarly to ours, relied on a gentle inspiratory effort to trigger the magnetic stimulation.

Steier et al.[8] reported that adding Pesosniff to MIP plus SNIP substantially decreased the proportion of patients diagnosed with inspiratory muscle weakness. We obtained a similar result using TwPmo instead of Pesosniff. Interestingly, in the 64 patients who also underwent diaphragmatic tests, adding Pdisniff and Pdimax did not decrease the number of patients diagnosed with inspiratory muscle weakness below the value obtained with TwPmo added to MIP and SNIP (data not shown). Finally, combining two noninvasive volitional tests (MIP and SNIP) with a noninvasive non-

volitional test (TwPmo) improved the specificity and sensitivity of the diagnosis of inspiratory muscle weakness in patients with restrictive lung disease and suspected NMD, in accordance with a similar study [8].

New treatments designed to restore muscle function in patients with NMD are currently undergoing clinical evaluation [1, 2]. To assess their efficacy, tests that accurately assess inspiratory muscle strength and can be repeated over time are needed. Our findings suggest that adding TwPmo to MIP and SNIP may be satisfactory in most cases. Invasive diaphragmatic tests may thus be best reserved for patients whose status remains doubtful after noninvasive testing.

Cervical magnetic stimulation induces contraction of the diaphragm, inspiratory neck muscles, and upper ribcage muscles [31-33]. It does not activate all the inspiratory muscles and therefore does not exactly replicate a voluntary inspiration. Consequently, it cannot serve as a substitute for volitional tests. In addition, although TwPmo and TwPeso were well correlated, the Bland-Altman limits of agreement suggest that TwPmo may fail to accurately predict TwPeso in individual patients, as suggested previously [15, 26]. However, the Peso swing varies along the length of the esophagus. Therefore, although we validated the Peso swing against the Pmo swing using the occlusion test [23], TwPeso measured at the lower third of the esophagus is a better indicator of diaphragmatic contraction than of neck muscle and upper ribcage muscle contraction. TwPmo, in contrast, provides an estimate of alveolar pressure [34] and consequently of the global effect of all inspiratory muscles activated by cervical magnetic stimulation [31-33]. Consequently, TwPeso is probably not more accurate than TwPmo for assessing inspiratory muscle strength provided the extrathoracic airway remains open, which seems to be the case when

phrenic stimulation is initiated by a gentle inspiratory effort. Nevertheless, minimal normal values of TwPmo are available in the literature [13].

Conclusion

TwPmo measured using an inspiratory pressure trigger of -5 cmH_2O is a simple, noninvasive, and nonvolitional variable that correlates well with TwPeso in patients with NMD or selective impairment of the respiratory muscles. Adding TwPmo to the noninvasive volitional parameters MIP and SNIP decreases the risk of overdiagnosing inspiratory muscle weakness and reduces the need for invasive diaphragmatic testing.

References

1. Braun S. Gene-based therapies of neuromuscular disorders: an update and the pivotal role of patient organizations in their discovery and implementation. The journal of gene medicine. 2013 Nov-Dec;15(11-12):397-413. PubMed PMID: 24123726.
2. Vulin A, Barthelemy I, Goyenvalle A, Thibaud JL, Beley C, Griffith G, et al. Muscle function recovery in golden retriever muscular dystrophy after AAV1-U7 exon skipping. Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy. 2012 Nov;20(11):2120-33. PubMed PMID: 22968479. Pubmed Central PMCID: 3498802.
3. 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 Feb;149(2 Pt 1):430-8. PubMed PMID: 8306041.
4. Stefanutti D, Benoist MR, Scheinmann P, Chaussain M, Fitting JW. Usefulness of sniff nasal pressure in patients with neuromuscular or skeletal disorders. American journal of respiratory and critical care medicine. 2000 Oct;162(4 Pt 1):1507-11. PubMed PMID: 11029369.
5. 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 Dec;74(12):1685-7. PubMed PMID: 14638890. Pubmed Central PMCID: 1757414.
6. Prigent H, Lejaille M, Falaize L, Louis A, Ruquet M, Fauroux B, et al. Assessing inspiratory muscle strength by sniff nasal inspiratory pressure. Neurocritical care. 2004;1(4):475-8. PubMed PMID: 16174953.
7. Hua DM, Liang YH, Xie YK, Liu Q, Zheng ZG, Chen RC, et al. Use of twitch mouth pressure to assess diaphragm strength in patients with chronic obstructive

pulmonary disease. Respiratory physiology & neurobiology. 2013 Jul 1;187(3):211-6. PubMed PMID: 23597835.
8. 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 Nov;62(11):975-80. PubMed PMID: 17557772. Pubmed Central PMCID: 2117126.
9. American Thoracic Society/European Respiratory S. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. American journal of respiratory and critical care medicine. 2002 Aug 15;166(4):518-624. PubMed PMID: 12186831.
10. Man WD, Moxham J, Polkey MI. Magnetic stimulation for the measurement of respiratory and skeletal muscle function. The European respiratory journal. 2004 Nov;24(5):846-60. PubMed PMID: 15516682.
11. Prigent H, Orlikowski D, Laforet P, Letilly N, Falaize L, Pellegrini N, et al. Supine volume drop and diaphragmatic function in adults with Pompe disease. The European respiratory journal. 2012 Jun;39(6):1545-6. PubMed PMID: 22654013.
12. Hamnegaard CH, Wragg S, Kyroussis D, Mills G, Bake B, Green M, et al. Mouth pressure in response to magnetic stimulation of the phrenic nerves. Thorax. 1995 Jun;50(6):620-4. PubMed PMID: 7638802. Pubmed Central PMCID: 1021259.
13. Laghi F, Tobin MJ. Relationship between transdiaphragmatic and mouth twitch pressures at functional residual capacity. The European respiratory journal. 1997 Mar;10(3):530-6. PubMed PMID: 9072980.
14. Similowski T, Gauthier AP, Yan S, Macklem PT, Bellemare F. Assessment of diaphragm function using mouth pressure twitches in chronic obstructive pulmonary disease patients. The American review of respiratory disease. 1993 Apr;147(4):850-6. PubMed PMID: 8466119.
15. Topeli A, Laghi F, Tobin MJ. Can diaphragmatic contractility be assessed by twitch airway pressures in patients with chronic obstructive pulmonary disease? American journal of respiratory and critical care medicine. 1999 Oct;160(4):1369-74. PubMed PMID: 10508831.
16. Yan S, Gauthier AP, Similowski T, Macklem PT, Bellemare F. Evaluation of human diaphragm contractility using mouth pressure twitches. The American review of respiratory disease. 1992 May;145(5):1064-9. PubMed PMID: 1586048.
17. Kabitz HJ, Walker D, Walterspacher S, Windisch W. Controlled twitch mouth pressure reliably predicts twitch esophageal pressure. Respiratory physiology & neurobiology. 2007 Jun 15;156(3):276-82. PubMed PMID: 17157085.
18. Windisch W, Kabitz HJ, Sorichter S. Influence of different trigger techniques on twitch mouth pressure during bilateral anterior magnetic phrenic nerve stimulation. Chest. 2005 Jul;128(1):190-5. PubMed PMID: 16002934.
19. Hua DM, Lin ZM, Ou YE, Xie YK, Yang Z, Liu Q, et al. Use of a two-way non-rebreathing valve to simplify the measurement of twitch mouth pressure using an inspiratory pressure trigger and the establishment of an optimal trigger threshold for healthy subjects and COPD patients. Respiratory physiology & neurobiology. 2014 Sep 15;201:47-54. PubMed PMID: 25014406.
20. 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 Mar;16:5-40. PubMed PMID: 8499054.
21. 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 Dec;150(6 Pt 1):1678-83. PubMed PMID: 7952632.
22. Wragg S, Hamnegard C, Road J, Kyroussis D, Moran J, Green M, et al. Potentiation of diaphragmatic twitch after voluntary contraction in normal subjects. Thorax. 1994 Dec;49(12):1234-7. PubMed PMID: 7878560. Pubmed Central PMCID: 475331.
23. Baydur A, Behrakis PK, Zin WA, Jaeger M, Milic-Emili J. A simple method for assessing the validity of the esophageal balloon technique. The American review of respiratory disease. 1982 Nov;126(5):788-91. PubMed PMID: 7149443.
24. Evans JA, Whitelaw WA. The assessment of maximal respiratory mouth pressures in adults. Respiratory care. 2009 Oct;54(10):1348-59. PubMed PMID: 19796415.
25. Uldry C, Fitting JW. Maximal values of sniff nasal inspiratory pressure in healthy subjects. Thorax. 1995 Apr;50(4):371-5. PubMed PMID: 7785009. Pubmed Central PMCID: 474280.
26. Cattapan SE, Laghi F, Tobin MJ. Can diaphragmatic contractility be assessed by airway twitch pressure in mechanically ventilated patients? Thorax. 2003 Jan;58(1):58-62. PubMed PMID: 12511723. Pubmed Central PMCID: 1746444.
27. Rafferty GF, Mustfa N, Man WD, Sylvester K, Fisher A, Plaza M, et al. Twitch airway pressure elicited by magnetic phrenic nerve stimulation in anesthetized healthy children. Pediatric pulmonology. 2005 Aug;40(2):141-7. PubMed PMID: 15965896.
28. Black LF, Hyatt RE. Maximal static respiratory pressures in generalized neuromuscular disease. The American review of respiratory disease. 1971 May;103(5):641-50. PubMed PMID: 5579907.
29. Inkley SR, Oldenburg FC, Vignos PJ, Jr. Pulmonary function in Duchenne muscular dystrophy related to stage of disease. The American journal of medicine. 1974 Mar;56(3):297-306. PubMed PMID: 4813648.
30. Stubgen JP, Schultz C. Lung and respiratory muscle function in facioscapulohumeral muscular dystrophy. Muscle & nerve. 2009 Jun;39(6):729-34. PubMed PMID: 19301367.
31. Attali V, Mehiri S, Straus C, Salachas F, Arnulf I, Meininger V, et al. Influence of neck muscles on mouth pressure response to cervical magnetic stimulation. American journal of respiratory and critical care medicine. 1997 Aug;156(2 Pt 1):509-14. PubMed PMID: 9279232.
32. Laghi F, Harrison MJ, Tobin MJ. Comparison of magnetic and electrical phrenic nerve stimulation in assessment of diaphragmatic contractility. Journal of applied physiology. 1996 May;80(5):1731-42. PubMed PMID: 8727561.
33. Similowski T, Straus C, Attali V, Duguet A, Derenne JP. Cervical magnetic stimulation as a method to discriminate between diaphragm and rib cage muscle fatigue. Journal of applied physiology. 1998 May;84(5):1692-700. PubMed PMID: 9572819.
34. 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 Mar;35(3):322-6. PubMed PMID: 13295396. Pubmed Central PMCID: 438814.

Figure 1

Click here to download Figure Image1 fond blanc.tif

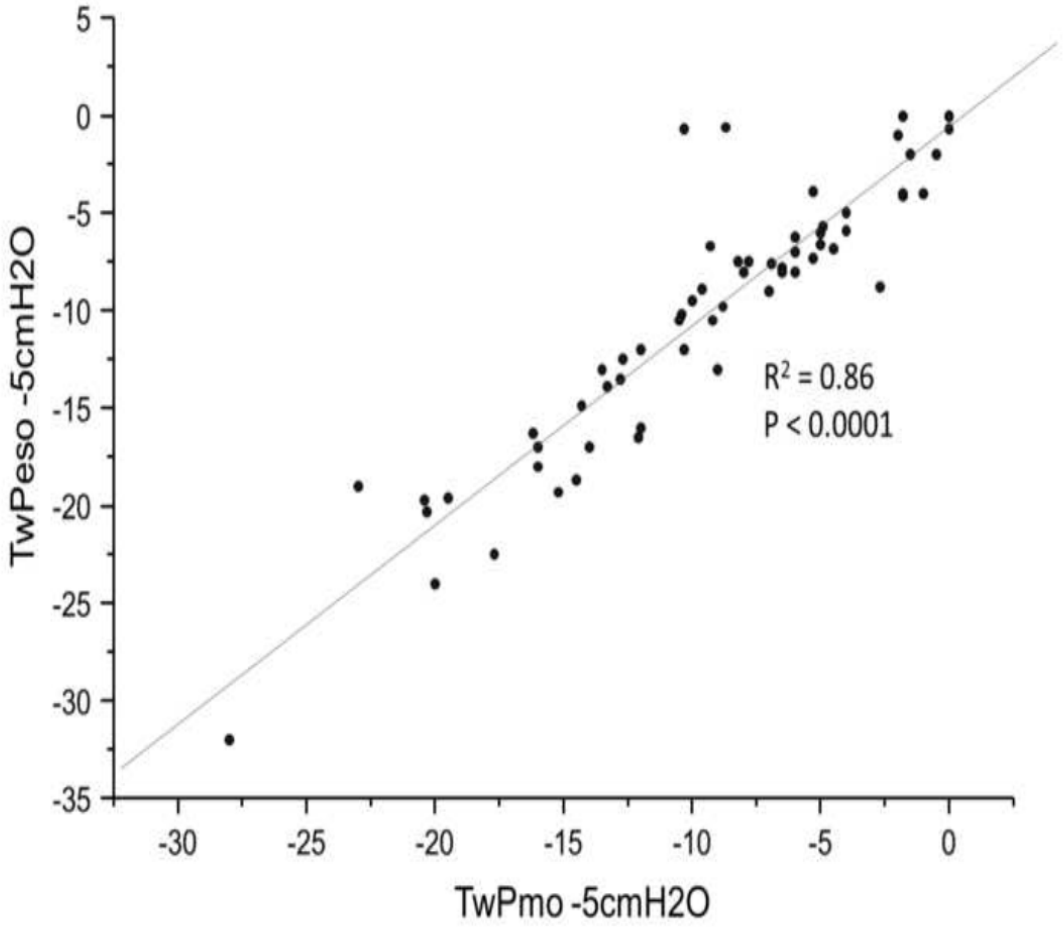
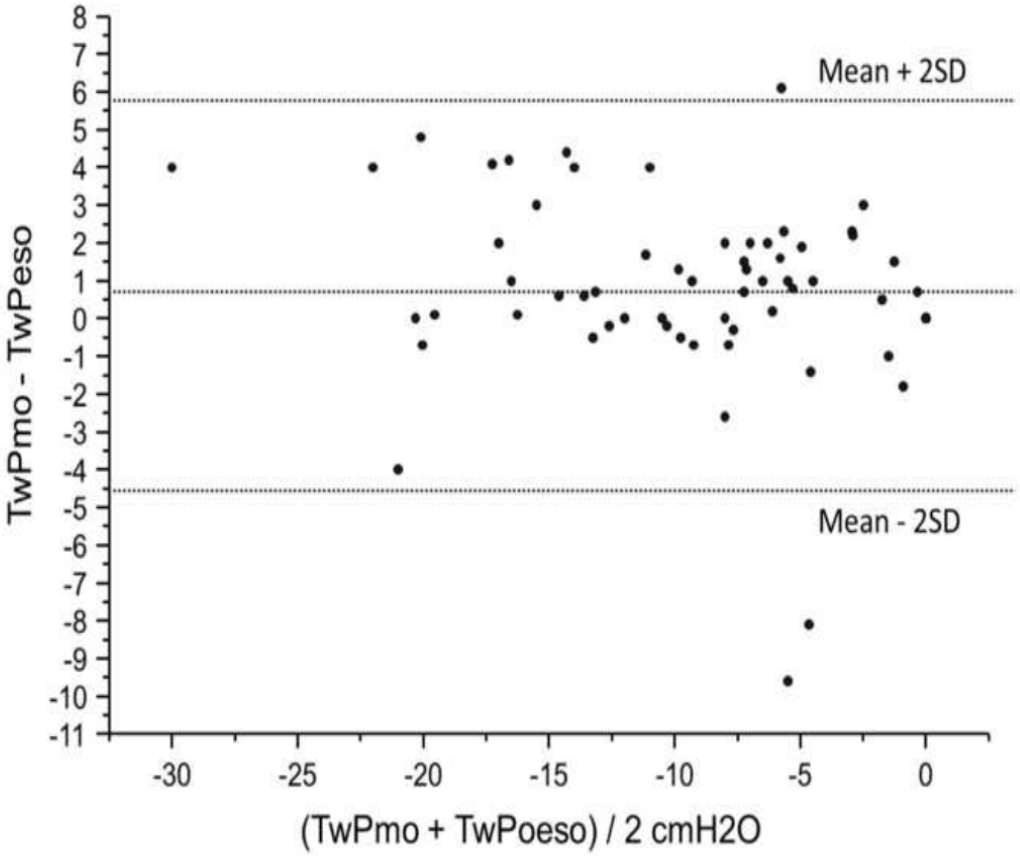


Figure 2

Click here to download Figure Image2.tif



Nous avons observé qu'un déclenchement à partir d'un trigger inspiratoire de -5cmH_2O était la meilleure technique de mesure pour ces patients. De plus, c'est un technique simple, non invasive et non volitionnelle qui, associée aux autres mesures plus simples comme PImax et SNIP, est capable de suivre plus précisément les patients neuromusculaires, permettant aussi d'éviter une évaluation plus invasive, et donc plus désagréable et plus couteuse qui est la mesure de TwPdi.

Dans le cas d'un bilan diagnostic initial, nous proposons un modèle d'évaluations croissant et complémentaire, pour l'évaluation initiale de patients suspects de dysfonction musculaire inspiratoire. En pratique, nous suggérons d'abord une mesure des PImax et SNIP, suivi de TwPbouche, pour finalement procéder à TwPdi uniquement lorsque les tests non invasifs sont anormalement bas. Dans le cas de suivi TwPbouche devrait pouvoir s'insérer facilement comme l'examen non-invasif-non-volitionnel en complément des examens non-invasifs et volitionnels.

Chapitre 8 – Conclusions et perspectives

8.1 - Conclusions

L'exploration systématique et régulière par des outils classiques de la fonction respiratoire nous a permis d'apporter des informations sur la fonction respiratoire et sur l'évolution de celle-ci dans deux pathologies neuromusculaires relativement fréquentes. Ceci souligne le manque de connaissance de l'évolution respiratoire de certaines pathologies neuromusculaires et donc les difficultés en perspective qu'auront les équipes cliniques à évaluer les thérapeutiques innovantes, susceptibles d'être curatives sur les tissus musculaires. Apprécier l'efficacité d'un traitement nécessite de bien connaitre l'évolution de la maladie sans ce traitement. Cela est d'autant plus difficile que d'une part l'évolution spontanée de certaines maladies n'est pas toujours parfaitement connu et/ou décrit et que d'autre part des traitements associés, qui peuvent être considérés comme vitaux ou indispensables ne sont pas en incompatibles mais plutôt complémentaires avec les nouveaux traitements testés, peuvent influer sur les résultats. Finalement, du fait de la diversité des maladies neuromusculaires et les différentes atteintes possibles de la fonction respiratoire, les connaissances sur ce domaine présentent encore un vaste champ d'exploration.

De manière complémentaire, le déroulement de cette thèse a également testé des nouvelles techniques d'évaluation de la fonction respiratoire des patients atteints de maladies neuromusculaires, toujours dans l'objectif de permettre dans les années à venir d'apprécier l'efficacité des traitements émergeants. De ce fait, nous avons proposé une évaluation capable de mieux séparer un syndrome restrictif d'origine pariétale, d'un syndrome restrictif d'origine musculaire. Finalement, nous avons proposé un modèle croissant (en termes de complexité) et complémentaire pour assurer l'évaluation et le suivi des patients atteints d'un syndrome restrictif d'origine neuromusculaire, à l'aide d'une exploration intermédiaire, entre les techniques simples et non invasives et les techniques invasives et complexes, capable de

apprécier la force du diaphragme (à partir d'une mesure non-volitionnelle et non-invasive). D'autres techniques non-invasives et non-volitionnelles, capables de mesurer plus précisément la fonction respiratoire de ces patients, doivent être proposées et devront faire l'objet d'études futures.

8.2 - Perspectives de recherche

Comme nous avons souligné, les évaluations régulières et systématiques sont importantes pour assurer un suivi approprié des patients atteints de maladies neuromusculaires. Surtout, avec les nouvelles thérapeutiques, qui sont aux portes de la phase clinique ou même les thérapeutiques innovantes à venir, il sera important d'assurer l'évaluation objective de ces futurs traitements et d'avoir une approche holistique de cette évaluation. Par exemple, il manque des outils susceptibles d'évaluer l'évolution des fonctions cognitives liés aux pathologies neuromusculaires, et pouvant être modifiées par les traitements. De même, concernant les muscles squelettiques, par exemple, l'imagerie par résonance magnétique a déjà apporté des progrès remarquables sur l'identification de certaines pathologies neuromusculaires (Quijano-Roy, Carlier et al. 2011), mais ne permet pas encore d'identifier toutes les pathologies neuromusculaires et les critères d'évolutivité. Parmi les techniques d'exploration du système respiratoire, la pléthysmographie optoélectronique (POE) présente également un vaste champ de recherche. Ainsi, des études en cours permettent de démontrer que l'on peut apprécier, à partir de cette évaluation non-invasive, la fonction diaphragmatique de certaines pathologies neuromusculaires (Meric 2015). Eventuellement, les prochaines étapes seront, à l'aide d'une POE, d'élargir la compréhension de la fonction diaphragmatique, sur d'autres pathologies neuromusculaires, mais aussi de mieux connaitre la distribution des volumes pulmonaires dans les différents compartiments thora-abdominaux selon les différentes pathologies et/ou d'apprécier les éventuels effets des différents traitements comme l'assistance ventilatoire.

8.3 – Perspectives personnelles

Autant que kinésithérapeute lié aux soins respiratoires, le période de déroulement de ma thèse a été la découverte d'une approche physiologique et métrologique de l'insuffisance respiratoire, car à partir des différents protocoles de recherches, j'ai pu acquérir de nouvelles compétences pour l'évaluation du système respiratoire. Ainsi, j'ai pu approfondir mes connaissances concernant les évaluations classiques, comme la mesure des volumes mobilisables et non mobilisables, et la mesure indirecte de la force des muscles respiratoires.

J'ai pu également envisager l'utilisation des nouveaux outils pour mesurer la fonction respiratoires des patients neuromusculaires. Durant cette période, mon expertise m'a permis de contribuer pour l'élaboration d'une loi réglementant la prise en charge respiratoire des patients neuromusculaires par le Système de Santé Brésilien, à la demande d'une députée brésilienne mandatée pour ce projet de loi. Ainsi, j'ai pu aussi compléter mes connaissances sur la physiopathologie respiratoire de la plupart des maladies neuromusculaires et les méthodes de traitement de l'insuffisance respiratoires et les techniques modernes permettant une assistance à la toux. Les kinésithérapeutes ont la responsabilité de ces techniques au Brésil, et donc mes compétences acquises font de moi un expert nationalement reconnu dans le domaine de la prise en charge et du suivi respiratoire des neuro-myopathies.

En plus, de l'expérience clinique et technologique acquise durant ma thèse, j'ai complété mes compétences en matière de recherche clinique. Cela me permettra d'intégrer, dans un centre hospitalo-universitaire, une équipe multidisciplinaire dédiée aux soins des patients atteints de maladies neuromusculaires. Autant qu'acteur actif de cette équipe, je pourrai apporter mes compétences pour développer une prise en charge thérapeutique respiratoire plus ciblée sur les besoins spécifiques de chaque patient. De plus, j'aurai possiblement une fonction d'enseignant, et je participerai au développement de la recherche

clinique et technologique au Brésil. Les contacts ont déjà été pris dans ce sens où je dois débuter au plus tard en mai 2016.

J'envisage également de développer une structure privée ayant pour but d'évaluer et traiter la défaillance des muscles respiratoires, à domicile, des patients atteints de maladies neuromusculaires. Pour cela la proposition concernera un suivi régulier, une prise en charge multidisciplinaire et l'implication de tout l'entourage du patient.

Références Bibliographiques :

(1999). "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 **116**(2): 521-534.

Aboussouan, L. S. (2015). "Sleep-disordered Breathing in Neuromuscular Disease." Am J Respir Crit Care Med **191**(9): 979-989.

American Thoracic Society/European Respiratory, S. (2002). "ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing." Am J Respir Crit Care Med **166**(4): 518-624.

Annane, D., D. Orlikowski and S. Chevret (2014). "Nocturnal mechanical ventilation for chronic hypoventilation in patients with neuromuscular and chest wall disorders." Cochrane Database Syst Rev **12**: CD001941.

Bach, J. R. (1995). "Amyotrophic lateral sclerosis: predictors for prolongation of life by noninvasive respiratory aids." Arch Phys Med Rehabil **76**(9): 828-832.

Bach, J. R. and M. Goncalves (2004). "Ventilator weaning by lung expansion and decannulation." Am J Phys Med Rehabil **83**(7): 560-568.

Bach, J. R., K. Mahajan, B. Lipa, L. Saporito, M. Goncalves and E. Komaroff (2008). "Lung insufflation capacity in neuromuscular disease." Am J Phys Med Rehabil **87**(9): 720-725.

Bach, J. R., J. O'Brien, R. Krotenberg and A. S. Alba (1987). "Management of end stage respiratory failure in Duchenne muscular dystrophy." Muscle Nerve **10**(2): 177-182.

Bach, J. R. and L. R. Saporito (1996). "Criteria for extubation and tracheostomy tube removal for patients with ventilatory failure. A different approach to weaning." Chest **110**(6): 1566-1571.

Barbe, F., M. A. Quera-Salva, J. de Lattre, P. Gajdos and A. G. Agusti (1996). "Long-term effects of nasal intermittent positive-pressure ventilation on pulmonary function and sleep architecture in patients with neuromuscular diseases." Chest **110**(5): 1179-1183.

Baydur, A., I. Gilgoff, W. Prentice, M. Carlson and D. A. Fischer (1990). "Decline in respiratory function and experience with long-term assisted ventilation in advanced Duchenne's muscular dystrophy." Chest **97**(4): 884-889.

Begin, P., J. Mathieu, J. Almirall and A. Grassino (1997). "Relationship between chronic hypercapnia and inspiratory-muscle weakness in myotonic dystrophy." Am J Respir Crit Care Med **156**(1): 133-139.

Benditt, J. O. and L. J. Boitano (2013). "Pulmonary issues in patients with chronic neuromuscular disease." Am J Respir Crit Care Med **187**(10): 1046-1055.

Benedetti, S., H. Hoshiya and F. S. Tedesco (2013). "Repair or replace? Exploiting novel gene and cell therapy strategies for muscular dystrophies." FEBS J **280**(17): 4263-4280.

Birnkrant, D. J. (2002). "The assessment and management of the respiratory complications of pediatric neuromuscular diseases." Clin Pediatr (Phila) **41**(5): 301-308.

Bott, J., S. Blumenthal, M. Buxton, S. Ellum, C. Falconer, R. Garrod, A. Harvey, T. Hughes, M. Lincoln, C. Mikelsons, C. Potter, J. Pryor, L. Rimington, F. Sinfield, C. Thompson, P. Vaughn, J. White and G. British Thoracic Society Physiotherapy Guideline Development (2009). "Guidelines for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient." Thorax **64 Suppl 1**: i1-51.

Bowles, D. E., S. W. McPhee, C. Li, S. J. Gray, J. J. Samulski, A. S. Camp, J. Li, B. Wang, P. E. Monahan, J. E. Rabinowitz, J. C. Grieger, L. Govindasamy, M. Agbandje-McKenna, X. Xiao and R. J. Samulski (2012). "Phase 1 gene therapy for Duchenne muscular dystrophy using a translational optimized AAV vector." Mol Ther **20**(2): 443-455.

Bushby, K., R. Finkel, D. J. Birnkrant, L. E. Case, P. R. Clemens, L. Cripe, A. Kaul, K. Kinnett, C. McDonald, S. Pandya, J. Poysky, F. Shapiro, J. Tomezsko, C. Constantin and D.

M. D. C. C. W. Group (2010). "Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management." Lancet Neurol **9**(1): 77-93.

Buyse, G. M., T. Voit, U. Schara, C. S. Straathof, M. G. D'Angelo, G. Bernert, J. M. Cuisset, R. S. Finkel, N. Goemans, C. M. McDonald, C. Rummey, T. Meier and D. S. Group (2015). "Efficacy of idebenone on respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy not using glucocorticoids (DELOS): a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 trial." Lancet **385**(9979): 1748-1757.

Canning, B. J., A. B. Chang, D. C. Bolser, J. A. Smith, S. B. Mazzone, L. McGarvey, C. E. C. Panel and C. E. C. Panel (2014). "Anatomy and neurophysiology of cough: CHEST Guideline and Expert Panel report." Chest **146**(6): 1633-1648.

Cattapan, S. E., F. Laghi and M. J. Tobin (2003). "Can diaphragmatic contractility be assessed by airway twitch pressure in mechanically ventilated patients?" Thorax **58**(1): 58-62.

Chabot, F., A. Cornette, V. Robert, B. Vial and J. M. Polu (2001). "[Home ventilation after intensive care]." Rev Mal Respir **18**(3): 267-282.

Chatwin, M., A. H. Nickol, M. J. Morrell, M. I. Polkey and A. K. Simonds (2008). "Randomised trial of inpatient versus outpatient initiation of home mechanical ventilation in patients with nocturnal hypoventilation." Respir Med **102**(11): 1528-1535.

Cirak, S., V. Arechavala-Gomeza, M. Guglieri, L. Feng, S. Torelli, K. Anthony, S. Abbs, M. E. Garralda, J. Bourke, D. J. Wells, G. Dickson, M. J. Wood, S. D. Wilton, V. Straub, R. Kole, S. B. Shrewsbury, C. Sewry, J. E. Morgan, K. Bushby and F. Muntoni (2011). "Exon skipping and dystrophin restoration in patients with Duchenne muscular dystrophy after systemic phosphorodiamidate morpholino oligomer treatment: an open-label, phase 2, dose-escalation study." Lancet **378**(9791): 595-605.

Dean, E., J. Ross, J. D. Road, L. Courtenay and K. J. Madill (1991). "Pulmonary function in individuals with a history of poliomyelitis." Chest **100**(1): 118-123.

Della Marca, G., R. Frusciante, S. Dittoni, C. Vollono, C. Buccarella, E. Iannaccone, M. Rossi, E. Scarano, T. Pirronti, A. Cianfoni, S. Mazza, P. A. Tonali and E. Ricci (2009). "Sleep disordered breathing in facioscapulohumeral muscular dystrophy." J Neurol Sci **285**(1-2): 54-58.

Della Marca, G., R. Frusciante, C. Vollono, S. Dittoni, P. A. Tonali and E. Ricci (2009). "Mouth leaks may complicate positive airway pressure treatment of OSAS in facioscapulohumeral muscular dystrophy." Sleep Med **10**(1): 147-149.

Della Marca, G., R. Frusciante, C. Vollono, E. Iannaccone, S. Dittoni, A. Losurdo, E. Testani, V. Gnoni, S. Colicchio, C. Di Blasi, C. Erra, S. Mazza and E. Ricci (2013). "Pain and the alpha-sleep anomaly: a mechanism of sleep disruption in facioscapulohumeral muscular dystrophy." Pain Med **14**(4): 487-497.

Eagle, M., S. V. Baudouin, C. Chandler, D. R. Giddings, R. Bullock and K. Bushby (2002). "Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation." Neuromuscul Disord **12**(10): 926-929.

Ellis, E. R., P. T. Bye, J. W. Bruderer and C. E. Sullivan (1987). "Treatment of respiratory failure during sleep in patients with neuromuscular disease. Positive-pressure ventilation through a nose mask." Am Rev Respir Dis **135**(1): 148-152.

Emerson, J. (1978). The Evolution of Iron Lungs - Respirators of the body-encasing type.

. Cambridge, MA, USA.

Epstein, S. K. (1994). "An overview of respiratory muscle function." Clin Chest Med **15**(4): 619-639.

Faravelli, I., G. Riboldi, M. Nizzardo, C. Simone, C. Zanetta, N. Bresolin, G. P. Comi and S. Corti (2014). "Stem cell transplantation for amyotrophic lateral sclerosis: therapeutic potential and perspectives on clinical translation." Cell Mol Life Sci **71**(17): 3257-3268.

Finder, J. D., D. Birnkrant, J. Carl, H. J. Farber, D. Gozal, S. T. Iannaccone, T. Kovesi, R. M. Kravitz, H. Panitch, C. Schramm, M. Schroth, G. Sharma, L. Sievers, J. M. Silvestri, L. Sterni and S. American Thoracic (2004). "Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement." Am J Respir Crit Care Med **170**(4): 456-465.

Fiorenza, D., M. Vitacca, L. Bianchi, L. Gabbrielli and N. Ambrosino (2011). "Lung function and disability in neuromuscular patients at first admission to a respiratory clinic." Respir Med **105**(1): 151-158.

Fitting, J. W., R. Paillex, L. Hirt, P. Aebischer and M. Schluep (1999). "Sniff nasal pressure: a sensitive respiratory test to assess progression of amyotrophic lateral sclerosis." Ann Neurol **46**(6): 887-893.

Fromageot, C., F. Lofaso, D. Annane, L. Falaize, M. Lejaille, B. Clair, P. Gajdos and J. C. Raphael (2001). "Supine fall in lung volumes in the assessment of diaphragmatic weakness in neuromuscular disorders." Arch Phys Med Rehabil **82**(1): 123-128.

Fukunaga, H., R. Okubo, T. Moritoyo, N. Kawashima and M. Osame (1993). "Long-term follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy receiving ventilatory support." Muscle Nerve **16**(5): 554-558.

Gaeta, M., O. Musumeci, S. Mondello, P. Ruggeri, F. Montagnese, M. Cucinotta, S. Vinci, D. Milardi and A. Toscano (2015). "Clinical and pathophysiological clues of respiratory dysfunction in late-onset Pompe disease: New insights from a comparative study by MRI and respiratory function assessment." Neuromuscul Disord **25**(11): 852-858.

Goemans, N. M., M. Tulinius, J. T. van den Akker, B. E. Burm, P. F. Ekhart, N. Heuvelmans, T. Holling, A. A. Janson, G. J. Platenburg, J. A. Sipkens, J. M. Sitsen, A. Aartsma-Rus, G. J. van Ommen, G. Buyse, N. Darin, J. J. Verschuuren, G. V. Campion, S. J. de Kimpe and J. C. van Deutekom (2011). "Systemic administration of PRO051 in Duchenne's muscular dystrophy." N Engl J Med **364**(16): 1513-1522.

Gomez-Merino, E. and J. R. Bach (2002). "Duchenne muscular dystrophy: prolongation of life by noninvasive ventilation and mechanically assisted coughing." Am J Phys Med Rehabil **81**(6): 411-415.

Goyenvalle, A. G., G. Avril, A. Amthor, H. Garcia, L. (2015). "Un nouvel outil pour le traitement de la myopathie de Duchenne: les tricyclo-ADN." Med Sci (Paris) **31**(3): 253-256.

Griggs, R. C., R. T. Moxley, 3rd, J. R. Mendell, G. M. Fenichel, M. H. Brooke, A. Pestronk and J. P. Miller (1991). "Prednisone in Duchenne dystrophy. A randomized, controlled trial defining the time course and dose response. Clinical Investigation of Duchenne Dystrophy Group." Arch Neurol **48**(4): 383-388.

Hahn, A. F. (1998). "Guillain-Barre syndrome." Lancet **352**(9128): 635-641.

Henricson, E. K., R. T. Abresch, A. Cnaan, F. Hu, T. Duong, A. Arrieta, J. Han, D. M. Escolar, J. M. Florence, P. R. Clemens, E. P. Hoffman, C. M. McDonald and C. Investigators (2013). "The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study: glucocorticoid treatment preserves clinically meaningful functional milestones and reduces rate of disease progression as measured by manual muscle testing and other commonly used clinical trial outcome measures." Muscle Nerve **48**(1): 55-67.

Heritier, F., F. Rahm, P. Pasche and J. W. Fitting (1994). "Sniff nasal inspiratory pressure. A noninvasive assessment of inspiratory muscle strength." Am J Respir Crit Care Med **150**(6 Pt 1): 1678-1683.

Homnick, D. N., F. White and C. de Castro (1995). "Comparison of effects of an intrapulmonary percussive ventilator to standard aerosol and chest physiotherapy in treatment of cystic fibrosis." Pediatr Pulmonol **20**(1): 50-55.

Hooke, R. (1967). "An account of an experiment make by Mr Hooke of preservating animals alive by blowing through their lungs with bellows." Phil Trans Roy Soc (London) **2**: 539-540.

Hua, D. M., Z. M. Lin, Y. E. Ou, Y. K. Xie, Z. Yang, Q. Liu, Z. G. Zheng, R. C. Chen and N. S. Zhong (2014). "Use of a two-way non-rebreathing valve to simplify the measurement of

twitch mouth pressure using an inspiratory pressure trigger and the establishment of an optimal trigger threshold for healthy subjects and COPD patients." Respir Physiol Neurobiol **201**: 47-54.

Hughes, R. A., A. V. Swan, J. C. Raphael, D. Annane, R. van Koningsveld and P. A. van Doorn (2007). "Immunotherapy for Guillain-Barre syndrome: a systematic review." Brain **130**(Pt 9): 2245-2257.

Humbertclaude, V., D. Hamroun, K. Bezzou, C. Berard, O. Boespflug-Tanguy, C. Bommelaer, E. Campana-Salort, C. Cances, B. Chabrol, M. C. Commare, J. M. Cuisset, C. de Lattre, C. Desnuelle, B. Echenne, C. Halbert, O. Jonquet, A. Labarre-Vila, M. A. N'Guyen-Morel, M. Pages, J. L. Pepin, T. Petitjean, J. Pouget, E. Ollagnon-Roman, C. Richelme, F. Rivier, S. Sacconi, V. Tiffreau, C. Vuillerot, M. C. Picot, M. Claustres, C. Beroud and S. Tuffery-Giraud (2012). "Motor and respiratory heterogeneity in Duchenne patients: implication for clinical trials." Eur J Paediatr Neurol **16**(2): 149-160.

Ibsen, B. (1954). "The anaesthetist's viewpoint on the treatment of respiratory complications in poliomyelitis during the epidemic in Copenhagen, 1952." Proc R Soc Med **47**(1): 72-74.

Ishikawa, Y., T. Miura, Y. Ishikawa, T. Aoyagi, H. Ogata, S. Hamada and R. Minami (2011). "Duchenne muscular dystrophy: survival by cardio-respiratory interventions." Neuromuscul Disord **21**(1): 47-51.

JA, E. J. L. (1958). The Evolution of Iron Lungs: respirators of the body-encasing type, JH Emerson & Company.

Jalinous, R. (1991). "Technical and practical aspects of magnetic nerve stimulation." J Clin Neurophysiol **8**(1): 10-25.

Jenkins, J. G., D. Bohn, J. F. Edmonds, H. Levison and G. A. Barker (1982). "Evaluation of pulmonary function in muscular dystrophy patients requiring spinal surgery." Crit Care Med **10**(10): 645-649.

Jeppesen, J., A. Green, B. F. Steffensen and J. Rahbek (2003). "The Duchenne muscular dystrophy population in Denmark, 1977-2001: prevalence, incidence and survival in relation to the introduction of ventilator use." Neuromuscul Disord **13**(10): 804-812.

Johnson, D. C. and H. Kazemi (1994). "Central control of ventilation in neuromuscular disease." Clin Chest Med **15**(4): 607-617.

Jones, A. (1864). Improvement in vaccum apparatus for treating diseases. USA.

Jones, B. (2003). Normal and abnormal swallowing: imaging in diagnosis and therapy. New York - USA, Springer-Verlag.

Kabitz, H. J., D. Walker, S. Walterspacher and W. Windisch (2007). "Controlled twitch mouth pressure reliably predicts twitch esophageal pressure." Respir Physiol Neurobiol **156**(3): 276-282.

Kang, S. W. and J. R. Bach (2000). "Maximum insufflation capacity." Chest **118**(1): 61-65.

Laghi, F. and M. J. Tobin (1997). "Relationship between transdiaphragmatic and mouth twitch pressures at functional residual capacity." Eur Respir J **10**(3): 530-536.

Levitzky, M. (2013). Pulmonary Physiology. New York - USA, Mc Graw Hill.

Lo, Y. L., A. S. Jordan, A. Malhotra, A. Wellman, R. C. Heinzer, K. Schory, L. Dover, R. B. Fogel and D. P. White (2006). "Genioglossal muscle response to CO2 stimulation during NREM sleep." Sleep **29**(4): 470-477.

LoMauro, A., M. Romei, R. Priori, M. Laviola, M. G. D'Angelo and A. Aliverti (2014). "Alterations of thoraco-abdominal volumes and asynchronies in patients with spinal muscle atrophy type III." Respir Physiol Neurobiol **197**: 1-8.

Lopes, J. M., E. Tabachnik, N. L. Muller, H. Levison and A. C. Bryan (1983). "Total airway resistance and respiratory muscle activity during sleep." J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol **54**(3): 773-777.

Maillard, J. O., L. Burdet, G. van Melle and J. W. Fitting (1998). "Reproducibility of twitch mouth pressure, sniff nasal inspiratory pressure, and maximal inspiratory pressure." Eur Respir J **11**(4): 901-905.

Man, W. D., J. Moxham and M. I. Polkey (2004). "Magnetic stimulation for the measurement of respiratory and skeletal muscle function." Eur Respir J **24**(5): 846-860.

Marks, J. H., K. L. Hare, R. A. Saunders and D. N. Homnick (2004). "Pulmonary function and sputum production in patients with cystic fibrosis: a pilot study comparing the PercussiveTech HF device and standard chest physiotherapy." Chest **125**(4): 1507-1511.

Martinez-Llorens, J., C. Coronell, A. Ramirez-Sarmiento, M. Orozco-Levi, J. M. Espadaler, J. Bautista Galdiz, J. Gea and E. i. COPD (2006). "[Determination of maximal diaphragm strength in chronic obstructive pulmonary disease: cervical magnetic stimulation versus traditional sniff maneuver]." Arch Bronconeumol **42**(10): 509-515.

Mathieu, J., P. Allard, L. Potvin, C. Prevost and P. Begin (1999). "A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy." Neurology **52**(8): 1658-1662.

McCool, F. D. (2006). "Global physiology and pathophysiology of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines." Chest **129**(1 Suppl): 48S-53S.

McDonald, C. M., R. T. Abresch, G. T. Carter, W. M. Fowler, Jr., E. R. Johnson, D. D. Kilmer and B. J. Sigford (1995). "Profiles of neuromuscular diseases. Duchenne muscular dystrophy." Am J Phys Med Rehabil **74**(5 Suppl): S70-92.

McKim, D. A., S. L. Katz, N. Barrowman, A. Ni and C. LeBlanc (2012). "Lung volume recruitment slows pulmonary function decline in Duchenne muscular dystrophy." Arch Phys Med Rehabil **93**(7): 1117-1122.

Mendell, J. R., R. T. Moxley, R. C. Griggs, M. H. Brooke, G. M. Fenichel, J. P. Miller, W. King, L. Signore, S. Pandya, J. Florence and et al. (1989). "Randomized, double-blind six-month trial of prednisone in Duchenne's muscular dystrophy." N Engl J Med **320**(24): 1592-1597.

Meola, G. (2000). "Clinical and genetic heterogeneity in myotonic dystrophies." Muscle Nerve **23**(12): 1789-1799.

Meric, H. F. L. P., D. Orlikowski, D. Prigent, H. Lofaso, F. (2015). "3D analysis of the chest wall motion for monitoring late-onset Pompe disease patients." Neuromuscul Disord.

Miller, R. G., C. E. Jackson, E. J. Kasarskis, J. D. England, D. Forshew, W. Johnston, S. Kalra, J. S. Katz, H. Mitsumoto, J. Rosenfeld, C. Shoesmith, M. J. Strong, S. C. Woolley and N. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of (2009). "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 **73**(15): 1218-1226.

Miske, L. J., E. M. Hickey, S. M. Kolb, D. J. Weiner and H. B. Panitch (2004). "Use of the mechanical in-exsufflator in pediatric patients with neuromuscular disease and impaired cough." Chest **125**(4): 1406-1412.

Molnar, M. J., R. Gilbert, Y. Lu, A. B. Liu, A. Guo, N. Larochelle, K. Orlopp, H. Lochmuller, B. J. Petrof, J. Nalbantoglu and G. Karpati (2004). "Factors influencing the efficacy, longevity, and safety of electroporation-assisted plasmid-based gene transfer into mouse muscles." Mol Ther **10**(3): 447-455.

Muir, J. F. (2004). "[Home mechanical ventilation in France]." Rev Mal Respir **21**(3 Pt 1): 461-464.

Nardi, J., H. Prigent, A. Adala, M. Bohic, F. Lebargy, M. A. Quera-Salva, D. Orlikowski and F. Lofaso (2012). "Nocturnal oximetry and transcutaneous carbon dioxide in home-ventilated neuromuscular patients." Respir Care **57**(9): 1425-1430.

Nardi, J., H. Prigent, B. Garnier, F. Lebargy, M. A. Quera-Salva, D. Orlikowski and F. Lofaso (2012). "Efficiency of invasive mechanical ventilation during sleep in Duchenne muscular dystrophy." Sleep Med **13**(8): 1056-1065.

Paiva, R., U. Krivec, G. Aubertin, E. Cohen, A. Clement and B. Fauroux (2009). "Carbon dioxide monitoring during long-term noninvasive respiratory support in children." Intensive Care Med **35**(6): 1068-1074.

Pellegrini, N., P. Laforet, D. Orlikowski, M. Pellegrini, C. Caillaud, B. Eymard, J. C. Raphael and F. Lofaso (2005). "Respiratory insufficiency and limb muscle weakness in adults with Pompe's disease." Eur Respir J **26**(6): 1024-1031.

Perez, T. (2006). "[Neuromuscular disorders - assessment of the respiratory muscles]." Rev Neurol (Paris) **162**(4): 437-444.

Piper, A. J. and C. E. Sullivan (1996). "Effects of long-term nocturnal nasal ventilation on spontaneous breathing during sleep in neuromuscular and chest wall disorders." Eur Respir J **9**(7): 1515-1522.

Polkey, M. I., M. Green and J. Moxham (1995). "Measurement of respiratory muscle strength." Thorax **50**(11): 1131-1135.

Polkey, M. I., Y. Luo, R. Guleria, C. H. Hamnegard, M. Green and J. Moxham (1999). "Functional magnetic stimulation of the abdominal muscles in humans." Am J Respir Crit Care Med **160**(2): 513-522.

Quijano-Roy, S., R. Y. Carlier and D. Fischer (2011). "Muscle imaging in congenital myopathies." Semin Pediatr Neurol **18**(4): 221-229.

Rabkin, J., M. Ogino, R. Goetz, M. McElhiney, A. Marziliano, T. Imai, N. Atsuta, M. Morita, T. Tateishi, T. Matsumura and H. Mitsumoto (2013). "Tracheostomy with invasive ventilation for ALS patients: neurologists' roles in the US and Japan." Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener **14**(2): 116-123.

Rafferty, G. F., N. Mustfa, W. D. Man, K. Sylvester, A. Fisher, M. Plaza, M. Davenport, S. Blaney, J. Moxham and A. Greenough (2005). "Twitch airway pressure elicited by magnetic phrenic nerve stimulation in anesthetized healthy children." Pediatr Pulmonol **40**(2): 141-147.

Ramsay, M., S. Mandal, E. S. Suh, J. Steier, A. Douiri, P. B. Murphy, M. Polkey, A. Simonds and N. Hart (2015). "Parasternal electromyography to determine the relationship between patient-ventilator asynchrony and nocturnal gas exchange during home mechanical ventilation set-up." Thorax **70**(10): 946-952.

Reid, W. D., J. A. Brown, K. J. Konnyu, J. M. Rurak and B. M. Sakakibara (2010). "Physiotherapy secretion removal techniques in people with spinal cord injury: a systematic review." J Spinal Cord Med **33**(4): 353-370.

Riffard, G. J., A. Labeix, P. (2010). "Que faire en cas d'inefficacité de la toux? Intérêt et modalités d'utilisation du Cough-Assist." Kinésither Rev **103**: 11-17.

Rosiere, J., J. P. Vader, M. S. Cavin, K. Grant, A. Larcinese, R. Voellinger, B. Burnand, J. P. Revelly and J. W. Fitting (2009). "Appropriateness of respiratory care: evidence-based guidelines." Swiss Med Wkly **139**(27-28): 387-392.

Sancho, J., E. Servera, J. Diaz and J. Marin (2004). "Efficacy of mechanical insufflation-exsufflation in medically stable patients with amyotrophic lateral sclerosis." Chest **125**(4): 1400-1405.

Sanders, D. B. and Z. A. Siddiqi (2008). "Lessons from two trials of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis." Ann N Y Acad Sci **1132**: 249-253.

Santé, A. F. c. l. M. H. A. d. (2006). Recommandations pour la pratique clinique - Modalités pratiques de la ventilation non invasive en pression positive, au long cours, à domicile, dans les maladies neuromusculaires**:** 1-49.

Sathyaprabha, T. N., C. Pradhan, A. Nalini, K. Thennarasu and T. R. Raju (2010). "Pulmonary function tests and diaphragmatic compound muscle action potential in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis." Acta Neurol Scand **121**(6): 400-405.

Schoser, B., V. Hill and N. Raben (2008). "Therapeutic approaches in glycogen storage disease type II/Pompe Disease." Neurotherapeutics **5**(4): 569-578.

Shaker, R., Q. Li, J. Ren, W. F. Townsend, W. J. Dodds, B. J. Martin, M. K. Kern and A. Rynders (1992). "Coordination of deglutition and phases of respiration: effect of aging, tachypnea, bolus volume, and chronic obstructive pulmonary disease." Am J Physiol **263**(5 Pt 1): G750-755.

Similowski, T., B. Fleury, S. Launois, H. P. Cathala, P. Bouche and J. P. Derenne (1989). "Cervical magnetic stimulation: a new painless method for bilateral phrenic nerve stimulation in conscious humans." J Appl Physiol (1985) **67**(4): 1311-1318.

Simonds, A. K., F. Muntoni, S. Heather and S. Fielding (1998). "Impact of nasal ventilation on survival in hypercapnic Duchenne muscular dystrophy." Thorax **53**(11): 949-952.

Stehling, F., A. Bouikidis, U. Schara and U. Mellies (2015). "Mechanical insufflation/exsufflation improves vital capacity in neuromuscular disorders." Chron Respir Dis **12**(1): 31-35.

Steier, J., S. Kaul, J. Seymour, C. Jolley, G. Rafferty, W. Man, Y. M. Luo, M. Roughton, M. I. Polkey and J. Moxham (2007). "The value of multiple tests of respiratory muscle strength." Thorax **62**(11): 975-980.

Sullivan, C. E., F. G. Issa, M. Berthon-Jones and L. Eves (1981). "Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares." Lancet **1**(8225): 862-865.

Syabbalo, N. (1998). "Assessment of respiratory muscle function and strength." Postgrad Med J **74**(870): 208-215.

Terzi, N., F. Corne, A. Mouadil, F. Lofaso and H. Normand (2010). "Mouth and nasal inspiratory pressure: learning effect and reproducibility in healthy adults." Respiration **80**(5): 379-386.

Thomas, C. E., S. A. Mayer, Y. Gungor, R. Swarup, E. A. Webster, I. Chang, T. H. Brannagan, M. E. Fink and L. P. Rowland (1997). "Myasthenic crisis: clinical features,

mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation." Neurology **48**(5): 1253-1260.

Trebbia, G., M. Lacombe, C. Fermanian, L. Falaize, M. Lejaille, A. Louis, C. Devaux, J. C. Raphael and F. Lofaso (2005). "Cough determinants in patients with neuromuscular disease." Respir Physiol Neurobiol **146**(2-3): 291-300.

Tzeng, A. C. and J. R. Bach (2000). "Prevention of pulmonary morbidity for patients with neuromuscular disease." Chest **118**(5): 1390-1396.

Vianello, A., M. Bevilacqua, V. Salvador, C. Cardaioli and E. Vincenti (1994). "Long-term nasal intermittent positive pressure ventilation in advanced Duchenne's muscular dystrophy." Chest **105**(2): 445-448.

Vulin, A., I. Barthelemy, A. Goyenvalle, J. L. Thibaud, C. Beley, G. Griffith, R. Benchaouir, M. le Hir, Y. Unterfinger, S. Lorain, P. Dreyfus, T. Voit, P. Carlier, S. Blot and L. Garcia (2012). "Muscle function recovery in golden retriever muscular dystrophy after AAV1-U7 exon skipping." Mol Ther **20**(11): 2120-2133.

Wagner, K. R., N. Lechtzin and D. P. Judge (2007). "Current treatment of adult Duchenne muscular dystrophy." Biochim Biophys Acta **1772**(2): 229-237.

Ward, S., M. Chatwin, S. Heather and A. K. Simonds (2005). "Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia." Thorax **60**(12): 1019-1024.

Weinberg, J., B. Klefbeck, J. Borg and E. Svanborg (2003). "Polysomnography in chronic neuromuscular disease." Respiration **70**(4): 349-354.

Welch, M. A., Jr., B. J. Shapiro, P. Mercurio, W. Wagner and G. Hirayama (1980). "Methods of intermittent positive pressure breathing." Chest **78**(3): 463-467.

Windisch, W., H. J. Kabitz and S. Sorichter (2005). "Influence of different trigger techniques on twitch mouth pressure during bilateral anterior magnetic phrenic nerve stimulation." Chest **128**(1): 190-195.

Winters, J. L. (2012). "Plasma exchange: concepts, mechanisms, and an overview of the American Society for Apheresis guidelines." Hematology Am Soc Hematol Educ Program **2012**: 7-12.

Wohlgemuth, M., B. J. de Swart, J. G. Kalf, F. B. Joosten, A. M. Van der Vliet and G. W. Padberg (2006). "Dysphagia in facioscapulohumeral muscular dystrophy." Neurology **66**(12): 1926-1928.

Wohlgemuth, M., E. L. van der Kooi, R. G. van Kesteren, S. M. van der Maarel and G. W. Padberg (2004). "Ventilatory support in facioscapulohumeral muscular dystrophy." Neurology **63**(1): 176-178.

Zifko, U. A., A. F. Hahn, H. Remtulla, C. F. George, W. Wihlidal and C. F. Bolton (1996). "Central and peripheral respiratory electrophysiological studies in myotonic dystrophy." Brain **119 (Pt 6)**: 1911-1922.

Annexe

Autres références

Communications orales:

Brasil Santos D, Falaize L, Lejaille M, Louis B, Desmarais G, Cognet S, Prigent H, Lofaso F.; Non-Invasive and Non-Volitional Evaluation of Diaphragmatic Force at Neuromuscular Diseases. Poster Discussion Session, ATS, May 2015, Denver, USA.

Brasil Santos D, Falaize L, Boré A, Del Amo Castrillo L, Lacombe M, Prigent H, Lofaso, F.; Measurement of Assisted Vital Capacity to Appreciate the Level of Recruitment at Neuromuscular Diseases. Poster Discussion Session, ATS, May 2015, Denver, USA; et 14th International Conference on Home Mechanical Ventilation – 5th European Respiratory Care Association Congress, Mars 2015, Lyon, France.

Communications affichées:

Brasil Santos D, Boussaid G, Stojkovic T, Orlikowski D, Letilly N, Behin A, Butel S, Lofaso F, Prigent, H.; Respiratory Muscle Dysfunction in Fascioscapulohumeral Muscular Dystrophy. 14th International Conference on Home Mechanical Ventilation – 5th European Respiratory Care Association Congress, Mars 2015, Lyon, France.

Brasil Santos D, Falaize L, Lejaille M, Louis B, Desmarais G, Cognet S, Prigent H, Lofaso F.; Non-invasive and non-volitional evaluation of diaphragmatic force at neuromuscular diseases. 14th International Conference on Home Mechanical Ventilation – 5th European Respiratory Care Association Congress, Mars 2015, Lyon, France.